

**Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025**

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

*Niraparib/Abirateronacetat (Akeega<sup>®</sup>)*

Johnson & Johnson

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 13.03.2026

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>10</b>
1.1 Administrative Informationen .....	10
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	11
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	35
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	37

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	10
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	11
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 4-: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter Endpunkte der Studie AMPLITUDE .....	24
Tabelle 4-128: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter Endpunkte der Studie AMPLITUDE .....	25
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	35
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AA	Abirateronacetat / Abirateron
AAP	Abirateronacetat /Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon
ADT	Androgendeprivationstherapie
AESI	Adverse Events of Special Interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AML	Akute Myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AR	Androgenrezeptor
<i>ATM</i>	Ataxia Telangiectasia Mutated gene
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BICR	Blinded Independent Central Review (Beurteilung durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee)
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
<i>BRCA1/2</i>	BReast CAncer Gene 1/2
<i>BRIP1</i>	<i>BRCA1</i> Interacting Protein C-terminal Helicase 1 gene
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
<i>CDK12</i>	Cyclin-Dependent Kinase 12 gene
<i>CHEK2</i>	Checkpoint Kinase 2 gene
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CYP2D6	Cytochrom P <sub>450</sub> 2D6
CYP3A4	Cytochrom P <sub>450</sub> 3A4
d. h.	das heißt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EBRT	External Beam Radiotherapy (Externe Strahlentherapie)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eCRF	electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EoT	End of Treatment (Ende der Therapie)
EQ-5D VAS	EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)
EQ-5D-3L	EuroQoL 5 Dimensions 3 Levels
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EU-RMP	European Union Risk Management Plan
EWB	Emotional Well-Being (Emotionales Wohlbefinden)
FA	Finale Analyse
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT-PCS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Cancer Subscale
<i>FANCA</i>	Fanconi Anemia Complementation Group A gene

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
FAPSI-8	Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index - 8 Item Version
FAS	Full Analysis Set
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FDC	Fixed-Dose Combination (Fixdosiskombination)
FWB	Functional Well-Being (Funktionales Wohlbefinden)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GnRH-Analoga	Gonadotropin-Releasing-Hormonanalogen
<i>HDAC2</i>	Histone Deacetylase 2 gene
HR	Hazard Ratio
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
IA1	Erste Zwischenanalyse
IA2	Zweite Zwischenanalyse
ICH	International Conference on Harmonisation
IDMC	Independent Data Monitoring Committee (Unabhängiges Data-Monitoring-Komitee)
inkl.	inklusive
INV	Prüfarzt (Investigator)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
IWRS	Interactive Web Response System
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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)
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population
n	Anzahl gültiger Ereignisse
NA	Nicht abschätzbar
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
nmCRPC	non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
<i>PALB2</i>	Partner and Localizer of <i>BRCA2</i> gene
PARP	Poly-Adenosindiphosphat-Ribose-Polymerase
PCS	Prostate Cancer Subscale
PCWG3	Prostate Cancer Working Group 3
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
PRO	Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)
PRO-CTCAE	Patient Reported Outcome – Common Terminology Criteria for Adverse Events
PRS	Pain Related Subscale
PSA	Prostataspezifisches Antigen
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PWB	Physical Well-Being (Physisches Wohlbefinden)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
rPFS	radiographic Progression-Free Survival (Radiographisches Progressionsfreies Überleben)
RR	Relatives Risiko
RS	Regular Strength
SAP	Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan)
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturrecherche
SMD	Standardisierte mittlere Differenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
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
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSP	Time to Symptomatic Progression (Zeit bis zur symptomatischen Progression)
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
VerfO	Verfahrensordnung
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
<p>Zur besseren Lesbarkeit wird im Rahmen des vorliegenden Dossiers bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.</p>	

## 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 gegebenenfalls 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

### 1.1 Administrative Informationen

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Janssen-Cilag International NV
<b>Anschrift:</b>	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 beziehungsweise Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Niraparib/Abirateronacetat</b> Fixdosiskombination
<b>Handelsname:</b>	Akeega®
<b>ATC-Code:</b>	L01XK52
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	Abirateronacetat: 37290 Niraparibtosilat 1 H <sub>2</sub> O: 41651
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	18391900 (50 mg/500 mg Tablette) 18391917 (100 mg/500 mg Tablette)
<b>ICD-10-GM-Code</b>	C61 (Bösartige Neubildung der Prostata)
<b>Alpha-ID</b>	I86600, I67972, I84534, I127421, I116424, I21705, I21713, I21711, I21708, I21573, I21706, I136773, 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 deutschen 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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Niraparib/Abirateron mit Prednison oder Prednisolon ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT).	Notification Date <sup>b</sup> : 06. März 2026	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 deutschen 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 (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Akeega 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.	20. April 2023

#### 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 für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. 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)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit <u>Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon</u> (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom) <i>oder</i></li> <li>• die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid <i>oder</i></li> <li>• die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid <i>oder</i></li> <li>• die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel</li> </ul>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss 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 für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Für den Wirkstoff Niraparib/AAP nahm Johnson & Johnson (J&J) ein Beratungsgespräch zur zVT beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Anspruch.

Das Beratungsgespräch fand am 26. August 2025 zum damals vorläufig geplanten AWG statt:

*„Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon ist gemäß Fachinformation indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mHSPC und HRR-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch)“*

Das AWG von Akeega<sup>®</sup> hat sich nach dem G-BA Beratungsgespräch verändert und lautet:

*„Niraparib/Abirateron mit Prednison oder Prednisolon ist indiziert in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) für die Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch)“.*

Vor dem Hintergrund, dass die Kombinationstherapie mit ADT ergänzt wurde und für Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen keine zielgerichtete Therapie im mHSPC vorliegt, geht J&J davon aus, dass die Änderung im Anwendungsgebiet keine Auswirkungen auf die Festlegung der zVT hat, da im Anwendungsgebiet bisher keine zielgerichtete Therapie vorliegt.

Der G-BA benennt im Rahmen der Beratung folgende zVT (1):

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom)

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel

Für die vorliegende Nutzenbewertung wählt J&J die folgende zVT, welche die Zielpopulation auf Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom einschränkt:

- Abirateronacetat und Prednison in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation

### 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 hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch).

Der G-BA hat Abirateron als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet „*Niraparib/Abirateron mit Prednison oder Prednisolon ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT)*“ festgelegt. Für die Patienten wird aufgrund des Anwendungsgebietes ein Zuschnitt der Studie AMPLITUDE auf Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen vorgenommen. Zusätzlich werden auf Basis des Zulassungsgebietes von Abirateron als zVT nur Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC, die ein hohes Risiko aufweisen, ausgewertet. Neudiagnostizierte Patienten umfassen Patienten, bei denen innerhalb

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von 3 Monaten vor Randomisierung das mHSPC festgestellt wurde. Die Hochrisiko-Prognose ist definiert als das Vorliegen von mindestens 2 der folgenden 3 Risikofaktoren: Gleason-Score von  $\geq 8$ ; Vorliegen von  $\geq 3$  Läsionen in der Knochenszintigraphie; Vorliegen von messbaren viszeralen Metastasen. Die Analysepopulation in der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und *BRCA1/2*-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch) mit hohem Risiko.

