

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Niraparib/Abirateron (Akeega®)

Johnson & Johnson

Modul 3 A

*Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem
Prostatakarzinom (mHSPC) und BRCA1/2-Mutationen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	60
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	72
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	78
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	79
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	80
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	83
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	83
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	102
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	103
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	104
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	107
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	108
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	108
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	109
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	113

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	114
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	115

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms	17
Tabelle 3-2: Gleason-Score Klassifikation	18
Tabelle 3-3: UICC-Stadieneinteilung.....	19
Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate und Fallzahlen) des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland für das Jahr 2023 nach Altersgruppen	31
Tabelle 3-5: Inzidenzraten und Fallzahlen des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland für das Jahr 2023 nach Altersgruppen.....	33
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-7: Herleitung des Anteils der Patienten in der Zielpopulation mit mHSPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen	35
Tabelle 3-8: Herleitung des Anteils der Patienten in der Analysepopulation mit mHSPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen	36
Tabelle 3-9: Herleitung des Anteils der Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen	38
Tabelle 3-10: Inzidenz (Fallzahlen) des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2018-2023 und Prognose für die Jahre 2026-2031	40
Tabelle 3-11: 5-Jahres-Prävalenz und 10-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2014-2019 und Prognose für die Jahre 2026-2031.....	41
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2026 und Prognose für die Jahre 2027-2031	41
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	42
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	70
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	71

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	73
Tabelle 3-22: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Niraparib/AAP...	77
Tabelle 3-23: Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Thrombozytopenie und Neutropenie..	85
Tabelle 3-24: Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Anämie	86
Tabelle 3-25: In klinischen Studien aufgetretene Nebenwirkungen	97
Tabelle 3-26: Auflistung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	104
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	109
Tabelle 3-28: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	115

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1 Schematische Darstellung des Krankheitsverlaufs beim Prostatakarzinom	20
Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, ICD-10 C61, Deutschland 1999-2023, je 100.000.....	31
Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsraten, ICD-10 C61, Deutschland 2021-2023	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abirateron	Abirateronacetat
AAP	Abirateron/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon
ADT	Androgendeprivationstherapie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AR	Androgenrezeptor
AWG	Anwendungsgebiet
BPI-SI	Brief Pain Inventory-Short Form
<i>BRCA1/2</i>	BReast CAncer Gene 1/2
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DRU	Digital-Rektale Tastuntersuchung
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
et al.	et alii
etc.	et cetera
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.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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

Abkürzung	Bedeutung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
HRRm	Homologe Rekombinationsreparaturgenmutation
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IU	International Unit
J&J	Johnson & Johnson
mCRPC	metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
mg	Milligramm
mHSPC	metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom)
MRT	Magnetresonanztomografie
NHS	Neue Hormonelle Substanz
Niraparib/AAP	Niraparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon
nmCRPC	non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PARP	Poly-Adenosindiphosphat-Ribose-Polymerase
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RKI	Robert Koch-Institut
rPFS	radiographic Progression-Free Survival (Radiographisches Progressionsfreies Überleben)
SGB	Sozialgesetzbuch
STROSA	STandardized Reporting Of Secondary data Analyses (Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten-Analysen)
TNM	Tumour-Node-Metastasis (Tumor-Lymphknoten-Metastasen)
u. a.	unter anderem
UICC	Union for International Cancer Control
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Abkürzung	Bedeutung
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
z. B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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

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

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

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

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.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise 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 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

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 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Niraparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon (Niraparib/AAP) ist gemäß Zulassung durch die Europäische Kommission vom 06. März 2026 indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten¹ mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet (AWG) wird die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt:

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateron 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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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.

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

„Niraparib in Kombination mit Abirateron 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 Niraparib/AAP hat sich nach dem G-BA Beratungsgespräch verändert und lautet aktuell:

„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)“.

Vor dem Hintergrund, dass die 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 AWG keine Auswirkungen auf die Festlegung der zVT hat, da im AWG bisher keine zielgerichtete Therapie vorliegt.

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

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateron 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

Als konventionelle Androgendeprivation bestimmt der G-BA im Beratungsgespräch die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit (GnRH)-Rezeptor-Agonisten oder -Antagonisten. Zur Umsetzung einer medikamentösen Kastration im Rahmen einer konventionellen Androgendeprivation wurden die Wirkstoffe Buserelin, Leuprorelin, Goserelin und Triptorelin als GnRH-Rezeptor-Agonisten und Degarelix und Relugolix als GnRH-Rezeptor-Antagonisten als geeignet erachtet.

Der G-BA stellt in der Beratungsniederschrift heraus, dass auf Basis der wissenschaftlichen Evidenzlage hierzu der Zusatznutzen gegenüber einer der für die Therapien als geeignet erachteten Optionen in Form einer Single-Komparator-Studie nachgewiesen werden kann (1).

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

- Abirateron und Prednison in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das AWG wurde der Fachinformation von Niraparib/AAP entnommen (2). Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beruhen auf der finalen Niederschrift zu dem G-BA Beratungsgespräch (1).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 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.

1. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-154 Niraparib/Abirateronacetat zur Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (Datum: 26.08.2025). 2025.*
2. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Akeega® 50mg/500mg oder 100mg/500mg Filmtabletten [Stand: März 2026]. 2026.*

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 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.

Das Prostatakarzinom (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, ICD-10 C61) ist eine bösartige Tumorerkrankung, die vom Drüsengewebe der Vorsteherdrüse (Prostata) ausgeht und somit zu den Adenokarzinomen zählt. Die Zahl der Neuerkrankungen an einem Prostatakarzinom lag 2023 bei 79.610 Fällen, womit es das häufigste Karzinom bei Männern in Deutschland darstellt. Das Risiko für Männer, im Laufe ihres Lebens an einem Prostatakarzinom zu erkranken, liegt bei 14,2 %. Das Prostatakarzinom zeichnet sich nicht nur durch ein erst spät einsetzendes, sondern oft auch durch ein sehr langsames Tumorstadium aus, wodurch die Überlebenswahrscheinlichkeit für die betroffenen Männer hoch ist. Das relative 5-Jahres-Überleben liegt bei 92 %. 10 Jahre nach der Diagnose leben noch 89 % der Männer mit einem Prostatakarzinom (1).

Dabei ist das Prostatakarzinom eine Erkrankung, die üblicherweise im fortgeschrittenen Lebensalter in Erscheinung tritt. Im Durchschnitt erkranken Männer in einem Alter von ca. 71 Jahren; vor dem 50. Lebensjahr ist das Prostatakarzinom selten (1, 2). Neben dem Alter als wichtigstem Risikofaktor kann inzwischen eine familiäre Disposition unter nahen Angehörigen als belegter Risikofaktor angesehen werden (1, 2). Weitere genaue Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms sind nach wie vor weitgehend unbekannt. Genetische Aberrationen bzw. Mutationen, die den physiologischen Mechanismus der Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid, DNA)-Reparatur beeinträchtigen, werden mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Prostatakarzinoms assoziiert (2, 3). Davon ist die homologe Rekombinationsreparatur (HRR) der DNA-Reparaturweg, der beim Prostatakarzinom am häufigsten gestört ist (4). Insbesondere die *BRCA1/2*-Mutationen sind mit einer deutlich ungünstigeren Prognose für den Patienten verbunden (5). Des Weiteren werden in der Literatur unter anderem ethnische Zugehörigkeit, genetische Prädispositionen, Lebensstil, lokal entzündliche Prozesse – in Form einer chronischen Prostatitis oder verursacht durch sexuell übertragbare Infektionen – als potenzielle Risikofaktoren diskutiert. Diese

Assoziationen sind jedoch gemäß der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom bisher als nicht hinreichend belegt angesehen (2).

Klassifikation und Stadieneinteilung

Der Großteil der Prostatakarzinome wird heutzutage bereits in einem frühen Tumorstadium, in dem der Tumor noch lokal auf die Prostata begrenzt und nicht metastasiert ist, diagnostiziert. Zwei Drittel der Tumore sind bei Erstdiagnose noch lokal auf die Prostatakapsel begrenzt (Klassifikation des Primärtumors T1–T2), dies entspricht auch den Angaben zum Staging in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie (2). Eine genaue Unterscheidung des Stadiums ist hier von großer Bedeutung für die Therapie. Hinzu kommen ggf. das Grading und die Erhebung von Risikofaktoren insbesondere für Rezidive. Zur einheitlichen Klassifizierung von Patienten mit Prostatakarzinom hinsichtlich des Erkrankungsstadiums und der Prognose haben sich die Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumour-Node-Metastasis, TNM)-Kriterien der Union for International Cancer Control (UICC), die die Größe und Streuung des Tumors beschreiben, und der Gleason-Score als Gradierungssystem zur Risikoklassifikation etabliert. Zur Stadieneinteilung wird die aktuelle UICC-Klassifikation herangezogen. Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2 geben einen Überblick über die jeweilige Klassifikationssystematik.

