

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Niraparib/Abirateronacetat (Akeega[®])

Johnson & Johnson

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.03.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: DNA-Reparaturmechanismen	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Bindung des PARP-Reparaturkomplexes an die geschädigte DNA und Dissoziation.....	10
Abbildung 2-2: Mechanismus der PARP-Inhibition in einer Zelle mit/ohne HRR-Mutation.....	11
Abbildung 2-3: Abirateron hemmt die Androgenbiosynthese im Hoden, der Nebennierenrinde und in den Prostatakarzinom-Zellen.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon
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 gene
<i>CHEK2</i>	Checkpoint Kinase 2 gene
CYP17	17 α -Hydroxylase/C17,20-Lyase
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DSB	Double-Strand Breaks (Doppelstrangbruch)
EU	Europäische Union
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.
<i>FANCA</i>	Fanconi Anemia Complementation Group A gene
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
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormonanalogen
<i>HDAC2</i>	Histone Deacetylase 2 gene
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
inkl.	inklusive
J&J	Johnson & Johnson

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
LNCaP	Lymph Node Carcinoma of the Prostate
LuCaP	Lu Carcinoma of the Prostate
mCRPC	metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
mHSPC	metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (metastasiertes hormonsensitives 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
PARP	Poly-Adenosindiphosphat-Ribose-Polymerase
PZN	Pharmazentralnummer
RAD51	RAD51 Rekombinase
SSB	Single-Strand Breaks (Einzelstrangbrüche)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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

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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis 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.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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

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

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

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

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.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 Androgenrezeptor (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, hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer, mHSPC) die gezielte AR-gerichtete Behandlung einen zentralen therapeutischen Ansatz dar. Der derzeitige Behandlungsstandard für Patienten¹ mit mHSPC beinhaltet Therapien, die an unterschiedlichen Stellen in der AR-Signalkaskade eingreifen, einschließlich des Androgen-Biosynthese-Inhibitors Abirateronacetat oder des AR-Antagonisten Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid (4-6).

Veränderungen in den homologen Rekombinationsreparatur Genen beim metastasierten Prostatakarzinom

Zusätzlich zur Androgenabhängigkeit wird bei bis zu 30 % der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom eine Veränderung (Mutation) in Genen, die an der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) beteiligt sind, festgestellt (7-10). Diese Mutationen können somatisch auftreten oder sind als Keimbahnmutation nachweisbar (10, 11). HRR ist der Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-Reparaturweg, der beim Prostatakarzinom am häufigsten gestört ist (12). Diese HRR-Mutationen wirken als onkogene Treiber und sind bei Patienten mit mHSPC und Mutationen in HRR-Genen wie *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 BRCA1/2-Mutationen haben; die Patienten haben dadurch einen raschen Fortschritt der Erkrankung und ein verkürztes Gesamtüberleben (9, 10).

¹ 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.

Bei Patienten, die eine *BRCA1/2*-Mutation aufweisen, wurde der Poly-Adenosindiphosphat-Ribose-Polymerase (PARP)-Signalweg als potenzieller Angriffspunkt für die Behandlung mit einem PARP-Inhibitor wie Niraparib identifiziert. Zum besseren Verständnis der HRR-Mutationen, wie 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 homologen Rekombinationsreparatur-Genen

Genomische Instabilität und Mutationen gehören zu den Schlüsselveränderungen, 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 (13).