Für die Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit wird der zweite Datenschnitt (IA2) betrachtet. Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *TSP*, den Symptomskalen des *BPI-SF*, *TCC* und *EQ-5D VAS* abgeleitet. Zudem werden die klinisch relevanten Endpunkte *rPFS (primärer Endpunkt)*, *Zeit bis zur Schmerzprogression* und *Zeit bis zur PSA-Progression* dargestellt. Für den ergänzend dargestellten Endpunkt *rPFS* wird zusätzlich der erste Datenschnitt (IA1), als finale Analyse für diesen Endpunkt, betrachtet. Für die patientenberichteten Endpunkte werden die Ergebnisse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Niraparib/AAP herangezogen.

**Mortalität**

Das mHSPC ist eine bösartige Krebserkrankung. Besonders Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen haben häufig einen aggressiven Krankheitsverlauf. Die Verlängerung des *OS* ist eines der zentralen Therapieziele in der Behandlung des Prostatakarzinoms. Das *OS* stellt aufgrund der eindeutigen Definition und objektiven Messbarkeit grundsätzlich einen validen Endpunkt dar und ist unbestritten von unmittelbarer Patientenrelevanz.

Zum zweiten Datenschnitt sind in der Analysepopulation nach einer Nachbeobachtungsdauer von 40,5 Monaten insgesamt 23 Todesfälle (39,7 %) im Niraparib/AAP-Arm und 28 Todesfälle (56,0 %) im AAP-Arm aufgetreten.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich zum zweiten Datenschnitt für die Analysepopulation ein nicht signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen zum Signifikanzniveau 5 % ( $HR=0,766$  [0,44; 1,33];  $p=0,346$ ). Das mediane Überleben wurde im Interventionsarm noch nicht erreicht. Im Kontrollarm liegt das mediane Überleben bei 36,0 Monaten.

Insgesamt zeigt sich ein deutlicher Trend im *OS* zugunsten des Interventionsarms, insbesondere vor dem Hintergrund, dass in der Kaplan-Meier Kurve erkennbar ist, dass sich die Überlebenskurven zwischen Interventions- und Kontrollarm nach ca. 24 Monaten deutlich trennen. Das mediane *OS* für den Interventionsarm ist selbst bei einer Beobachtungszeit von ca. über 40 Monaten noch nicht erreicht. Mehr als 28% der Patienten im Kontrollarm haben bereits eine Folgetherapie mit einem PARP-Inhibitor wie z.B. Olaparib bekommen. Unter Berücksichtigung dieser leitlinienkonformen Gabe von PARPi in der nachfolgenden Therapielinie im Kontrollarm zeichnet sich dennoch ein deutlicher Trend im *OS* zum Vorteil von Niraparib/AAP ab.

## Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)*, den Items der Symptomskalen des *BPI-SF (Stärkster Schmerz und Schmerzbeeinträchtigung)*, *TCC* und *EQ-5D VAS* abgeleitet. Zudem werden die klinisch relevanten Endpunkte *rPFS (primärer Endpunkt)*, *Zeit bis zur Schmerzprogression*, *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz* und *Zeit bis zur PSA-Progression* ergänzend dargestellt.

## Zeit bis zur symptomatischen Progression

Ein wichtiges Ziel bei der Therapie einer palliativen Erkrankung wie dem mHSPC ist die möglichst lange Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und das Hinauszögern der damit assoziierten patientenrelevanten Folgen. Eine Krankheitsprogression geht in der Regel mit der Verschlechterung bzw. Verstärkung der bereits vorhandenen Krankheitssymptome oder aber mit dem Auftreten neuer Symptome, wie z.B. Schmerzen einher. Diese werden durch das Wachstum des Tumors und die Streuung in benachbarte oder weiter entfernte Organe verursacht.

Die Relevanz des Endpunktes *TSP* leitet sich aus der unmittelbaren Patientenrelevanz des direkten Auftretens der krebsbedingten Symptomatik ab. Aus dieser tumorassoziierten Symptomatik kann aufgrund der Art und Schwere der Symptomatik ein Bedarf für eine supportive Therapie mit Einsatz klinisch relevanter Interventionen folgen, wie z. B. die notwendige Bestrahlung aufgrund von skelettalen Symptomen oder Krebschmerzen oder die Anlage einer Nephrostomie oder die Einlage eines Blasenkatheters. Durch die Definition einer Relevanzschwelle in Form symptomassoziierten Interventionen gehen symptomatische Progressionsereignisse nur dann in die Auswertung ein, sofern die Schwere des Ereignisses eine therapeutische Konsequenz erfordert, sodass sichergestellt ist, dass alle auswertungsrelevanten Ereignisse in den Komponenten patientenrelevant und von vergleichbarer Schwere sind. Diese eingegangenen Ereignisse haben belastende Auswirkungen auf die Patienten und deren Alltagsaktivitäten, sodass insgesamt der Endpunkt *TSP* der Endpunktkategorie schwer bzw. schwerwiegend zuzuordnen ist.

Für die *Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyse)* zeigt sich zum zweiten Datenschnitt in der Analysepopulation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Niraparib/AAP im Vergleich zu AAP mit einem HR von 0,45 [0,22; 0,95];  $p=0,0354$ . Demnach verringert Niraparib/AAP das Risiko, eine symptomatische Krankheitsprogression zu erleiden, statistisch signifikant um 55% im Vergleich zu Abirateron. Der Median im Kontrollarm liegt bei 41,9 Monaten. Im Interventionsarm ist der Median hingegen bisher noch nicht erreicht. Für die Betrachtung der Subskalen zeigen sich für die Komponenten zum zweiten Datenschnitt in der Analysepopulation konsistente gleichgerichtete Effekte. Für die präspezifizierte Analyse des *TSP* liegt das HR bei 0,31 [0,13; 0,75];  $p=0,0095$ .

Die Sensitivitätsanalyse des Endpunktes *TSP* zeigt einen mit der Hauptanalyse vergleichbaren Effektschätzer (HR=0,45 [0,22; 0,94];  $p=0,035$ ). Die Sensitivitätsanalyse zeigt die Auswertung der Hauptanalyse für den Endpunkt *TSP* unter Berücksichtigung des Datums für das Auftreten der Symptome (UE Datum) anstelle des Datums der Durchführung der Intervention. Die

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Konsistenz der Ergebnisse erhöht die Robustheit der Aussage zur Verlängerung der *Zeit bis zur symptomatischen Progression* durch die Kombination aus Niraparib und Abirateron.