Die TNM-Klassifikation beschreibt die Größe und Ausbreitung der Tumore und wird als Standardklassifikation beim Prostatakarzinom eingesetzt. Für die Klassifikation sind drei Kriterien maßgeblich, die Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T), die Beteiligung der Lymphknoten (N) und das Vorhandensein von Metastasen (M). Die Ziffern hinter den Buchstaben geben Hinweise auf die Ausdehnung des Tumors (T1-4), Zahl und Lage der befallenen Lymphknoten (N0 und N1) und das Vorhandensein oder Fehlen von entfernten Metastasen (M0 und M1) (6).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms

Klassifikation	Beschreibung
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis für Primärtumor
T – Primärtumor	
T1	Tumor ist weder tastbar noch per bildgebendem Verfahren sichtbar T1a: Tumor zufälliger histologischer Befund in $\leq 5\%$ des Biopsie-Gewebes T1b: Tumor zufälliger histologischer Befund in $> 5\%$ des Biopsie-Gewebes T1c: Tumor wurde durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert (z. B. nach erhöhtem PSA-Wert)
T2	Tumor begrenzt auf Prostatakapsel (lokal begrenztes Karzinom) T2a: Tumor in weniger als 50% eines Lappens T2b: Tumor in mehr als 50% eines Lappens T2c: Tumor in beiden Lappen
T3	Tumor wächst über Prostatakapsel hinaus (lokal fortgeschrittenes Karzinom) T3a: Tumorausbreitung ein- oder beidseitig über Prostatakapsel hinaus, Samenblasen tumorfrei T3b: Tumorausbreitung ein- oder beidseitig über Prostatakapsel hinaus und in Samenblasen
T4	Tumorausbreitung in Nachbarstrukturen (andere als Samenblasen) oder nicht verschiebbar (fixiert)
N – Regionäre Lymphknotenmetastasen	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine Metastasen in benachbarten (regionären) Lymphknoten
N1	Metastasen in benachbarten (regionären) Lymphknoten
M – Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen M1a: nicht-regionäre(r) Lymphknotenmetastasen M1b: Knochenmetastasen M1c: Andere Metastasen
Abkürzungen: PSA: Prostataspezifisches Antigen, TNM: Tumour-Node-Metastasis (Tumor-Lymphknoten-Metastasen), z. B.: zum Beispiel	
Quellen: (3, 7)	

Der Gleason-Score ist ein weltweit etabliertes Gradierungssystem zur histologischen Beurteilung des Prostatakarzinoms mit prognostischem Wert (8-10). Für die Ermittlung des Gleason-Scores erfolgt die numerische Beurteilung des Differenzierungsgrades von Zellmustern des Drüsengewebes, um zu verdeutlichen, inwieweit sich die Tumorzellen von gesunden Zellen unterscheiden (Tabelle 3-2). Die Skala reicht von 2 bis 10 und je höher die Summe, desto geringer ist der Differenzierungsgrad und desto größer die Abweichung vom gesunden Gewebe. Ab einem Wert von 6 wird ein Tumor als maligne eingestuft. Für eine verbesserte Risikostratifizierung des Tumors (z. B. deutliche Unterscheidung 4+5 oder 5+4) wurde im Rahmen einer internationalen Konsensuskonferenz von Uropathologen im Jahr 2014 ein neues Gradierungssystem vorgeschlagen und diskutiert, das von der Mehrheit der Teilnehmer unterstützt wurde (11, 12). Es basiert auf dem Gleason-System und unterscheidet fünf Gradierungsgruppen.

Tabelle 3-2: Gleason-Score Klassifikation

Gradierungsgruppe	Gleason-Score	Gleason-Muster	Beschreibung
1	6	3+3	Nur scharf begrenzte, gut ausgebildete Drüsen
2	7	3+4	Vorwiegend gut ausgebildete Drüsen mit kleinerem Anteil schlecht ausgebildeter/fusionierender/kribriformer Drüsen
3	7	4+3	Vorwiegend schlecht ausgebildete/fusionierende/kribriforme Drüsen mit kleinerem Anteil gut ausgebildeter Drüsen
4	8	4+4, 3+5, 5+3	Nur schlecht ausgebildete/fusionierende/kribriforme Drüsen oder vorwiegend gut ausgebildete Drüsen und geringerer Anteil fehlender Drüsen oder vorwiegend fehlende Drüsen und geringerer Anteil gut ausgebildeter Drüsen
5	9-10	4+5, 5+4, 5+5	Fehlende Drüsenausbildung (oder mit Nekrose) mit oder ohne schlecht ausgebildete/fusionierende/kribriforme Drüsen
Quelle: (13)			

Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach dem UICC-System fasst die TNM-Klassifizierung in verkürzter Form zusammen (6). Dabei werden die Stadien T1-2 N0 M0 unter der Bezeichnung lokal begrenztes Prostatakarzinom gemeinsam erfasst. Die Stadien T3-4 N0 M0 umfassen das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom und die Stadien N1 und/oder M1 werden als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom bezeichnet. Zusätzlich soll der UICC-Score durch die Berücksichtigung des Gleason-Scores und des Prostataspezifischen Antigen (PSA)-Wertes die Identifizierung von Risikogruppen für ein Rezidiv bei Patienten mit bisher lokal abgegrenztem Prostatakarzinom ermöglichen (2). Das UICC-System kombiniert die TNM-Klassifikation und den Gleason-Score unter Einbeziehung des PSA-Wertes.

Tabelle 3-3: UICC-Stadieneinteilung

TNM-Klassifikation				PSA, ng/mL	Gleason-Score
Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen		
I	T1a-c	N0	M0	<10	<6
	T2a	N0	M0	<10	<6
	T1-2a	N0	M0	Unbekannt	Unbekannt
IIA	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	≥10 und <20	≤6
	T2a	N0	M0	≥10 und <20	≤6
	T2b	N0	M0	<20	7
	T2b	N0	M0	<20	≤7
	T2c	N0	M0	Unbekannt	Unbekannt
IIb	T2c	N0	M0	Alle	Alle
	T1-2	N0	M0	≥20	Alle
	T1-2	N0	M0	Alle	≥8
III	T3a-b	N0	M0	Alle	Alle
IV	T4	N0	M0	Alle	Alle
	Alle	N1	M0	Alle	Alle
	Alle	Alle	M1	Alle	Alle

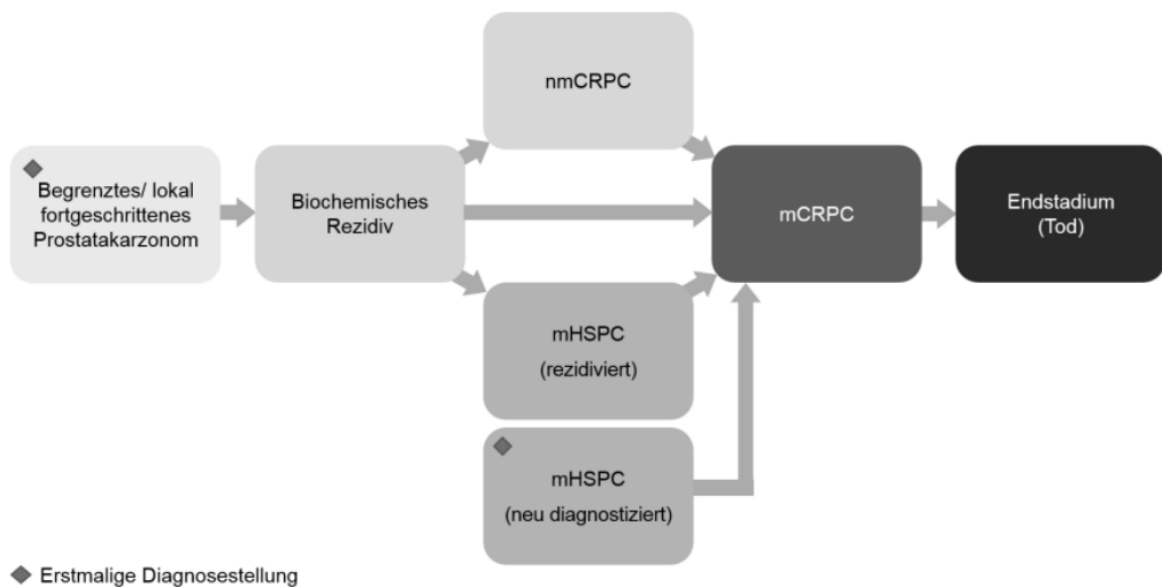
Abkürzungen: ng/mL: Nanogramm pro Milliliter; PSA: Prostataspezifisches Antigen; TNM: Tumour-Node-Metastasis (Tumor-Lymphknoten-Metastasen), UICC: Union for International Cancer Control