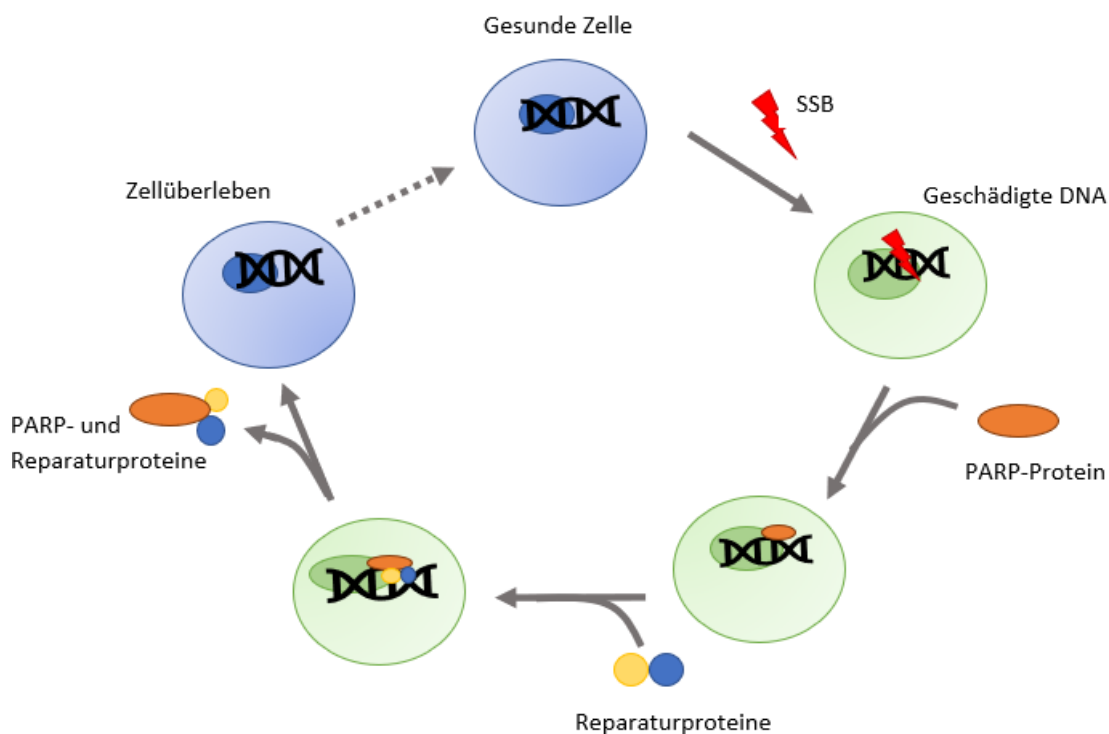
An DNA-Molekülen treten im Verlauf des Zellzyklus immer wieder Schäden auf. Diese DNA-Schäden können bei intrazellulären Prozessen, wie z. B. durch Fehler bei der DNA-Replikation, oder durch äußere Einflüsse wie Strahlen oder chemische Noxen entstehen. Neben direkten Veränderungen der Nukleotidsequenz sind Brüche im DNA-Strang kritische Ereignisse. Hierbei kann ein einzelner Strang der DNA-Doppelhelix oder beide Stränge betroffen sein (14).

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

Reparatursysteme eines DNA-Einzelstrangschadens/Einzelstrangbrüchen
<ul style="list-style-type: none"> • Korrekturlesen durch DNA-Polymerase • Basenexzisionsreparatur • Nukleotidexzisionsreparatur
Reparatursysteme von DNA-Doppelstrangschäden/Doppelstrangbrüchen
<ul style="list-style-type: none"> • Homologe Rekombinationsreparatur • Nicht-homologe Reparatur
Quellen: (8, 14-19)

PARP-Enzyme (PARP-1 und -2) sind an der Erkennung von Einzelstrangbrüchen (Single-Strand Breaks, SSB) und der Basenexzisionsreparatur (BER) 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) (20, 21).