In der Auswertung der symptomatischen Ereignisse ist zu erkennen, dass fast alle Ereignisse auf Schmerzen zurückzuführen sind. Im Median treten die Progressionsereignisse eher spät im Studienverlauf auf (im Interventionsarm bisher nicht erreicht im Kontrollarm nach 36 Monaten). Die in der Studie AMPLITUDE erzielte Verlängerung der Zeit ohne krankheitsspezifische Symptome, die so schwer sind, dass sie in den meisten Fällen einer Intervention bedürfen, ist im Kontext der Schwere der Erkrankung bei Patienten mit mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen zu betrachten. Die zusätzlichen Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt *TSP* zeigen eine sehr hohe Konsistenz zu den Ergebnissen der Hauptanalysen, was die Belastbarkeit der vorliegenden Auswertungen bestätigt. Für die Patienten im Anwendungsgebiet bedeutet der beschriebene Vorteil in der *Zeit bis zur symptomatischen Progression* eine Abschwächung schwerwiegender Symptome (insbesondere von Schmerzen), eine Verlängerung der Zeit bis zur Symptomatischen Progression ohne krankheitsspezifische Symptome und eine spürbare Linderung der Erkrankung.

**Zeit bis zum rPFS**

Für die *Zeit bis zum rPFS* zeigt sich zum ersten Datenschnitt (finale Analyse (IA1) für den Endpunkt *rPFS*) für die Analysepopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen zum Signifikanzniveau 5 % (HR=0,46 [0,25; 0,82]; p=0,009). Es zeigt sich eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Progressionsrisikos um 54,5 % gegenüber der zVT Abirateron. Es traten bei deutlich weniger Patienten im Niraparib/AAP-Arm (31,0 %) radiographische Progressionen auf als im Kontrollarm (58,0 %).

Für die *Zeit bis zum rPFS* zeigt sich zum zweiten Datenschnitt für die Analysepopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen zum Signifikanzniveau 5 % (HR=0,41 [0,23; 0,72]; p=0,0021). Es zeigt sich eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Progressionsrisikos um 59% gegenüber der zVT Abirateron. Es traten bei deutlich weniger Patienten im Niraparib/AAP-Arm (32,8%) radiographische Progressionen auf als im Kontrollarm (66%). Für Patienten im Niraparib/AAP-Arm wurde das mediane rPFS noch nicht erreicht, wohingegen dieses für Patienten im Kontrollarm bereits nach 20,27 Monaten erreicht wurde.

**Zeit bis zur PSA-Progression**

Ein statistisch signifikanter Vorteil von Niraparib/AAP konnte ebenfalls in der Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zur PSA-Progression beobachtet werden.

Für die *Zeit bis zur PSA-Progression* zeigt sich zum zweiten Datenschnitt für die Analysepopulation ein signifikanter Unterschied zum Signifikanzniveau 5 % (HR=0,36 [0,19; 0,67]; p=0,001). Es zeigt sich eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Progressionsrisikos um 64,0 % gegenüber der zVT Abirateron.

**Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie**

Die *TCC* konnte in der Analysepopulation unter Niraparib/AAP numerisch im Vergleich zum Kontrollarm zum zweiten Datenschnitt verlängert werden (HR=0,65 [0,33; 1,27]; p=0,207).

**Schmerz***Zeit bis zur Schmerzprogression*

Für die *Zeit bis zur Schmerzprogression* zeigt sich zum zweiten Datenschnitt für die Analysepopulation kein Unterschied zwischen den Interventionsarmen zum Signifikanzniveau 5 % (HR=0,99 [0,43;2,26]; p=0,9802).

*BPI-SF*

Für den Endpunkt *BPI-SF Stärkster Schmerz – Erste Verschlechterung* zeigt sich zum zweiten Datenschnitt für die Analysepopulation kein Unterschied zwischen den Interventionsarmen in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung (HR=0,96 [0,56; 1,63]; p=0,8717). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 18,8 Monate im Behandlungsarm und 21,2 Monate im Kontrollarm.

Für den Endpunkt *BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – Erste Verschlechterung* zeigt sich zum zweiten Datenschnitt für die Analysepopulation kein Unterschied zwischen den Interventionsarmen in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung (HR=0,83 [0,47; 1,45]; p=0,5057). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 33,2 Monate im Behandlungsarm und 22,0 Monate im Kontrollarm.

Die Ereignisse der *ersten Verschlechterung* treten im Median sehr früh auf. Wie oben gezeigt, treten im Vergleich hierzu beim Endpunkt *TSP* die Schmerzereignisse, die mit einer symptomatischen Progression verbunden sind, deutlich später im Therapieverlauf auf (s. 4.4.2.2.1). Dies weist darauf hin, dass die Ereignisse des Endpunkts *BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung* sich von denen des Endpunkts *TSP* unterscheiden und macht plausibel, warum trotz des deutlichen Vorteils beim Endpunkt *TSP* kein signifikanter Unterschied in den Schmerzendpunkten zum BPI-SF (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) beobachtet wird. In Anhang 4-G ist ergänzend der Endpunkt *BPI-SF Stärkster Schmerz - bestätigte Verschlechterung* dargestellt, der die Verschlechterung zeigt, bei der der Schwellenwert bei allen folgenden Erhebungen bis zum Ende der Beobachtung überschritten wird. In dieser Auswertung treten die Schmerzereignisse später im Studienverlauf auf (in beiden Armen ist der Median noch nicht erreicht) und zeigen, ähnlich wie beim Endpunkt *TSP*, einen signifikanten Vorteil für den Interventionsarm (HR=0,27 [0,07; 0,99]; p=0,048; Niraparib/AAP: n=3 (5,2%) vs. AAP: n=10 (20%)). Wie im Abschnitt 4.2.5.2.3 in Modul 4 erläutert, wurde dieser Endpunkt zusätzlich ausgewertet, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

**EQ-5D VAS**

Für den Endpunkt *EQ-5D VAS* zeigt sich zum zweiten Datenschnitt für die Analysepopulation kein Unterschied zwischen den Interventionsarmen in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung (HR=1,26 [0,73;2,16]; p=0,4006).

### Fazit der Nutzenkategorie Morbidität

Für Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen, besteht ein hoher, derzeit ungedeckter Bedarf an gut wirksamen und zielgerichteten Therapieoptionen. Dies unterstreicht den medizinischen Bedarf für gezielte Therapien wie Niraparib/AAP, die insbesondere das Fortschreiten der Krankheit in dieser Hochrisikogruppe verzögern.

In der Gesamtschau zeigt sich in der Nutzenkategorie Morbidität für die patientenrelevanten Endpunkte eine Überlegenheit von Niraparib/AAP gegenüber der zVT. Die Patienten in der Analysepopulation profitieren von der Therapie mit Niraparib/AAP im Sinne einer deutlichen und signifikanten Abschwächung schwerwiegender Symptome gemessen über den Endpunkt *TSP*. Unter Berücksichtigung der Schwere der durch ein Prostatakarzinom verursachten Symptomatik hat die Verhinderung von absehbar auftretenden und interventionsbedürftigen Symptomen der Erkrankung, die mit einem hohen Leidensdruck assoziiert sind, für die Patienten eine besondere Bedeutung.