Quellen: (7)

Diagnose des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom wird unterteilt in lokal begrenztes, lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Stadium. Im lokal begrenzten Stadium beschränkt sich der Tumor auf die Prostata, im lokal fortgeschrittenen Stadium hat sich der Tumor bereits auf umliegende Organe ausgebreitet. Das metastasierte Prostatakarzinom beschreibt einen Tumor, der sich bereits in Form von Fernmetastasen auf weiter entfernte Körperteile ausgebreitet hat, einschließlich Knochen, nicht-regionäre Lymphknoten, innere Organe (z. B. Lunge, Leber) oder Gehirn. Aufgrund etablierter Früherkennungsuntersuchungen wird beim größten Teil der Patienten initial ein Prostatakarzinom in einem lokal begrenzten oder lokal fortgeschrittenen, nicht fernmetastasierten Stadium diagnostiziert (kuratives Setting); etwa zwei Drittel aller Prostatakarzinome werden in einem frühen Stadium (I oder II) diagnostiziert (1). In der klinischen Praxis führt zumeist die Messung der PSA-Werte im Rahmen der Früherkennung oder die Durchführung einer digital-rektalen Tastuntersuchung (DRU) zu einem Verdacht auf ein möglicherweise vorhandenes Prostatakarzinom. Bei auffälligen Befunden erfolgt eine Biopsie. Mit konventionellen Bildgebungsverfahren wie der Magnetresonanztomografie (MRT), Computertomografie und Skelettszintigrafie lassen sich standardgemäß die Größe und Streuung des Tumors genauer beurteilen.

Aus dem Stadium des lokal begrenzten oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms können Patienten in das Stadium des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) fortschreiten. Neben den progredienten Patienten kann das mHSPC auch bei neu diagnostizierten Patienten bereits initial identifiziert werden. Die Definition der Hormonsensitivität bezieht sich auf die Wirksamkeit der Hormontherapie in der Behandlung des Prostatakarzinoms. Da das Prostatakarzinom hauptsächlich hormonabhängig (durch die männlichen Geschlechtshormone [Androgene]) wächst, ist die operative Kastration (durch eine bilaterale chirurgische Kastration: Orchiektomie) oder die medikamentöse Kastration mit Hilfe einer kontinuierlichen ADT (konventionelle ADT) ein fester Bestandteil einer Krebstherapie und hat die Behandlung des Prostatakarzinoms in den letzten 75 Jahren entsprechend geprägt (14). Patienten, die bislang keine Hormonenzugstherapie erhalten haben oder bei einer bestehenden Hormonenzugstherapie bislang keine Resistenz dagegen ausgebildet haben, gelten per Definition als hormon- bzw. kastrationssensitiv (HSPC) (2, 3). Hingegen werden Patienten mit einer Progression unter ADT dem kastrationsresistenten Stadium (CRPC) zugeordnet.



Raute: Erstmalige Diagnosestellung; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; nmCRPC: nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Quelle: modifiziert nach (15)

Abbildung 3-1 Schematische Darstellung des Krankheitsverlaufs beim Prostatakarzinom

Symptomatik

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

Erkrankungsbedingte Beschwerden treten oftmals erst in einem lokal fortgeschrittenen Stadium des Prostatakarzinoms auf. Häufige Symptome des Prostatakarzinoms sind (3, 16, 17):

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

Im weiteren Verlauf der Erkrankung verschlimmern sich in der Regel diese Beschwerden, insbesondere beim Vorliegen einer Metastasierung, wobei weitere Symptome hinzukommen, die maßgeblich vom Ort und vom Ausmaß der Metastasierung abhängig sind. Bei ca. 70-90 % der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom liegen Knochenmetastasen vor (18-20). Typische Prädilektionsstellen sind die Wirbelsäule, das Becken und der Brustkorb. Vor allem Knochenmetastasen sind oft mit Schmerzen, pathologischen Frakturen und Rückenmarkskompression verbunden (21). Neben den physischen Symptomen kann es auch zu psychischen Beschwerden kommen: Bei Patienten mit Prostatakarzinom scheinen Angst- und depressive Störungen häufiger als bei der Allgemeinbevölkerung verbreitet zu sein; auch die Sterblichkeitsrate durch Selbstmord ist erhöht (22, 23).

Versorgung und Therapieziele des Prostatakarzinoms

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

Patienten im palliativen Setting des Prostatakarzinoms befinden sich in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung, in der das Tumorwachstum zwar unter einer Therapie verlangsamt, aber nicht dauerhaft aufgehalten werden kann. In diesem Stadium richtet sich die Therapie primär nach dem Status des Tumors (hormonsensitiv bzw. kastrationsresistent), dem Allgemeinzustand und den Komorbiditäten des Patienten (individuelle Risikofaktoren), dem Vorhandensein und der Lokalisation von Metastasen sowie nach der Patientenpräferenz (2). Diese Patienten sind einer erhöhten psychischen Belastung ausgesetzt (22, 23) und leiden oft unter physischen Beschwerden (wie insbesondere unter Harnsymptomen, sexuellen Funktionsstörungen, skelettalen Ereignissen und Schmerzen) (2, 3). Die physischen Beschwerden erfordern häufig eine medizinische Intervention (wie z. B. lokale Bestrahlung, medikamentöse Schmerztherapie, osteoprotektive Therapie und/oder orthopädische chirurgische Eingriffe) (2). Die Reduktion tumorassoziierter Symptome unter Beibehaltung der Lebensqualität ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung des palliativen Prostatakarzinoms (2). Die primären Behandlungsziele bei der Palliativtherapie bestehen in der Linderung von belastenden Symptomen, dem Erhalt der Lebensqualität (2) sowie des Weiteren auch in der Verlängerung der Überlebenszeit und der Vermeidung von Komplikationen (2).

Therapien im metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom

Patienten mit mHSPC sprechen initial nahezu alle auf eine konventionelle ADT an, da das Wachstum und die Überlebensfähigkeit der Prostatakrebszellen maßgeblich auf der Aktivierung der Androgenrezeptor (AR)-Achse beruht. Die Definition der Hormonsensitivität bezieht sich dabei auf die Wirksamkeit der Hormonentzugstherapie in der Behandlung des Prostatakarzinoms.

Die S3-Leitlinie von 2025 empfiehlt grundsätzlich eine Einteilung der Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom nach high- und low-volume, high- und low-risk, sowie neu diagnostiziert (de novo) und metachron. Bei Patienten mit mHSPC soll zeitnah nach Diagnosestellung eine konventionelle ADT zur Reduktion des Risikos typischer Komplikationen (z. B. pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, Harnleiterobstruktion) und ggf. zur palliativen tumorspezifischen Therapie eventueller tumor- bzw. metastasenbedingter Symptome (z. B. Knochenschmerzen) eingeleitet werden. Die konventionelle ADT stellt weiterhin neben einer AR-gerichteten Therapie die relevante Begleittherapie für Patienten mit mHSPC dar. Dies entspricht gemäß S3-Leitlinie dem Standardvorgehen in der Versorgung als Begleittherapie. Diese kann durch chirurgische Kastration, durch subkutan oder intramuskulär zu verabreichende GnRH-Agonisten oder durch subkutan oder oral zu verabreichende GnRH-Antagonisten durchgeführt werden (2).

Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom sollen mit Einleitung der ADT, spätestens innerhalb von 3 Monaten danach, über eine Kombinationstherapie aufgeklärt werden.