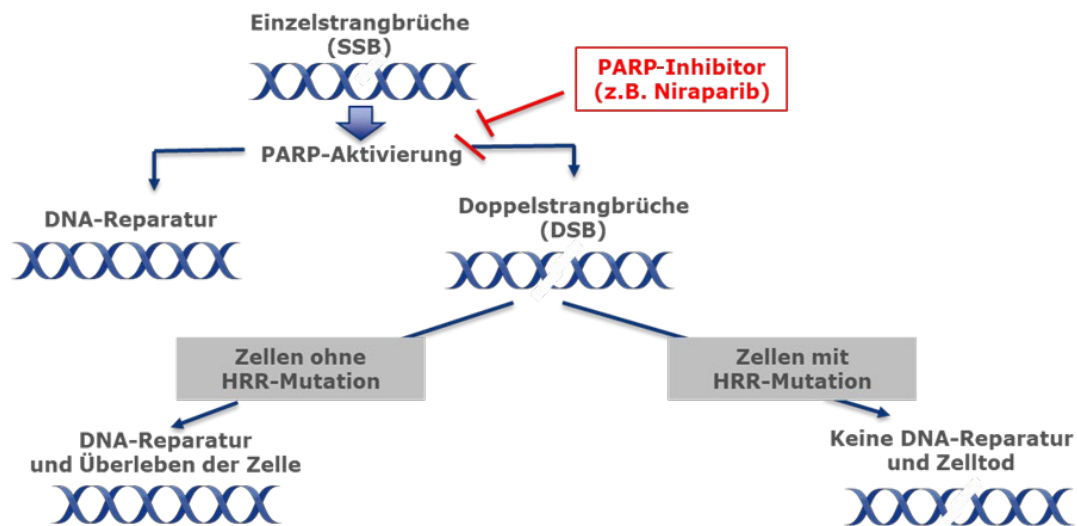
Abkürzungen: SSB: Single-Strand Breaks (Einzelstrangbruch), DNA: Deoxyribonucleid Acid (Desoxyribonucleinsäure), PARP: Poly-Adenosindiphosphat-Ribose-Polymerase

Quelle: modifiziert nach Dziadkowiec et al. 2016 (20)

Abbildung 2-1: Bindung des PARP-Reparaturkomplexes an die geschädigte DNA und Dissoziation

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 (8, 22, 23) (siehe Abbildung 2-2).

In Tumorzellen, die somatische oder Keimbahn-Mutationen in *BRCA1* und *BRCA2*-Genen, aufweisen, kommt es jedoch zu einem Verlust der homologen Rekombination (homologe Rekombinationsdefizienz, HRD) und DSB können nicht mehr ausreichend repariert werden (24) (siehe Abbildung 2-2).



Abkürzungen: SSB: Single-Strand Breaks (Einzelstrangbrüche), PARP: Poly-Adenosindiphosphat-Ribose-Polymerase, DNA: Deoxyribonucleid Acid (Desoxyribonukleinsäure), DSB: Double-Strand Breaks (Doppelstrangbruch), HRR: homologe Rekombinationsreparatur

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Sonnenblick et al. 2015 (24)

Abbildung 2-2: Mechanismus der PARP-Inhibition in einer Zelle mit/ohne HRR-Mutation

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 (25). In einer kompetenten Zelle sind verschiedene HRR-Gene an der Reparatur von DSB beteiligt (8, 26).