Ebenso zeigt sich eine nachhaltige auch statistisch signifikante Verbesserung in den klinisch relevanten Endpunkten *Zeit bis zum rPFS* und *Zeit bis zur PSA-Progression*. Der Vorteil in der Morbidität wird zusätzlich durch die numerischen Vorteile in den Endpunkten *BPI-SF* und *Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie (TCC)* bestätigt. Diese Vorteile in den Endpunkten *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, *Zeit bis zum rPFS* und *Zeit bis zur PSA-Progression* führen zu einem Hinauszögern eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung, sodass erkrankungsbedingte Symptomaten und Komplikationen ebenfalls erst zu einem späteren Zeitpunkt auftreten. Die ergänzenden Analysen werden supportiv dargestellt und unterstützen die Relevanz und Robustheit der oben genannten statistisch signifikanten Vorteile.

Insgesamt ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet von Niraparib/AAP durch eine deutliche bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Nutzenkategorie Morbidität ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (32,8%) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (48,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 22,11 (Monate) im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,35; 1,22]; p=0,1798). Bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtscore FACT-G – erste Verschlechterung* treten im Behandlungsarm 26 Ereignisse (44,8%) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (48,0%) auf. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 26,09 Monate im Behandlungsarm und 21,22 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,51; 1,61]; p=0,7294).

## Sicherheit und Verträglichkeit

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Niraparib/AAP gegenüber Abirateron in den Gesamtraten und zu den statistisch signifikanten UE auf Ebene der SOC und PT dargestellt.

### Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

#### *Jegliche UE (ergänzend dargestellt)*

Ergebnisse zum Endpunkt *UE Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* werden ergänzend dargestellt. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib/AAP und AAP bei *jeglichen UE*. Das HR beträgt 1,49 [1,00;2,23]; p=0,0519.

#### *SUE*

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil zwischen Niraparib/AAP und AAP bei *SUE*. Das HR beträgt 2,10 [1,07;4,13]; p=0,0321.

#### *Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil zwischen Niraparib/AAP und AAP bei *schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*. Das HR beträgt 3,86 [2,31;6,46], p<0,0001.

#### *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)*

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib/AAP und AAP bei *UE, die zum Therapieabbruch (mind. eine Therapiekomponente) führen*. Das HR beträgt 2,51 [0,81;7,75]; p=0,1102.

### Einordnung SUE

In der Analysepopulation zeigt sich für die Gesamtrate der *SUE* ein statistisch signifikanter Nachteil der Interventionstherapie mit Niraparib/AAP gegenüber der Kontrolltherapie mit AAP. Insgesamt wurden auf der Ebene der Gesamtraten der *SUE* in der Analysepopulation 41 Patienten mit *SUE* dokumentiert, davon 29 im Interventionsarm und 12 im Kontrollarm.

Das mediane Alter der Patienten liegt im Interventionsarm bei 68 Jahren und im Kontrollarm bei 65 Jahren. Der Anteil älterer Patienten ( $\geq 75$  Jahre) ist im Interventionsarm höher ausgeprägt (29,3% vs. 12%), während im Kontrollarm der Anteil jüngerer Patienten (< 65 Jahre) höher liegt (34,5% vs. 48%). In der Regel ist ein höheres Alter z. B. durch verminderte physiologische Reserven, Komorbiditäten oder schwächere Immunantwort auch mit einem höheren Risiko für *schwerwiegende UE* verbunden. Die in der Studie AMPLITUDE beobachteten häufigsten *SUE* betreffen solche Ereignisse, die ebenfalls auf ein höheres Alter zurückgeführt werden können, insbesondere Infektionen, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Herzerkrankungen. Für Infektionen wies die Mehrheit der betroffenen Patienten zudem bereits zu Baseline bekannte Risikofaktoren auf, die die Entwicklung dieser Infektionen begünstigten.

Im Interventionsarm konnte bei 16 von 29 Patienten eine vollständige Genesung des jeweils ersten *SUE* dokumentiert werden, im Kontrollarm bei insgesamt 3 von 12 Patienten. Diese *SUE* waren im Allgemeinen durch Dosisanpassungen (Unterbrechungen/Reduzierung) und

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Die meisten Patienten, die Niraparib/AAP erhielten, konnten die volle Dosis der Studienbehandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung in der Analysepopulation in der Studie AMPLITUDE fortsetzen. Für jeweils 4 Patienten im Interventions- und Kontrollarm konnte keine Genesung des ersten *SUE* dokumentiert werden. Insgesamt sind drei Todesfälle im Interventionsarm (plötzlicher Tod, Covid-19 Pneumonie, Herz-Kreislauf-Stillstand) und ein Todesfall im Kontrollarm (Herzstillstand) als *SUE* dokumentiert.

**UE auf Ebene der SOC und PT*****SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems***

Das HR für die Kategorie *jegliche UE (unabhängig vom Schweregrad)* beträgt 2,28 [1,34; 3,87];  $p=0,0023$ . Das HR für die Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* beträgt 10,85 [3,27; 35,98],  $p<0,0001$ . Bei den *SUE* und *UE, 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 *jegliche UE (unabhängig vom Schweregrad)*, der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* zeigt. Für das *PT Anämie* beträgt das HR für die Kategorie *jegliche UE (unabhängig vom Schweregrad)* 2,55 [1,40;4,65];  $p=0,0023$ . Das HR für die Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* beträgt 9,96 [2,30;43,04];  $p=0,0021$ . Bei den *SUE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich für diese PT kein signifikanter Unterschied.

Anämien können als hämatologische Ereignisse des mHSPC durch die Verdrängung des gesunden Knochenmarks durch die Tumorzellen während der Metastasierung verursacht werden. Anämien wurden bereits in der Vergangenheit beim Einsatz von Niraparib beobachtet und sind allgemein eine bekannte Nebenwirkung der PARP-Inhibitoren, die im klinischen Alltag gut behandelbar sind. Sie stellen eine typische Nebenwirkung der medikamentösen Behandlung der Patienten mit mHSPC dar, insbesondere aufgrund des fortgeschrittenen Alters dieser Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie durch den Wegfall der stimulierenden Wirkung durch Androgene auf die Erythropoese aufgrund der therapeutischen Kastration.

Zu Studienbeginn wiesen in der Analysepopulation bereits 48,3% der Patienten im Interventionsarm und 34% der Patienten im Kontrollarm eine leichtgradige bis mäßige Anämie auf. Von den Patienten, die im Studienverlauf ein *Schweres UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* oder *SUE* entwickelten, hatten bereits über 60% der Patienten eine Anämie zur Baseline (*UE CTCAE-Grad  $\geq 3$* : 57,9; *SUE*: 75%). In der Analysepopulation trat im Median eine Anämie im Interventionsarm nach 53 Tagen bei Patienten mit einem Ereignis auf. Im Kontrollarm wurde der Median noch nicht erreicht. Nach den Empfehlungen in der Fachinformation für Akeega soll bis zum dritten Behandlungsmonat eine laborchemische Kontrolle auf Anämie mittels großen Blutbildes mind. zweiwöchentlich erfolgen. Dieses Kontrollintervall ermöglicht eine zuverlässige und zeitgerechte Diagnosestellung der Anämie sowie eine adäquate Therapieeinleitung. Das Auftreten einer Anämie führte in der Analysepopulation im

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Interventionsarm bei 36,2% der Patienten zu Dosisunterbrechungen und bei 17,2 % der Patienten zu einer fachinformationskonformen Dosisreduktion. Aufgrund einer Anämie erfolgte im Interventionsarm in n=14 (24,1%) Fällen eine Transfusion und im Kontrollarm bei n=1 Patienten. Das Auftreten einer Anämie führte lediglich bei einem Patienten (1,7 %) im Interventionsarm zum Absetzen der Behandlung. Insgesamt ist die Nebenwirkung Anämie im mHSPC und im Rahmen der Behandlung mit einem PARP-Inhibitor bekannt und in der Regel gut behandelbar.