Klinische Phase-III-Studien haben bestätigt, dass die neuen, AR-gerichteten Wirkstoffe, auch neue hormonelle Substanzen (NHS) genannt, wie Apalutamid, Enzalutamid, Darolutamid und Abirateron das Gesamtüberleben von Patienten mit mHSPC statistisch signifikant verbessern können (2), weshalb sie in der klinischen Praxis auch primär eingesetzt werden. Insbesondere das verbesserte Verständnis der zentralen Rolle des AR in Prostatakrebszellen hat zur Entwicklung der auf die AR-Achse ausgerichteter Therapien mit einer NHS geführt (24, 25), die zur bevorzugten Wahl für die Therapie von Patienten mit mHSPC geworden sind (26, 27). Die zentrale Bedeutung einer AR-gerichteten Therapie mit einer NHS spiegelt sich auch in den internationalen Leitlinien wider (3, 28). Klare Empfehlungen bzw. Prädiktoren für einen bevorzugten Einsatz einer dieser Therapien bzw. für eine bestimmte Therapiesequenz liegen nicht vor (2). Die vorherigen Therapien eines Patienten stellen jedoch ein wichtiges Kriterium in der Auswahl der nächsten Therapiestufe dar.

Für die Gesamtpopulation der mHSPC Patienten in gutem Allgemeinzustand empfiehlt die aktualisierte S3-Leitlinie mit dem höchsten Empfehlungsgrad den Einsatz von Apalutamid und Enzalutamid sowie Darolutamid in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel (Empfehlungsgrad: A). Diese Empfehlung für Darolutamid besteht jedoch nur für Patienten, die für eine Docetaxel-Chemotherapie geeignet sind (2). Eine Eignung für Docetaxel ist laut S3-Leitlinie nicht explizit definiert (2). Mit einer abgeschwächten Empfehlung (Empfehlungsgrad: B) wird ebenfalls der Einsatz von Darolutamid in der Monotherapie empfohlen. Diese Empfehlungen stimmen mit den Empfehlungen der EAU-Leitlinien überein (3).

Für die Patienten mit einem neudiagnostizierten mHSPC und einem hohen Risiko soll mit dem höchsten Empfehlungsgrad eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) angeboten werden (Empfehlungsgrad: A). Dies entspricht dem Zulassungsgebiet für Abirateron auf Basis der pivotalen Phase-III-Studie LATTITUDE. Neudiagnostizierte Patienten im mHSPC weisen laut den Kriterien ein metastasiertes Prostatakarzinom (M1 bei Initialdiagnose) innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung auf (29). Die Hochrisiko-Prognose ist in den Leitlinien auf Basis der LATTITUDE definiert als Vorliegen von mindestens 2 der folgenden 3 Risikofaktoren:

1. Gleason-Score von ≥ 8
2. Vorliegen von ≥ 3 Läsionen in der Knochenszintigraphie
3. Vorliegen von messbaren viszerale Metastasen

Patienten, die zusätzlich zum hohen Risiko auch ein hohes Tumolvolumen aufweisen und für eine Docetaxel-Chemotherapie geeignet sind, kann laut der S3-Leitlinie mit abgeschwächter Empfehlung (Empfehlungsgrad: 0) eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel angeboten werden. Patienten mit einer hohen Tumorlast weisen laut den Kriterien der Studie CHAARTED mindestens vier Knochenmetastasen, davon mindestens eine außerhalb des Achsenskeletts bzw. Beckens, und/oder viszerale Metastasen auf (30). Diese Kriterien werden ebenso in den Leitlinien genannt (3, 28).

Als Begleitbehandlung kann die Bestrahlung bei Knochenmetastasen in folgenden Situationen verstärkt eingesetzt werden: persistierende lokalisierte Knochenschmerzen, drohende Rückenmarkskompression, nach operativer Behandlung und/oder bei einem erhöhten Frakturrisiko. Die osteoprotektive Therapie (u. a. mit Bisphosphonat und Denosumab) ist aufgrund der hohen Prävalenz (70-90 % der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom) und der potenziell ernsthaften Komplikationen (skelettale Ereignisse) von Knochenmetastasen ein wichtiger Baustein im Therapiekonzept des Prostatakarzinoms (31). Zusätzlich tritt eine erhöhte Demineralisierung des Skelettsystems auf, welche aufgrund des zunehmenden Alters der Patienten und der Gabe von ADT skelettale Ereignisse fördern kann. Daher wird im Allgemeinen begleitend zur ADT eine Osteoprotektion empfohlen (31).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch).

Die Patienten mit mHSPC befinden sich in einem fortgeschrittenen, metastasierten Stadium (Stadium IV nach UICC-Klassifikation) des Prostatakarzinoms. Grundsätzlich weisen diese Patienten ein erhöhtes Alter auf und bringen damit unabhängig von der Schmerzsymptomatik in der Regel auch eine Vielzahl an Komorbiditäten und/oder eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit mit. Etwa 10-20 % der Männer mit fortgeschrittenem Prostatakrebs entwickeln innerhalb von 5 Jahren ein CRPC (32). Ein kurativer Therapieansatz nach Entwicklung einer metastasierenden Erkrankung ist nach wie vor nicht verfügbar. Ihre Überlebensprognose ist generell mit unter 3 Jahren ungünstig (33, 34).

Zusätzlich weisen die Patienten in der Zielpopulation genetische Aberrationen in den *BRCA1/2*-Genen (in der Keimbahn und/oder somatisch) auf. *BRCA1/2*-Mutationen werden zu den HRR-Mutationen gezählt, welche schätzungsweise bei etwa 30 % aller Patienten, unabhängig von der Behandlungslinie, auftreten (35-37). *BRCA1/2*-Mutationen treten bei ca. 11 % der mHSPC Patienten auf (38-40). Bei diesen Patienten ist die Erkrankung besonders aggressiv und schreitet unter der bisherigen Standardbehandlung schnell voran. Die Prognose wird als ungünstiger eingestuft und ist mit einer reduzierten Lebensqualität, einer schlechteren Überlebensrate und einem deutlich erhöhten Sterberisiko verbunden (35, 41, 42).

Für diese Patienten gibt es aktuell keine zugelassene, zielgerichtete Therapie. In den Leitlinien liegen daher keine spezifischen Empfehlungen für Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen vor, sodass diese wie Patienten ohne *BRCA1/2*-Mutationen behandelt werden. Für Patienten mit HRR-Mutationen, wie z. B. *BRCA1/2*-Mutationen, liegen erst im nachfolgenden Stadium des mCRPC zielgerichtete Therapien und entsprechend Therapieempfehlungen in der S3-Leitlinie vor (2).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung 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.

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 (2). Ohne geeignete Therapie besteht das Risiko für ein rasches Fortschreiten der Erkrankung in das metastasierte kastrationsresistente Stadium, das mit geringen Überlebenszeiten assoziiert ist (43, 44). 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 (26, 45). 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 % (1).

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 (2). 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 (18, 20, 46-49). 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 (50-52). 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 (22, 23, 53, 54).

Forschung und Versorgung konzentrieren sich im Prostatakarzinom zunehmend auch auf Therapien im Bereich der Präzisionsmedizin (55). 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 (56, 57). 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 (2), 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 (4, 5, 58, 59). 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 (60). Das Prostatakarzinom gehört bisher zu den Indikationen mit den am wenigsten verfügbaren Optionen an zielgerichteten Therapien (61). 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 (5). 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]; $p < 0,001$) (38). 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]; $p < 0,001$) (38). Die Studie CAPTURE zeigt, dass Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen im mHSPC eine signifikant schlechtere Prognose und eine unzureichende Wirksamkeit der Standardtherapien aufweisen (38). Dadurch wird die Prognose im Vergleich zu Patienten ohne *BRCA1/2*-Mutationen als ungünstiger eingestuft und ist mit einer reduzierten Lebensqualität verbunden (35, 41, 42). Diese Ergebnisse deuten auf einen potenziellen Mangel an Wirksamkeit derzeit vorhandener Therapien bei Patienten mit mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen hin (38). 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 AWG 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 (62). 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) (63-65). Abirateron führt neben einem Androgenentzug auch zu einer gesteigerten Suszeptibilität gegenüber PARP-Inhibitoren (63-65) und ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon in der Versorgung als zentrale Therapieoption seit Jahren in dem vorliegenden AWG etabliert.

Niraparib/AAP ist eine zielgerichtete Therapie, die bereits im mCRPC spezifisch für Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) 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 (66).

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 Schmerz 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 was 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 (67).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Aktuell ist nur eine limitierte Anzahl an Quellen zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz bei erwachsenen Patienten mit mHSPC und *BRCAl/2*-Mutationen in Deutschland verfügbar.