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

Niraparib als Inhibitor von PARP

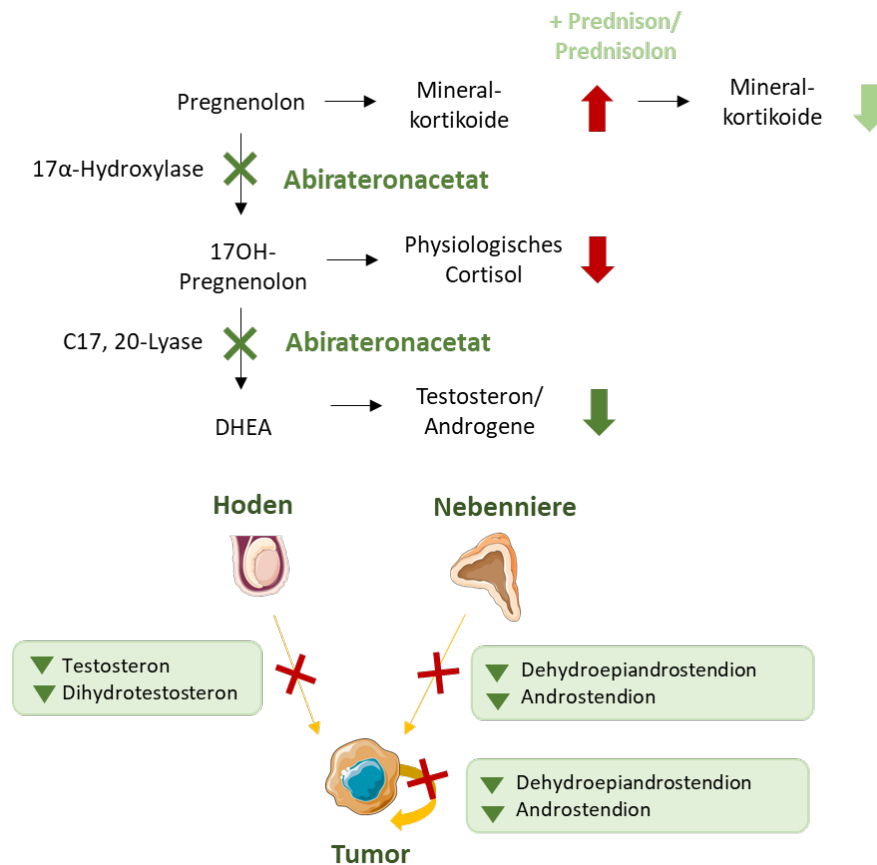
Niraparib, ein oral verfügbarer, hochselektiver, potenter PARP-Inhibitor beider DNA-Reparaturpolymerasen PARP-1 und PARP-2 (28), nutzt durch Inhibition von PARP gezielt die defekte homologe Rekombination von Krebszellen mit Keimbahn- und/oder somatischen Mutationen der HRR-Gene aus und leitet deren Zelltod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

Ist es durch die Wirkung von Niraparib in Krebszellen mit z. B. *BRCAl/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 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, steroidaler Androgen-Biosynthese-Inhibitor und hemmt selektiv das Enzym 17 α -Hydroxylase/C17,20-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 α -Hydroxylierung und Spaltung der C17,20-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).



Abkürzungen: *CYP17*: 17α-Hydroxylase/C17,20-Lyase, DHEA: Dehydroepiandrosteron.

Quelle: modifiziert nach Cheng et al. 2009 (37)

Abbildung 2-3: Abirateron hemmt die Androgenbiosynthese im Hoden, der Nebennierenrinde und in den Prostatakarzinom-Zellen

Kombination von 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 Abschnitt 3.1.2).

Niraparib (wie auch andere PARP-Inhibitoren) wurde 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). In der placebokontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie MAGNITUDE konnte die Wirksamkeit von Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (Niraparib/AAP) bei Patienten mit *BRCA1/2* Mutationen im metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom gezeigt werden (52).

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 (53).

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 (54).

Klinische Praxis/klinisches Setting

Die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aus PARP-Inhibitor und AR-gerichteter Therapie konnte für Patienten mit *BRCA1/2*-Mutation im metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) für die Wirkstoffkombinationen Niraparib/Abirateron, Olaparib/Abirateron sowie Talazoparib/Enzalutamid in randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien gezeigt werden (55-57). 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 (58, 59).