*PT Neutropenie*

Unter die SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* fällt die PT *Neutropenie*, für die sich ebenfalls jeweils ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *jegliche UE (unabhängig vom Schweregrad)* und *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* zeigt. Für das PT *Neutropenie* beträgt das Hazard Ratio für die Kategorie *jegliche UE (unabhängig vom Schweregrad)* 6,08 [1,78; 20,77];  $p=0,0040$ . In der Analysepopulation wurde in beiden Armen der Median noch nicht erreicht. In der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* traten 7 im Interventionsarm und 0 Ereignisse im Kontrollarm auf (HR=NA [0,00; NA];  $p=0,9933$ ; Log Rank p-Wert=0,0008). In den *SUE* sowie bei den *UE, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich für diese PT kein signifikanter Unterschied.

**SOC Gefäßerkrankungen**

Zum zweiten Datenschnitt zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Gefäßerkrankungen* der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* nach der Behandlung mit Niraparib/AAP im Vergleich zu AAP. Das HR für die Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* beträgt 4,62 [1,74; 12,22];  $p=0,0021$ . Bei *jeglichen UE (unabhängig vom Schweregrad)*, den *SUE* und den *UE, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich für diese SOC kein signifikanter Unterschied.

*PT Hypertonie*

Unter die SOC *Gefäßerkrankungen* fällt die PT *Hypertonie*, für die sich ebenfalls jeweils ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *jegliche UE (unabhängig des Schweregrades)* und *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* zeigt. Für das PT *Hypertonie* beträgt das HR für die Kategorie *jegliche UE (unabhängig des Schweregrades)* 3,05 [1,53;6,09];  $p=0,0015$  und für die Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* 4,62 [1,74; 12,22];  $p=0,0021$ . Bei den *SUE* und den *UE, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich für diese PT kein signifikanter Unterschied.

Zur Einordnung der Studienergebnisse ist wichtig, dass eine  $\geq 3$  Grad Nebenwirkung bereits dokumentiert wurde, wenn eine neue antihypertensiv wirksame Therapie initiiert wurde oder eine Dosisanpassung einer bereits bestehenden antihypertensiv wirksamen Therapie erfolgte, selbst wenn die Blutdruckwerte 160 mmHg systolisch bzw. 100 mmHg diastolisch nicht überschritten wurden. In der AMPLITUDE-Studie wurde kein Grad 4 oder 5 Ereignis für den PT *Hypertonie* dokumentiert, ebenfalls trat kein Fall einer hypertensiven Krise auf. Ein hoher Anteil der Patienten erhielt zu Studienbeginn und über den Studienzeitraum von AMPLITUDE hinweg eine begleitende antihypertensive Therapie.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Das Auftreten einer Hypertonie führte in der Analysepopulation im Interventionsarm bei n=11 (19,0%) der Patienten zu Dosisunterbrechungen und bei einem Patienten (2,0%) im Kontrollarm. Bei einem Patienten (1,7%) im Interventionsarm musste aufgrund einer Hypertonie die Dosis reduziert werden. Ebenfalls führte das Auftreten einer Hypertonie bei keinem Patienten zum Absetzen der Behandlung. Insgesamt ist die Nebenwirkung Hypertonie im mHSPC und im Rahmen der Behandlung mit einem PARP-Inhibitor bekannt und in der Regel gut behandelbar.

**Fazit der Nutzenkategorie Verträglichkeit**

Das in der Studie AMPLITUDE gezeigte Nebenwirkungsprofil der Kombination aus Niraparib und Abirateron umfasst primär PARP-Inhibitor-bezogene unerwünschte Ereignisse wie Anämie, Neutropenie sowie Hypertonie. Sowohl bei der Betrachtung der Gesamtraten der Verträglichkeit als auch auf Ebene der SOC und PT zeigen sich signifikante Unterschiede zuungunsten der Behandlung mit Niraparib/AAP im Vergleich zu AAP. Insbesondere die *schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* und *SUE* zeigen hier einen statistisch signifikanten Nachteil der Interventionstherapie mit Niraparib/AAP. In Bezug auf die *schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* und *SUE* stellte die EMA fest, dass diese Nebenwirkungen durch Dosisanpassungen, -unterbrechungen und supportive Maßnahmen kontrollierbar sind und bekannte Nebenwirkungen von Niraparib/AAP darstellen. Sowohl die PT *Anämie*, die PT *Neutropenie* als auch die PT *Hypertonie* sind bekannte Nebenwirkungen von Niraparib/AAP bei Patienten mit mCRPC. Diese Ereignisse waren im Allgemeinen durch Dosisanpassungen (Unterbrechungen/Reduzierung) und unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Die meisten Patienten, die Niraparib/AAP erhielten, konnten die volle Dosis der Studienbehandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung in der Analysepopulation in der Studie AMPLITUDE fortsetzen.

Die aufgetretenen *unerwünschten Ereignisse* nach der Behandlung mit Niraparib/AAP sind in der Regel nur von kurzer Dauer und ziehen zumeist keine langfristigen Komplikationen nach sich. Niraparib/AAP verfügt über ein gut handhabbares Sicherheitsprofil, welches den bekannten Nebenwirkungsprofilen der Einzelsubstanzen entspricht. Ein hohes Maß an Sensibilisierung des medizinischen Personals für Anzeichen des Auftretens unerwünschter Ereignisse und Erfahrung in der Behandlung der unerwünschten Ereignisse minimieren das Risiko für einen schweren Verlauf im Praxisalltag. Zudem zeigt sich in der Studie AMPLITUDE kein Nachteil in den patientenberichteten Endpunkten. Die signifikanten Unterschiede in der Nutzenkategorie der Verträglichkeit führen zu keinem Nachteil in der Lebensqualität. Daher sind die Nachteile in der Kategorie *Sicherheit und Verträglichkeit* nicht derart, dass sie zu einer Herabstufung des Zusatznutzen führen.