Ein flächendeckendes, umfassendes Krebsregister steht in Deutschland momentan nicht zur Verfügung. Daher wird zuerst ein Überblick über die Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms nach dem ICD-10-Code C61 im Allgemeinen gegeben. Zur Darstellung der Prävalenz und Inzidenz werden Daten aus der Registerdatenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) und aus dem aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland“, der gemeinsam vom ZfKD im Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. herausgegeben wird, herangezogen (1, 68).

Nach der aktuellen Vollständigkeitschätzung für das Diagnosejahr 2020 erreichen unter 16 Bundesländern 13 Krebsregister bei beiden Geschlechtern einen Erfassungsgrad von über 95 %. Ein weiteres Register liegt zwischen 90 % und 95 %. In den beiden verbleibenden Registern wurde ein Erfassungsgrad von zwischen 80 % und 90 % erreicht. Die Analysen sind in Fachkreisen anerkannt, gelten als repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung und wurden bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren herangezogen (69-73).

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

Prävalenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61)

Die 5-Jahres-Prävalenz lag für das Prostatakarzinom im Jahr 2023 bei rund 319.723 Fällen und die 10-Jahres-Prävalenz bei rund 521.220 Fällen (74, 75).

In der folgenden Tabelle 3-4 wird die 5-Jahres-Prävalenz für das Berichtsjahr 2023 nach Geschlecht sowie die zugehörigen altersspezifischen Zahlen dargestellt. Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet hierbei die Anzahl der zum Ende des jeweiligen angegebenen Jahres noch lebenden Patienten, die innerhalb der vorherigen 5 Jahre erstmals erkrankt sind.

Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate und Fallzahlen) des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland für das Jahr 2023 nach Altersgruppen

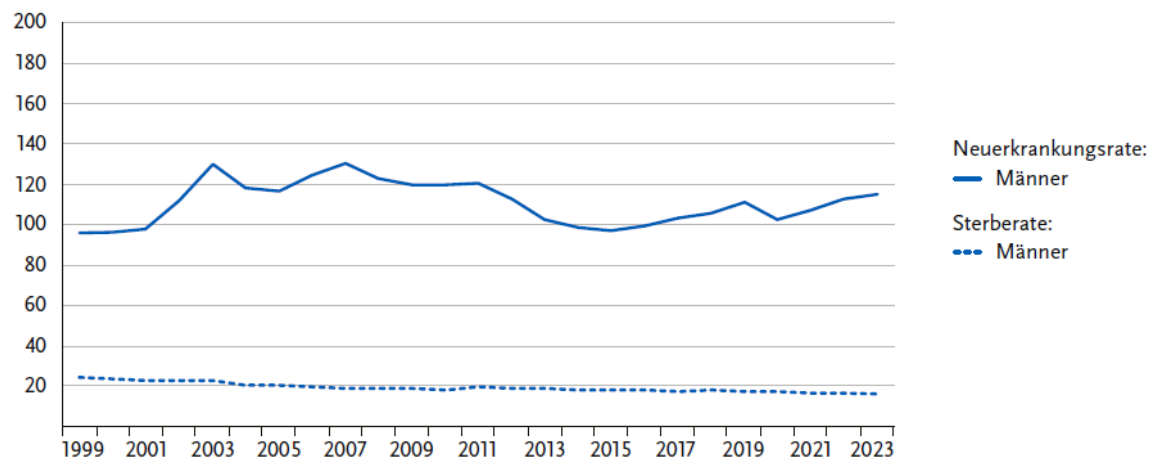
5-Jahres-Prävalenz		
Altersgruppen	Prävalenzrate ^a	Fallzahlen
0-44	0,8	159
45-54	147,3	7.718
55-64	912,2	59.786
65-74	2.669,7	120.804
75 und älter	3.533,5	131.256
Gesamt	776,7	319.723

a: Rohe Prävalenzrate (pro 100.000 Einwohner) (gerundeter Wert).
Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems,
Quelle: (74, 75)

Inzidenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61)

Die Zahl der Neuerkrankungen (ICD-10 C61) lag im Jahr 2023 bei rund 79.613 Fällen (75). Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist nach einem starken Anstieg Anfang der 2000er Jahre seit 2011 leicht rückläufig und verläuft seit 2016 relativ konstant (siehe Abbildung 3-2). Seit 2016 zeigt sich ein leichtes Wachstum (1).

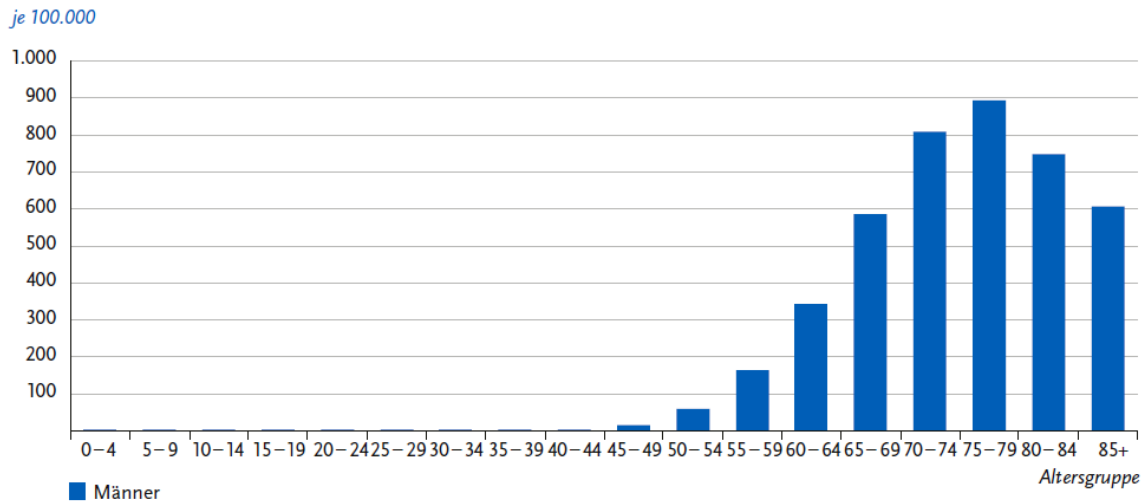
je 100.000 (alter Europastandard)



Quelle: (1)

Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, ICD-10 C61, Deutschland 1999-2023, je 100.000

Das Prostatakarzinom ist dabei eine Erkrankung, die üblicherweise im fortgeschrittenen Lebensalter in Erscheinung tritt. Vor dem 50. Lebensjahr ist das Prostatakarzinom selten. Die altersspezifischen Erkrankungsraten steigen mit dem Lebensalter an und sind in der Altersgruppe der 75- bis 79-Jährigen am höchsten. Im Durchschnitt erkranken Männer in einem Alter von ca. 72 Jahren. 2018 lag das mittlere Erkrankungsalter bei 71 Jahren (siehe Abbildung 3-3) (1).



Quelle: (1)

Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsraten, ICD-10 C61, Deutschland 2021-2023

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die altersspezifischen Erkrankungsrate und genauen Fallzahlen aus der Datenbankabfrage beim ZfKD.

Tabelle 3-5: Inzidenzraten und Fallzahlen des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland für das Jahr 2023 nach Altersgruppen

Altersgruppen	Inzidenzrate ^a	Fallzahlen
0-4	0,1	<5
5-9	0,0	<5
10-14	0,0	<5
15-19	0,0	<5
20-24	0,0	<5
25-29	0,0	<5
30-34	0,1	<5
35-39	0,2	7
40-44	1,9	50
45-49	15,3	372
50-54	61,1	1.761
55-59	168,5	5.705
60-64	348,0	10.705
65-69	599,5	14.760
70-74	839,7	16.925
75-79	935,9	13.005
80-84	776,7	10.542
85 und älter	602,0	5.775
Gesamt	194,0	79.613

a: Rohe Inzidenzrate (pro 100.000 Einwohner) (gerundeter Wert)
 Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems,
 Quellen: (75)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
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)	380-534	334-470
Abkürzungen: BRCA1/2: BRCA1/2, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, ADT: Androgendeprivationstherapie, mHSPC: Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Herleitung der Patienten im Anwendungsgebiet (Zielpopulation)

Das AWG umfasst erwachsene Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch). Zur Quantifizierung des Anwendungsgebietes sind keine direkten, publizierten Zahlen verfügbar.