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Niraparib/AAP 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 (60) belegt und führte unter Berücksichtigung der Evidenz aus der pivotalen Studie MAGNITUDE am 19. April 2023 zur Zulassung des Kombinationspräparates (61). Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens hat Niraparib/AAP als Kombinationspräparat auf Basis der Studie MAGNITUDE einen beträchtlichen Zusatznutzen für nicht vorbehandelte 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 (62). In der randomisiert kontrollierten Phase-III-Studie AMPLITUDE wurde die Wirksamkeit von Niraparib/AAP als Kombinationspräparat zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie (ADT) bei Patienten mit mHSPC untersucht (63). Eingeschlossen wurden Patienten, die eine Keimbahn- oder somatische Mutation eines oder mehrerer HRR-Gene aufwiesen und die zur Behandlung des mHSPC maximal 6 Monate ADT, bis zu 6 Zyklen Docetaxel oder 45 Tage Abirateron/Prednisolon erhalten haben. Das Patientenkollektiv wurde 1:1 in den Therapiearm mit Niraparib/AAP und ADT oder in den Vergleichsarm mit Placebo/AAP und ADT randomisiert. Der primäre Studienendpunkt war das radiographische progressionsfreie Überleben (radiographic Progression-Free Survival, rPFS), als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, die Zeit bis zum symptomatischen Progress sowie die Sicherheit untersucht. 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 AMPLITUDE führt die Behandlung mit Niraparib/Abirateron im Anwendungsgebiet bei „Erwachsene Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch)“ zu einer nicht statistisch signifikanten Überlebenszeitverlängerung (HR= 0,80 [0,58;1,11]; p=0,180) im Median von 4,4 Monaten. Die Patienten im Anwendungsgebiet profitieren von der Therapie mit Akeega im Sinne einer deutlichen Abschwächung schwerwiegender Symptome, wie z. B. Krebschmerzen gemessen über den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* (HR: 0,461 95 % KI [0,309;0,688], p<0,0001), aber auch hinsichtlich der anhaltenden Verringerung des stärksten gemessen mittels *BPI-SI*. Ebenso werden durch die Therapie mit Akeega nachfolgende zytotoxische Krebsbehandlungen hinausgezögert (HR: 0,574 95 % KI [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 95 % KI [0,363;0,671], p<0,0001) und *Zeit bis zur PSA-Progression* (HR: 0,429 95 % KI [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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Vermeidung schmerzbedingter Beeinträchtigungen eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens darstellt. Niraparib/Abirateron verfügt über ein gut handhabbares Sicherheitsprofil, welches den bekannten Nebenwirkungsprofilen der Einzelsubstanzen entspricht (64).

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 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [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 (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Akeega [®] 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)	nein	Notification Date ^b : 06. März 2026	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: inkl.: inklusive, mHSPC: metastatic Hormone-Sensitive Prostate Carcinoma (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom)			

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

Die Informationen wurden Zulassungsdokumenten von Niraparib/AAP entnommen (65).

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 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.

Tabelle 2-5: 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

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet stammen aus der Fachinformation von Akeega (Stand: März 2026) (65).

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.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben zu den Informationen in Abschnitt 2.1 und Abschnitt 2.2 stammen aus der Fachinformation von Niraparib/Abirateronacetat (Stand: März 2026) (65) 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: März 2026) (65) entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

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*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 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*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 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. Estébanez-Perpiñá E, Bevan CL, McEwan IJ. *Eighty Years of Targeting Androgen Receptor Activity in Prostate Cancer: The Fight Goes on*. Cancers (Basel). 2021;13(3):509.
5. Jazayeri SB, Srivastava A, Shore N. *Review of second-generation androgen receptor inhibitor therapies and their role in prostate cancer management*. Curr Opin Urol. 2022;32(3):283-291.
6. Ibanez C, Touris-Lores M, Montesa A, Lopez-Campos F, Rios E, Usan P, et al. *Drug-drug interactions in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): practical considerations for treating men with androgen receptor pathway inhibitors and common medications in this stage*. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2025;21(6):625-636.
7. 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 Precision Oncology. 2017(1):1-26.
8. 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.
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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