**Subgruppenanalysen**

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert wesentlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Niraparib/AAP im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie AAP. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation für die Analysepopulation der *Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und BRCA1/2-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen*, abgeleitet

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 <sup>c</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung <sup>b</sup>	
A	Niraparib/Abirateron ist indiziert in Kombination mit Prednison oder Prednisolon für die Behandlung erwachsener Patienten mit <u>neudiagnostiziertem</u> , metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), <u>die ein hohes Risiko aufweisen</u> .	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen c: 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 das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls 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 AMPLITUDE

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 4-9: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter Endpunkte der Studie AMPLITUDE

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>		
<b>Mortalität</b>							
<b>OS</b>							
AMPLITUDE	23/58 (39,7%)	NA [32,13; NA]	28/50 (56,0%)	36,04 [27,89; NA]	0,77 [0,44; 1,33]; p=0,3457	Kein Zusatznutzen	
<b>Morbidität</b>							
<b>rPFS (primärer Endpunkt) (ergänzend dargestellt)</b>							
AMPLITUDE (1. Datenschnitt (IA1)) <sup>d</sup>	18/58 (31%)	NA [29,47; NA]	29/50 (58%)	20,27 [14,75; 25,79]	0,46 [0,25; 0,82] 0,0093	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
AMPLITUDE (2. Datenschnitt (IA2)) <sup>e</sup>	19/58 (32,8%)	NA [36,44; NA]	33/50 (66,0%)	20,27 [14,75; 25,79]	0,41 [0,23; 0,72]; p=0,0021		
<b>Zeit bis zu einer symptomatischen Progression (TSP)</b>							
AMPLITUDE (Hauptanalyse) <sup>f</sup>	12/58 (20,7%)	NA [NA; NA]	21/50 (42,0%)	41,92 [25,69; NA]	0,45 [0,22; 0,95]; p=0,0354		
Sensitivitätsanalyse (Hauptanalyse mit Datum des Progressionsereignis - UE Datum) <sup>g</sup>	12/58 (20,7%)	NA [NA; NA]	21/50 (42,0%)	NA [23,72; NA]	0,45 [0,22; 0,94]; 0,0348		
Zeit bis zur symptomatischen Progression (präspezifizierte Operationalisierung)	8/58 (13,8%)	NA [NA; NA]	19/50 (38,0%)	NA [29,63; NA]	0,31 [0,13; 0,75]; p=0,0095		
<b>TSP Komponente: Zeit bis zu einer EBRT bei skelettalen und beckenbezogenen Symptomen</b>							
AMPLITUDE	4/58 (6,9%)	NA [NA; NA]	8/50 (16,0%)	NA [41,92; NA]	0,48 [0,14; 1,60]; p=0,2312		
<b>TSP Komponente: Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffs</b>							
AMPLITUDE	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/50 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]		

## 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 (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>TSP Komponente: Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse</b>						
AMPLITUDE	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,12 [0,01; 1,04]; p=0,0538	
<b>TSP Komponente: Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen</b>						
AMPLITUDE	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,06; 1,55]; p=0,1536	
<b>TSP Komponente: Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe</b>						
AMPLITUDE	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA]; p=0,9956	
<b>TSP Komponente: Zeit bis zur chronischen Opioidgabe</b>						
AMPLITUDE	5/58 (8,6%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,30; 4,19]; p=0,8610	
<b>Zeit bis zur Schmerzprogression (ergänzend dargestellt)</b>						
AMPLITUDE	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	11/50 (22,0%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,43; 2,26]; p=0,9802	
<b>BPI-SF</b>						
<b>BPI-SF – Stärkster Schmerz (Erste Verschlechterung)</b>						
AMPLITUDE	30/58 (51,7%)	18,83 [11,96; NA]	27/50 (54,0%)	21,16 [10,12; 40,54]	0,96 [0,56; 1,63]; p=0,8717	
<b>BPI-SF – Stärkster Schmerz (Bestätigte Verschlechterung)<sup>h</sup></b>						
AMPLITUDE	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	10/50 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,07; 0,99]; p=0,0477	
<b>BPI-SF – Durchschnittlicher Schmerz (Erste Verschlechterung)</b>						

## 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 (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>		
AMPLITUDE	28/58 (48,3%)	19,45 [14,52; NA]	25/50 (50,0%)	21,16 [11,01; NA]	0,95 [0,55; 1,64]; p=0,8503		
<b>BPI-SF – Schmerzbeeinträchtigung (Erste Verschlechterung)</b>							
AMPLITUDE	24/58 (41,4%)	33,22 [15,67; NA]	26/50 (52,0%)	22,01 [10,12; NA]	0,83 [0,47; 1,45]; p=0,5057		
<b>EQ-5D VAS</b>							
<b>EQ-5D VAS (Erste Verschlechterung)</b>							
AMPLITUDE	31/58 (53,4%)	16,62 [6,47; 37,78]	25/50 (50,0%)	24,38 [14,88; NA]	1,26 [0,73; 2,16]; p=0,4006		
<b>Zeit bis zu einer zytotoxischen Chemotherapie (TCC)</b>							
AMPLITUDE	15/58 (25,9%)	NA [NA; NA]	20/50 (40,0%)	NA [23,75; NA]	0,65 [0,33; 1,27]; p=0,2104		
<b>Zeit bis zur PSA-Progression (ergänzend dargestellt)</b>							
AMPLITUDE	15/58 (25,9%)	NA [NA; NA]	30/50 (60,0%)	16,56 [11,07; 29,04]	0,36 [0,19; 0,67]; p=0,0014		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<b>FACT-P</b>							
<b>FACT-P Gesamt (Erste Verschlechterung)</b>							
AMPLITUDE	19/58 (32,8%)	NA [16,62; NA]	24/50 (48,0%)	22,11 [11,60; NA]	0,65 [0,35; 1,22]; p=0,1798	Kein Zusatznutzen	
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>							
<b>Jegliche UE (ergänzend dargestellt)</b>							
AMPLITUDE	58/58 (100,0%)	0,46 [0,20; 0,53]	49/50 (98,0%)	0,69 [0,39; 1,28]	1,49 [1,00;2,23] p=0,0519	Kein Zusatznutzen	
<b>SUE</b>							

## 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 (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
AMPLITUDE	29/58 (50,0%)	32,07 [14,46; NA]	12/50 (24,0%)	NA [29,34; NA]	2,10 [1,07; 4,13]; p=0,0321	
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</b>						
AMPLITUDE	51/58 (87,9%)	2,79 [1,87; 4,80]	23/50 (46,0%)	21,12 [9,49; NA]	3,86 [2,31; 6,46]; p<0,0001	
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</b>						
AMPLITUDE	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,51 [0,81; 7,75]; p=0,1102	
<b>SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen</b>						
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>						
AMPLITUDE	27/58 (46,6%)	23,52 [5,55; NA]	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	10,85 [3,27; 35,98]; <0,0001	
<b>SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen   PT: Anämie</b>						
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>						
AMPLITUDE	19/58 (32,8%)	NA [NA; NA]	2/50 (4,0%)	NA [NA; NA]	9,96 [2,30; 43,04]; 0,0021	
<b>SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen   PT: Neutropenie</b>						
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>						
AMPLITUDE	7/58 (12,1%)	NA [NA; NA]	0/50 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [0,00; NA]; 0,9933	
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>						
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>						
AMPLITUDE	23/58 (39,7%)	NA [7,39; NA]	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	4,62 [1,74; 12,22] 0,0021	
<b>SOC: Gefäßerkrankungen   PT: Hypertonie</b>						