Die Herleitung der Population basiert auf Daten vorheriger Nutzenbewertungsbeschlüsse sowie relevanter Evidenz aus der Literatur. Die einzelnen Herleitungsschritte werden im Folgenden erläutert und sind im beiliegenden Berechnungstool und in Tabelle 3-7 dargestellt (74):

1. Herleitung der Patienten mit mHSPC
2. Prognose der Patienten im Jahr 2026 aus Schritt 1
3. Anteil der Patienten aus Schritt 2, die *BRCA1/2*-Mutationen aufweisen
4. Anteil der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Tabelle 3-7: Herleitung des Anteils der Patienten in der Zielpopulation mit mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen

Schritt	Beschreibung	Anteil	Anzahl	Quelle
1.	Herleitung der Patienten mit mHSPC	-	2.952-4.151	(76)
2.	Prognose der Patienten mit mHSPC im Jahr 2026	Wachstum: +2,76%	3.476-4.888	(74)
3.	Anteil der Patienten aus Schritt 2, die <i>BRCA1/2</i> -Mutationen aufweisen	Mittelwert: 10,9%	380-534	(38-40)
4.	Anteil der GKV-Patienten	87,9%	334-470	(77, 78)

Abkürzung: BRCA1/2: BReast CAncer Gene ½; mHSPC: Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Schritt 1: Anteil der Patienten mit mHSPC

Die Herleitung des Anteils der Patienten mit einem mHSPC basiert auf den Angaben aus drei vorliegenden Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA aus den Jahren 2020 zu Apalutamid, 2021 zu Enzalutamid und 2023 zu Darolutamid (79-81). Alle AWG der drei Beschlüsse beziehen sich auf „erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom“. In den Beschlüssen folgte der G-BA der Ableitung des AWG aus Modul 3A zu Apalutamid. Die Berechnung erfolgte auf Basis der Inzidenz.

Da es sich bei Niraparib/AAP mit der Behandlung des mHSPC um das gleiche grundlegende AWG wie bei Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid handelt und nicht mit einer maßgeblichen Steigerung oder Senkung der Patientenzahlen zu rechnen ist, übernimmt J&J die vom G-BA festgelegte Anzahl der Patienten mit mHSPC in Schritt 1.

Der G-BA gibt in den Beschlüssen eine Spanne von 2.590-3.640 Patienten an. Diese Zahlen basieren jedoch auf den GKV-Patienten, sodass für Schritt 1 in der vorliegenden Nutzenbewertung die Berechnungen aus Modul 3A zu Apalutamid vor der Berücksichtigung der GKV-Patienten herangezogen werden, damit bei der weiteren Ableitung der Patientenpopulation für Niraparib/AAP nicht der Anteil der GKV-Patienten doppelt berücksichtigt wird. Dadurch ergibt sich vor Berechnung der GKV-Patienten insgesamt eine Anzahl von **2.952-4.151** Patienten mit mHSPC (76).

Schritt 2: Prognose der Patienten im Jahr 2026 aus Schritt 1

Die Berechnung aus Schritt 1 basiert auf Daten aus dem Jahr 2020. Um die Entwicklung der Inzidenz bis zum Jahr 2026 zu berücksichtigen, wird eine Steigerungsrate von +2,76 % basierend auf der Berechnung der Inzidenzrate der letzten 5 Jahre angenommen (siehe Tabelle 3-7). Dadurch ergibt sich für das Jahr 2026 eine Anzahl von **3.476-4.888** Patienten mit mHSPC.

Schritt 3: Anteil der Patienten aus Schritt 2, die BRCA1/2-Mutationen aufweisen

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Niraparib/AAP umfasst Patienten, die Mutationen in den *BRCA1/2*-Genen aufweisen. Für diesen Herleitungsschritt wurde drei relevante Publikationen identifiziert, die für die Herleitung des Anteils der *BRCA1/2*-Mutationen bei Patienten mit mHSPC herangezogen werden. In der folgenden Tabelle 3-8 werden die Anteile zusammengefasst.

Tabelle 3-8: Herleitung des Anteils der Patienten in der Analysepopulation mit mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen

Autoren	Publikation	Anteil	Quelle
Olmos et al.	BRCA1/2 and homologous recombination repair alterations in high- and low-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: prevalence and impact on outcomes	<i>BRCA1/2</i> : 12,4%	(38)
Lee et al.	The Prognostic Significance of Homologous Recombination Repair Pathway Alterations in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer	<i>BRCA1/2</i> : 10,5%	(39)
Shaya et al.	The prognostic significance of homologous recombination repair pathway alterations in metastatic hormone-sensitive prostate cancer	<i>BRCA2</i> ^a : 9,9%	(40)
Mittelwert		10,9%	
a: Auswertung nur für BRCA2-Mutation, Berechnung möglicherweise unterschätzt Abkürzungen: BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2; mHSPC: metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer			

Insgesamt ergibt sich dadurch eine Spanne von ~9,9-12,4 % der *BRCA1/2*-Mutationen im mHSPC und ein Mittelwert von 10,9 %. In diesem Schritt werden somit ausgehend vom Mittelwert 10,9 % vom ersten Schritt eine Spanne von **380-534** Patienten identifiziert.

Schritt 4: Anteil der Patienten in der GKV

Abschließend wird der Anteil der Patienten in der GKV an der im vorausgegangenen Schritt erhaltenen Population berechnet. Basierend auf einer Bevölkerungszahl in der Bundesrepublik Deutschland von 84.746.132 Einwohnern (Stand 20. Dezember 2024) (78) und durchschnittlich 74.489.400 Versicherten in der GKV im Jahr 2024 (Stand: 5. November 2025) (77) ergibt sich ein Anteil der Versicherten in der GKV an der Gesamtbevölkerung von 87,9 %. Übertragen auf die Population von Niraparib/AAP resultieren hieraus für das Jahr 2026 **334-470** Patienten im AWG (74).

Herleitung der Patienten im AWG mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Wie in Kapitel 4.3.1.2.1.2 des Modul 4 beschrieben, beziehen sich die Aussagen zum Zusatznutzen auf erwachsene Patienten mit neudiagnostiziertem, metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), die ein hohes Risiko aufweisen.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten im AWG *mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen* umfasst demnach erwachsene Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. Zur Quantifizierung der Zielpopulation sind ebenfalls keine direkten, publizierten Zahlen verfügbar.

Die Herleitung der Anzahl der Patienten im AWG *mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen* basiert auf Daten vorheriger Nutzenbewertungsbeschlüsse sowie relevanter Evidenz aus der Literatur. Die einzelnen Herleitungsschritte werden im Folgenden erläutert und sind im beiliegenden Berechnungstool und in Tabelle 3-9 dargestellt (74):

1. Herleitung der Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC, die ein hohes Risiko aufweisen
2. Prognose der Patienten im Jahr 2026 aus Schritt 1
3. Anteil der Patienten aus Schritt 2, die *BRCA1/2*-Mutationen aufweisen
4. Anteil der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Tabelle 3-9: Herleitung des Anteils der Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen

Schritt	Beschreibung	Anteil	Anzahl	Quelle
1.	Herleitung der Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC, die ein hohes Risiko aufweisen	-	1.725-2.551	(82, 83)
2.	Prognose der Patienten im Jahr 2026 aus Schritt 1	Wachstum: +2,76%	2.204-3.259	(74)
3.	Anteil der Patienten aus Schritt 2, die <i>BRCA1/2</i> -Mutationen aufweisen	Mittelwert: 10,9%	241-356	(38-40)
4.	Anteil der GKV-Patienten	87,9%	212-313	(77, 78)

Abkürzungen: *BRCA1/2*: BRCA1/2; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mHSPC: metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer

Schritt 1: Anteil der neudiagnostizierten Patienten mit mHSPC und hohem Risiko

Die Herleitung des Anteils der Patienten mit einem mHSPC basiert auf den Angaben aus dem vorliegenden Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA aus den Jahren 2018 zu Abirateron (82). Dieses Anwendungsgebiet bezieht sich auf das „neu diagnostizierte Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit ADT“. Die Berechnung erfolgte auf Basis der Inzidenz.

Da es sich bei den Patienten *mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen* um einen Zuschnitt im gleichen grundlegenden AWG wie bei Abirateron handelt, übernimmt J&J die vom G-BA festgelegte Anzahl der neudiagnostizierten Patienten mit mHSPC, die ein hohes Risiko aufweisen, in Schritt 1 (82).