10. Olmos D, Lorente D, Jambrina A, Tello-Velasco D, Ovejero-Sanchez M, Gonzalez-Ginel I, et al. *BRCA1/2 and homologous recombination repair alterations in high- and low-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: prevalence and impact on outcomes*. Ann Oncol. 2025;36(10):1190-1202.
11. 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.
12. 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.
13. Hanahan D, Weinberg RA. *Hallmarks of cancer: the next generation*. Cell. 2011;144(5):646-674.
14. Bartram CR. *Genetische Grundlagen der Kanzerogenese*. In: Hiddemann W, Bartram CR, editors. Die Onkologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 67-127.
15. Giglia-Mari G, Zotter A, Vermeulen W. *DNA damage response*. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011;3(1):a000745.
16. Chatterjee N, Walker GC. *Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis*. Environ Mol Mutagen. 2017;58(5):235-263.
17. 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.
18. Jasin M, Rothstein R. *Repair of strand breaks by homologous recombination*. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2013;5(11):a012740.
19. Radhakrishnan SK, Jette N, Lees-Miller SP. *Non-homologous end joining: emerging themes and unanswered questions*. DNA Repair (Amst). 2014;17:2-8.
20. Dziadkowiec KN, Gasiorowska 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.
21. Brown JS, Kaye SB, Yap TA. *PARP inhibitors: the race is on*. Br J Cancer. 2016;114(7):713-715.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Rahner N, Steinke V. *Hereditary cancer syndromes*. Dtsch Arztebl Int. 2008;105(41):706-714.
26. Giudice E, Gentile M, Salutati V, Ricci C, Musacchio L, Carbone MV, et al. *PARP Inhibitors Resistance: Mechanisms and Perspectives*. Cancers (Basel). 2022;14(6).
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*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 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. Zeng Y, Arisa O, Peer CJ, Fojo A, Figg WD. *PARP inhibitors: A review of the pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacogenetics.* Semin Oncol. 2024;51(1-2):19-24.
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, Kalthorn 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.
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, Greifengberg 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. EMA. *European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. International non-proprietary name: niraparib / abiraterone acetate. [Stand: Januar 2026]. 2026.*
53. Janssen Research Development L. L. C. *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.*
54. Polkinghorn WR, Parker JS, Lee MX, Kass EM, Spratt DE, Iaquinta PJ, et al. *Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers*. Cancer Discov. 2013;3(11):1245-1253.
55. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, et al. *Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2023;41(18):3339-3351.

56. Clarke NW, Armstrong AJ, Oya M, Shore N, Procopio G, Daniel Guedes J, et al. *Efficacy and Safety of Olaparib Plus Abiraterone Versus Placebo Plus Abiraterone in the First-line Treatment of Patients with Asymptomatic/Mildly Symptomatic and Symptomatic Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Analyses from the Phase 3 PROpel Trial*. Eur Urol Oncol. 2025;8(2):394-406.
57. Agarwal N, Azad AA, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Szczylik C, et al. *Talazoparib plus enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival results from the randomised, placebo-controlled, phase 3 TALAPRO-2 trial*. Lancet. 2025;406(10502):447-460.
58. 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.
59. 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 NCI9012*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(10):991-999.
60. 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.
61. Europäische Kommission. *Verzeichnis der Beschlüsse der Europäischen Union über die Zulassung von Arzneimitteln vom 1. April 2023 bis 30. April 2023*. 2023.
62. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII -Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, BRCA1/2-Mutationen, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Prednis(ol)on) vom 2. Mai 2024*. 2024 [abgerufen am: 21.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10460/2024-05-02_AM-RL-XII_Niraparib_Abirateronacetat_D-998_TrG.pdf.
63. Attard G, Agarwal N, Graff JN, Sandhu S, Efstathiou E, Ozguroglu M, et al. *Niraparib and abiraterone acetate plus prednisone for HRR-deficient metastatic castration-sensitive prostate cancer: a randomized phase 3 trial*. Nat Med. 2025;31(12):4109-4118.
64. Janssen Research Development L. L. C. *Clinical Study Report - Second Interim Analysis (IA2) - A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for the Treatment of Participants with Deleterious Germline or Somatic Homologous Recombination Repair Gene-Mutated Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer - AMPLITUDE - Protocol 67652000PCR3002; Phase 3 - CJNJ-67652000 (niraparib)*. 2026.
65. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Akeega® 50mg/500mg oder 100mg/500mg Filmtabletten [Stand: März 2026]*. 2026.