## 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 (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>						
AMPLITUDE	23/58 (39,7%)	NA [7,39; NA]	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	4,62 [1,74; 12,22] 0,0021	
<p>a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR &lt;1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an.</p> <p>d: Analysezeitpunkt: Erster Datenschnitt 07. Januar 2025 (IA1).</p> <p>e: Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 03. Oktober 2025 (IA2).</p> <p>f: Auswertung des präspezifizierten Endpunktes inklusive der Zeit bis zur chronischen Opioidgabe.</p> <p>g: Auswertung der Hauptanalyse für den Endpunkt TSP unter Berücksichtigung des Datums für das Auftreten der Symptome (UE Datum) anstelle des Datums der Durchführung der Intervention.</p> <p>h: Auswertung in Anhang 4-G im Modul 4.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateron 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, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EBRT: External Beam Radiotherapy (Externe Strahlentherapie), FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR: Hazard Ratio, IA1: Erste Zwischenanalyse, inkl.: inklusive, INV: Prüfarzt (Investigator), KI: Konfidenzintervall, mHSPC: metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (metastasiertes hormonsensitives 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**

Bei mHSPC-Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen schreitet der Tumor unter der bisherigen Standardtherapie schneller voran, woraus sich ein besonderer Bedarf für eine auf *BRCA1/2*-zielgerichtete Therapie ergibt. Aufgrund der Schwere der durch das Prostatakarzinom verursachten Symptomatik hat die Verhinderung von Symptomen der Erkrankung, die mit einem hohen Leidensdruck assoziiert sind, für die Patienten eine besondere Bedeutung.

Die Daten der Studie AMPLITUDE haben gezeigt, dass bei Patienten in der Analysepopulation unter der Therapie mit Niraparib/AAP krankheitsbedingte Symptome wie z. B. Krebschmerzen, Frakturen und Rückenmarkskompressionen, gemessen über den Endpunkt *TSP*, signifikant später auftreten. Darin besteht eine deutliche Abschwächung schwerwiegender Symptome.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dieser Vorteil in der Morbidität wird sowohl dadurch gestützt, dass die patientenrelevanten Endpunkte *Gesamtüberleben* in der Kategorie Mortalität, sowie *TCC*, *Zeit bis zur Schmerzprogression* und *BPI-SF* der Kategorie Morbidität und *FACT-P* in der Kategorie Lebensqualität einen zumindest numerischen Vorteil ausweisen als auch die klinisch relevanten Endpunkte *Zeit bis zum rPFS* und *Zeit bis zur PSA-Progression* signifikante Vorteile zugunsten der Kombination mit Niraparib zeigen.

Die unerwünschten Ereignisse sind im Allgemeinen nur von kurzer Dauer und lassen sich in der Versorgungsrealität durch sensibles Monitoring und adäquate Behandlung kontrollieren. Zudem zeigen sich keine Nachteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Niraparib/AAP verfügt über ein gut handhabbares Sicherheitsprofil, welches den bekannten Nebenwirkungsprofilen der Einzelsubstanzen entspricht. Daher sind die Nachteile in der Kategorie *Sicherheit und Verträglichkeit* nicht derart, dass sie zu einer Herabstufung des Zusatznutzen führen. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet ein **Hinweis auf einen beträchtlichen 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/Abirateron ist indiziert in Kombination mit Prednison oder Prednisolon für die Behandlung erwachsener Patienten mit neudiagnostiziertem, metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), die ein hohes Risiko aufweisen.

*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)*

Wesentliches Ziel im mHSPC ist die Verzögerung der Krankheitsprogression zum kastrationsresistenten Stadium, das mit deutlich verkürzten Überlebenszeiten, einer Verminderung der Lebensqualität sowie morbiditätsbezogenen Komplikationen verbunden ist. Ohne geeignete Therapie besteht das Risiko für ein rasches Fortschreiten der Erkrankung in das

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

metastasierte kastrationsresistente Stadium, das mit geringen Überlebenszeiten assoziiert ist. Darüber hinaus sind weitere Behandlungsziele die Linderung von belastenden Symptomen, der Erhalt der Lebensqualität sowie der Verlängerung der Überlebenszeit und Vermeidung von Komplikationen. Diese Ziele stellen wichtige Faktoren für die Therapieentscheidung dieser Patienten dar. Während das nichtmetastasierte Prostatakarzinom im Frühstadium bei frühzeitiger Diagnose mit einer günstigen Prognose verbunden ist und kurativ behandelt werden kann, bleibt das mHSPC trotz der therapeutischen Fortschritte im letzten Jahrzehnt eine unheilbare und lediglich palliativ behandelbare Erkrankung, da mit dem Auftreten von Fernmetastasen keine Heilung mehr möglich ist. In der Folge verschlechtert sich die Prognose mit Fortschreiten der Erkrankung in das metastasierte Stadium auf eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von nur noch 56 %.

Im Stadium des mHSPC leiden die Patienten nicht nur unter den Symptomen des Prostatakarzinoms und/oder den Folgen der primären Therapie (radikale Prostatektomie, Strahlentherapie), sondern auch unter den durch Metastasen verursachten Symptomen, die zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität führen können. Das Tumorwachstum verursacht eine Verschlechterung der bereits bestehenden Symptome im Krankheitsverlauf. Für diese Patienten sind besonders die Knochenmetastasen belastend, die im Krankheitsverlauf im weiter fortgeschrittenen mCRPC Stadium bei 80-90 % aller Patienten 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 Thrombozytopenien können zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und als Folge der Schmerzentwicklung zu eingeschränkter Mobilität der Patienten beitragen. Neben organbezogenen Symptomen wie Harnverhalt, Hydronephrosis, Symptomen 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.

Forschung und Versorgung konzentrieren sich im Prostatakarzinom zunehmend auch auf Therapien im Bereich der Präzisionsmedizin. Die Erforschung genetischer Treiber im Prostatakarzinom in den letzten Jahren führt durch die Entdeckung, dass HRR-Gene als onkogene Treiber wirken können, zu einem heterogenen Erkrankungsbild des mHSPC. Bis auf eine konventionelle ADT haben diese Patienten im mHSPC häufig noch keine aktive Behandlung mit einer AR-gerichteten NHS oder Chemotherapie erhalten, sodass Niraparib/AAP die erste zielgerichtete Therapie im mHSPC für diese Patienten darstellt.

Während die derzeitigen therapeutischen Ansätze mit einer NHS wie Apalutamid, Enzalutamid, Darolutamid oder eine Therapie mit Abirateron mit einem Überlebensvorteil in Verbindung gebracht werden und das Fortschreiten der Erkrankung verzögern, zeigen die Patienten mit mHSPC 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 des mHSPC in den letzten 10 Jahren mit Taxanen und NHS besteht in dieser Patientengruppe ein hoher ungedeckter Bedarf, da bisher zielgerichtete Therapien für Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen im mHSPC fehlen. Das Prostatakarzinom gehört bisher zu

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

den Indikationen mit den am wenigsten verfügbaren Optionen an zielgerichteten Therapien. Die Erkrankung ist bei diesen Patienten im mHSPC-Stadium besonders aggressiv und schreitet unter der bisherigen Standardbehandlung schnell voran, sodass diese Patienten signifikant kürzere Überlebenszeiten als Patienten ohne *BRCA1/2*-Mutationen zeigen. Das Gesamtüberleben von Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen im mHSPC beträgt 26,2 Monate, was im Vergleich zu 55,1 Monaten für Patienten ohne Mutationen um die Hälfte verkürzt ist (Hazard Ratio (HR)=2,7 [95 % Konfidenzintervall (KI) 2,0; 3,6];  $p < 0,001$ ). Diese Patienten erleben deutlich früher einen radiographischen Progress (HR=2,4 [1,8; 3,3];  $p < 0,001$ ) und erreichen eher das Stadium der Kastrationsresistenz, bei dem der Krebs nicht mehr auf den Hormonentzug anspricht (HR=2,2 [1,7; 3,0];  $p < 0,001$ ). Die Studie CAPTURE zeigt, dass Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen im mHSPC eine signifikant schlechtere Prognose und eine unzureichende Wirksamkeit der Standardtherapien aufweisen. Dadurch wird die Prognose im Vergleich zu Patienten ohne *BRCA1/2*-Mutationen als ungünstiger eingestuft und ist mit einer reduzierten Lebensqualität verbunden. Diese Ergebnisse deuten auf einen potenziellen Mangel an Wirksamkeit derzeit vorhandener Therapien bei Patienten mit mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen hin. Dies unterstreicht den hohen medizinischen Bedarf für gezielte Therapien wie Niraparib/AAP, die das Fortschreiten der Krankheit verzögern und das Überleben in dieser Hochrisikogruppe verbessern könnten.

Zusammenfassend gibt es für die Behandlung von Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen einen Bedarf an Therapien, die zu einer Linderung der Symptomatik führen sowie gleichzeitig die Lebensqualität nicht erheblich durch Nebenwirkungen einschränken. Bedingt durch die genetischen *BRCA1/2*-Mutationen schreitet der Tumor bei Patienten mit mHSPC unter den bisherigen Standardtherapien schneller voran. Diese Patienten haben eine schlechtere Prognose und eine geringere Überlebensrate. Für diese Patienten mit mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen besteht daher ein hoher, derzeit ungedeckter Bedarf an wirksamen, gut verträglichen und zielgerichteten Therapieoptionen.

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

Mit der Zulassung von Niraparib/AAP im mHSPC liegt den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zum ersten Mal eine zielgerichtete Therapieoption vor, die spezifisch für Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen im mHSPC zugelassen.

Für die Therapieeinleitung ist die molekulare Diagnostik zum Nachweis des Vorliegens des entsprechenden Biomarkers unabdingbar und folglich prognoseentscheidend. Die Kombination von Niraparib und Abirateron bietet einen wirksamen Ansatz, bei dem bei Patienten gleichzeitig zwei onkogene Treiber therapeutisch angegangen werden: Aufgrund der Androgenabhängigkeit des Prostatakarzinoms bleibt für diese Patienten die gezielte AR-gerichtete Behandlung mit Abirateron 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). 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.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Niraparib/AAP ist eine zielgerichtete Therapie, die bereits im mCRPC spezifisch für Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen (somatisch/in der Keimbahn) zugelassen ist. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens hat Niraparib/AAP auf Basis der Studie MAGNITUDE einen beträchtlichen Zusatznutzen für die unvorbehandelten Patienten mit mCRPC und *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, vom G-BA erhalten.

In der Studie AMPLITUDE führt die Behandlung mit Niraparib/AAP im AWG bei „Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT)“ zu einer nicht statistisch signifikanten Überlebenszeitverlängerung (HR=0,799 [0,576; 1,109]; p=0,180) im Median von 4,4 Monaten. Die Patienten im AWG profitieren von der Therapie mit Niraparib/AAP im Sinne einer deutlichen Abschwächung schwerwiegender Symptome, wie z. B. Krebschmerzen gemessen über den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* (HR=0,461 [0,309; 0,688]; p<0,0001), aber auch hinsichtlich der anhaltenden Verringerung des stärksten Schmerzes gemessen mittels *BPI-SI*. Ebenso werden durch die Therapie mit Niraparib/AAP nachfolgende zytotoxische Krebsbehandlungen hinausgezögert (HR=0,574 [0,397; 0,830]; p=0,0003) und dadurch ebenfalls damit zusammenhängende schwerwiegende Nebenwirkungen wie z. B. einer Verschlechterung in der Lebensqualität der Patienten entgegengewirkt. Eine nachhaltige Verbesserung in den Endpunkten *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)* (HR=0,494 [0,363; 0,671]; p<0,0001) und *Zeit bis zur PSA-Progression* (HR=0,429 [0,306; 0,602]; p<0,0001) führt zu einem Hinauszögern eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung, sodass erkrankungsbedingte Symptomaten und Komplikationen ebenfalls erst zu einem späteren Zeitpunkt auftreten. Gleichzeitig profitieren die Patienten von dem Erhalt der Lebensqualität, da insbesondere die Vermeidung schmerzbedingter Beeinträchtigungen eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens darstellt. Niraparib/AAP verfügt über ein gut handhabbares Sicherheitsprofil, welches den bekannten Nebenwirkungsprofilen der Einzelsubstanzen entspricht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der 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 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung <sup>b</sup>	
A	Erwachsene Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch).	334-470
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

b: Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen
---

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 1-11: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch).	Niraparib/Abirateron ist indiziert in Kombination mit Prednison oder Prednisolon für die Behandlung erwachsener Patienten mit <u>neudiagnostiziertem</u> , metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), <u>die ein hohes Risiko aufweisen</u> .	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	212-313
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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch).	61.259,56 € bis 63.520,76 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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 beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A		AAP (+ konventionelle ADT (s. u.) und Glukokortikoide als Begleittherapie)		2.737,68 € bis 4.998,88 €
		Darolutamid in Kombination mit Docetaxel (+ konventionelle ADT als Begleittherapie)		50.770,52 € bis 53.022,99 €
		Apalutamid (+ konventionelle ADT als Begleittherapie)		36.208,53 € bis 38.461,00 €
		Enzalutamid (+ konventionelle ADT als Begleittherapie)		41.974,23 € bis 44.226,70 €
B		Darolutamid in Kombination mit Docetaxel (+ konventionelle ADT als Begleittherapie)		50.770,52 € bis 53.022,99 €
		Apalutamid (+ konventionelle ADT als Begleittherapie)		36.208,53 € bis 38.461,00 €
		Enzalutamid (+ konventionelle ADT als Begleittherapie)		41.974,23 € bis 44.226,70 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 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: März 2026) entnommen.

Akeega wird angewendet mit Prednison oder Prednisolon:

- zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (*metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC) und *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT).
- zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (*metastatic castration-resistant prostate cancer*, 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 Akeega 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, MDS/AML, ggf. Überweisung an einen Hämatologen. Die genaue Beschreibung der Kontrollen vor Behandlungsbeginn und während

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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.

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
- Myelodysplastisches Syndrom (MDS) / akute myeloide Leukämie (AML)

Wichtige potenzielle Risiken:

- 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%