Der G-BA gibt in seinem Beschluss eine Spanne von 1.500-2.200 Patienten an. Diese Zahlen basieren jedoch auf den GKV-Patienten, sodass für Schritt 1 in der vorliegenden Nutzenbewertung die Berechnungen aus Modul 3 zu Abirateron vor der Berücksichtigung der GKV-Patienten herangezogen werden, damit bei der weiteren Ableitung der Zielpopulation für Niraparib/AAP nicht der Anteil der GKV-Patienten doppelt berücksichtigt wird. Dadurch ergibt sich vor Berechnung der GKV-Patienten insgesamt eine Anzahl von **1.725-2.551** Patienten in der Zielpopulation mit neu diagnostiziertem mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen (83).

Schritt 2: Prognose der Patienten im Jahr 2026 aus Schritt 1

Die Berechnung aus Schritt 1 basiert auf Daten aus dem Jahr 2017. Um die Entwicklung der Inzidenz bis zum Jahr 2026 zu berücksichtigen, wird eine Steigerungsrate von +2,76 % basierend auf der Berechnung der Inzidenzrate der letzten 5 Jahre angenommen (siehe Tabelle 3-9). Dadurch ergibt sich für das Jahr 2026 eine Anzahl von **2.204-3.259** Patienten mit mHSPC.

Schritt 3: Anteil der Patienten mit mHSPC, die BRCA1/2-Mutationen aufweisen

Für diesen Herleitungsschritt der Patienten, die Mutationen in den *BRCA1/2*-Genen aufweisen, wurde der gleiche Anteil angenommen wie für Schritt 3 in der Herleitung der Patienten im AWG.

Insgesamt ergibt sich dadurch eine Spanne von ~9,9-12,4 % der *BRCA1/2*-Mutationen im mHSPC und ein Mittelwert von 10,9 %. In diesem Schritt werden somit ausgehend vom Mittelwert 10,9 % vom ersten Schritt eine Spanne von **241-356** Patienten identifiziert.

Schritt 4: Anteil der Patienten in der GKV

Abschließend wird der Anteil der Patienten in der GKV an der im vorausgegangenen Schritt erhaltenen Population berechnet. Basierend auf einer Bevölkerungszahl in der Bundesrepublik Deutschland von 84.746.132 Mio. (Stand 20. Dezember 2024) (78) und durchschnittlich 74.489.400 Mio. Versicherten in der GKV im Jahr 2024 (Stand: 5. November 2025) (77) ergibt sich ein Anteil der Versicherten in der GKV an der Gesamtbevölkerung von 87,9 %. Übertragen auf die Population von Niraparib/AAP resultieren hieraus für das Jahr 2026 **212-313** Patienten (74).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Prognose der Inzidenz und Prävalenz bis zum Jahr 2031

Zur Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms für die nächsten 5 Jahre liegen für Deutschland keine aktuellen Quellen wie Krebsregister oder entsprechende Primärliteratur vor. Zur Schätzung der zukünftigen Neuerkrankungen und Erkrankungen werden aus diesem Grunde die jährlichen Steigerungsraten der Inzidenz (2023-2031), der 5-Jahres-Prävalenz sowie der 10-Jahres-Prävalenz (2023-2035) basierend auf den Daten des ZfKD zur Prognose herangezogen.

Prognose der Inzidenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61)

Basierend auf den Fallzahlen der Jahre 2019 bis 2023 ergibt sich für die Inzidenz eine Steigerungsrate von +2,76 % bezogen auf das letzte 5-Jahresintervall mit verfügbaren Daten des ZfKD von 2019-2023 (74). Hieraus ergibt sich für das aktuelle Jahr 2026 eine fortgeschriebene Inzidenz von 86.377. Eine Prognose der Inzidenz für die Jahre 2026 bis 2031 ist Tabelle 3-10 zu entnehmen.

Tabelle 3-10: Inzidenz (Fallzahlen) des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2018-2023 und Prognose für die Jahre 2026-2031

Jahr	Inzidenz
2018	69.655
2019	74.450
2020	69.472
2021	73.542
2022	77.997
2023	79.613
Prognose (Steigerungsrate +2,76%)	
2026	86.377
2027	88.758
2028	91.203
2029	93.717
2030	96.299
2031	98.953
Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Quellen: (74)	

Prognose der Prävalenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61)

Basierend auf den Fallzahlen der Jahre 2018 bis 2023 ergibt sich für die 5-Jahres-Prävalenz eine Steigerungsrate von 2,61 % (74). Hieraus ergibt sich für das aktuelle Jahr 2026 eine fortgeschriebene 5-Jahres-Prävalenz von 345.366. Für die 10-Jahres-Prävalenz ergibt sich eine Steigerungsrate von 0,7 % und somit für das aktuelle Jahr 2026 eine fortgeschriebene 10-Jahres-Prävalenz von 532.285. Eine Prognose der 5-Jahres-Prävalenz sowie der 10-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2026 bis 2031 ist Tabelle 3-11 zu entnehmen.

Tabelle 3-11: 5-Jahres-Prävalenz und 10-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2014-2019 und Prognose für die Jahre 2026-2031

Jahr	5-Jahres-Prävalenz	10-Jahres-Prävalenz
2018	279.830	501.037
2019	291.729	504.784
2020	297.140	501.638
2021	303.951	502.184
2022	312.090	509.389
2023	319.723	521.220
Prognose: Steigerungsrate	+2,61%	+0,7%
2026	345.366	532.285
2027	354.363	536.026
2028	363.595	539.792
2029	373.067	543.585
2030	382.785	547.405
2031	392.757	551.252

Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
Quellen: (74)

Prognose der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Da die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation basierend auf den vorherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen aus Schritt 1 und 2 von der Inzidenz hergeleitet wurde, wird dieselbe Steigerungsrate von +2,76 % (74) (Tabelle 3-11) angewendet. Die Prognose der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Jahre 2027 bis 2031 ist Tabelle 3-12 zu entnehmen.

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2026 und Prognose für die Jahre 2027-2031

Jahr	Anzahl Patienten GKV-Population	
2026	212	313
Prognose basierend auf Steigerungsrate Inzidenz +2,76%		
2027	218	322
2028	224	331
2029	230	340
2030	236	349
2031	243	359

Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quellen: (74)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Niraparib/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).	Niraparib/Abirateron mit Prednison oder Prednisolon ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit <i>neudiagnostiziertem</i> , metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT), die ein hohes Risiko aufweisen.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	212-313
Abkürzungen: <i>BRCA1/2</i> : BReast CAncer Gene 1/2, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, mHSPC: metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer			

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

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Abirateron wurde in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 hergeleitet. Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen innerhalb des AWG liegt für die Patienten mit *neudiagnostiziertem* mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen, vor (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.4.3).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 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.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Um die zu bewertende Erkrankung und die Zielpopulation zu charakterisieren sowie den therapeutischen Bedarf darzulegen, werden für die Informationsbeschaffung des Abschnitts 3.2.1 und des Abschnitts 3.2.2 sowohl medizinische Handbücher und Leitlinien als auch Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften herangezogen. Für die in Abschnitt 3.2.3 abgeleitete Prävalenz und Inzidenz des zu bewertenden AWG werden die im ZfKD am RKI zusammengefassten Landesdaten herangezogen. Sowohl Prävalenz als auch Inzidenz für die Diagnose ICD-10 C61 sind öffentlich aus der Datenbank abrufbar. Die Prognosen der 5-Jahres- und 10-Jahres-Prävalenz und der 1-Jahres-Inzidenz für das Prostatakarzinom bis zum Jahr 2031 basieren auf den Daten der Datenbank des ZfKD. Zur Quantifizierung der Zielpopulation werden Daten der vorherigen Nutzenbewertungsbeschlüsse sowie relevante Evidenz aus der Literatur herangezogen. Zur Ermittlung des Anteils der Patienten in der GKV werden die öffentlich zugänglichen Daten des Statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (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 Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 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. RKI. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2021-2023. 15. Ausgabe. 2025 [abgerufen am: 05.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?blob=publicationFile.
2. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 8.1, 2025, AWMF Registernummer: 043/022OL. 2025 [abgerufen am: 10.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/2025-08-22_LL_Prostatakarzinom_Langversion_8.1.pdf.
3. EAU Guidelines. Guidelines on Prostate Cancer. 2025 [abgerufen am: 21.01.2026]. Verfügbar unter: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2025_updated.pdf.
4. Lozano R, Olmos D, Castro E. Implications of DNA damage repair alterations for the management of prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2022;32(3):302-310.
5. Kohli M, Tan W, Zheng T, Wang A, Montesinos C, Wong C, et al. Clinical and genomic insights into circulating tumor DNA-based alterations across the spectrum of metastatic hormone-sensitive and castrate-resistant prostate cancer. *EBioMedicine*. 2020;54:102728.
6. Wittekind C. *TNM Klassifikation maligner Tumoren*, 8. Auflage: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 2017.

7. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *Prostate (ICD-O-3 C.61.9)*. In: Wiley, editor. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition: Blackwell; 2017. p. 191-194.
8. Schlomm T, Sauter G. *Beurteilung des Prostatakarzinoms: Gleason-Score – Status 2016 Supplement Urologie 1*. Deutsches Ärzteblatt International. 2016;14 - 17.
9. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. *Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162)*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(24):3984-3990.
10. Humphrey PA. *Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate*. *Mod Pathol*. 2004;17(3):292-306.
11. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. *The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System*. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-252.
12. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. *The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours*. *Eur Urol*. 2016;70(1):93-105.
13. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma*. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(9):1228-1242.
14. Orme JJ, Pagliaro LC, Quevedo JF, Park SS, Costello BA. *Rational Second-Generation Antiandrogen Use in Prostate Cancer*. *Oncologist*. 2022;27(2):110-124.
15. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. *Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(12):1402-1418.
16. Stiftung Deutsche Krebshilfe. *Die blauen Ratgeber - Prostatakrebs - Antworten. Hilfen. Perspektiven*. 2020 [abgerufen am: 21.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Blaue_Ratgeber/Prostatakrebs_BlaueRatgeber_DeutscheKrebshilfe.pdf.
17. Venderbos LDF, Deschamps A, Dowling J, Carl EG, Remmers S, van Poppel H, et al. *Europa Uomo Patient Reported Outcome Study (EUPROMS): Descriptive Statistics of a Prostate Cancer Survey from Patients for Patients*. *Eur Urol Focus*. 2021;7(5):987-994.
18. Bonomi M, Cerchiaro E, Villa E, Setti LR, Gianoncelli L, Micheli E, et al. *Bone Metastases in Prostate Cancer*. *Clinical Applications of Nuclear Medicine Targeted Therapy*. 2018:323-343.
19. Flaig T, Mehra M, Potluri R, Ng Y, Todd M, Higano C. *Real World Data Analysis of Incident Metastatic (M1) Prostate Cancer (Pc) Patients (Pts): US Claims Database Analysis*. *Annals of Oncology*. 2014;25.
20. Halabi S, Kelly WK, Ma H, Zhou H, Solomon NC, Fizazi K, et al. *Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(14):1652-1659.

21. Eaton CL, Coleman RE. *Pathophysiology of bone metastases from prostate cancer and the role of bisphosphonates in treatment*. Cancer Treatment Reviews. 2003;29(3):189-198.
22. Brunckhorst O, Hashemi S, Martin A, George G, Van Hemelrijck M, Dasgupta P, et al. *Depression, anxiety, and suicidality in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2021;24(2):281-289.
23. Sharpley CF, Christie DRH, Bitsika V. *Depression and prostate cancer: implications for urologists and oncologists*. Nat Rev Urol. 2020;17(10):571-585.
24. Karantanos T, Evans CP, Tombal B, Thompson TC, Montironi R, Isaacs WB. *Understanding the mechanisms of androgen deprivation resistance in prostate cancer at the molecular level*. Eur Urol. 2015;67(3):470-479.
25. Rao A, Moka N, Hamstra DA, Ryan CJ. *Co-Inhibition of Androgen Receptor and PARP as a Novel Treatment Paradigm in Prostate Cancer-Where Are We Now?* Cancers (Basel). 2022;14(3).
26. Sartor O, de Bono JS. *Metastatic Prostate Cancer*. N Engl J Med. 2018;378(7):645-657.
27. Chi K, Hotte SJ, Joshua AM, North S, Wyatt AW, Collins LL, et al. *Treatment of mCRPC in the AR-axis-targeted therapy-resistant state*. Ann Oncol. 2015;26(10):2044-2056.
28. Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, Scarpato KR, Kim SK, Kirkby E, et al. *Updates to Advanced Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline (2023)*. J Urol. 2023;209(6):1082-1090.
29. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. *Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer*. N Engl J Med. 2017;377(4):352-360.
30. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. *Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*. N Engl J Med. 2015;373(8):737-746.
31. Hupe MC, Muller M, Struck JP, Wiessmeyer JR, Ozimek T, Steuber T, et al. *[Osteoprotection in the management of metastatic prostate cancer: real-world data from Germany and decision guidance]*. Aktuelle Urol. 2022;53(1):43-53.
32. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. *Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review*. Int J Clin Pract. 2011;65(11):1180-1192.
33. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. *Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study*. The Lancet Oncology. 2015;16(2):152-160.
34. Armstrong AJ, Lin P, Tombal B, Saad F, Higano CS, Joshua AM, et al. *Five-year Survival Prediction and Safety Outcomes with Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer from the PREVAIL Trial*. Eur Urol. 2020;78(3):347-357.
35. 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.

36. de Bono JS, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu SK, Mehra N, et al. *Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study.* *Annals of Oncology.* 2019;30:v328-v329.
37. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, et al. *Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer.* *Cell.* 2015;161(5):1215-1228.
38. Olmos D, Lorente D, Jambriña A, Tello-Velasco D, Ovejero-Sánchez M, González-Ginell 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.
39. Lee AM, Saidian A, Shaya J, Nonato T, Cabal A, Randall JM, et al. *The Prognostic Significance of Homologous Recombination Repair Pathway Alterations in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer.* *Clinical Genitourinary Cancer.* 2022;20(6):515-523.
40. Shaya J, Lee A, Cabal A, Panian J, Randal J, Millard F, et al. *The prognostic significance of homologous recombination repair pathway alterations in metastatic hormone-sensitive prostate cancer.* *Journal of Clinical Oncology.* 2021;39(6 suppl).
41. Dhawan M, Ryan CJ, Ashworth A. *DNA Repair Deficiency Is Common in Advanced Prostate Cancer: New Therapeutic Opportunities.* *Oncologist.* 2016;21(8):940-945.
42. 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.
43. Sharifi N, Dahut WL, Steinberg SM, Figg WD, Tarassoff C, Arlen P, et al. *A retrospective study of the time to clinical endpoints for advanced prostate cancer.* *BJU Int.* 2005;96(7):985-989.
44. Löffler S, Weedon-Fekjaer H, Wang-Hansen MS, Sebakk K, Hamre H, Haug ES, et al. *"Natural course" of disease in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer: Survival and prognostic factors without life-prolonging treatment.* *Scand J Urol.* 2015;49(6):440-445.
45. von Amsberg G. *Das metastasierte Prostatakarzinom - trotz aller Fortschritte eine Herausforderung.* *Kompass Onkologie.* 2018;5(3):146-147.
46. McGregor B, Zhang L, Gray KP, Shaw G, Evan C, Francini E, et al. *Bone targeted therapy and skeletal related events in the era of enzalutamide and abiraterone acetate for castration resistant prostate cancer with bone metastases.* *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021;24(2):341-348.
47. Tazi H, Manunta A, Rodriguez A, Patard JJ, Lobel B, Guille F. *Spinal cord compression in metastatic prostate cancer.* *Eur Urol.* 2003;44(5):527-532.
48. Lawton AJ, Lee KA, Cheville AL, Ferrone ML, Rades D, Balboni TA, et al. *Assessment and Management of Patients With Metastatic Spinal Cord Compression: A Multidisciplinary Review.* *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2018;37(1):61-71.
49. Wang J. *Characterization of metastatic spinal cord compression from prostate cancer.* *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(6_suppl):248-248.
50. Lin SR, Mokgautsi N, Liu YN. *Ras and Wnt Interaction Contribute in Prostate Cancer Bone Metastasis.* *Molecules.* 2020;25(10).
51. Nieder C, Haukland E, Pawinski A, Dalhaug A. *Anaemia and thrombocytopenia in patients with prostate cancer and bone metastases.* *BMC Cancer.* 2010;10:284.

52. Quiroz-Munoz M, Izadmehr S, Arumugam D, Wong B, Kirschenbaum A, Levine AC. *Mechanisms of Osteoblastic Bone Metastasis in Prostate Cancer: Role of Prostatic Acid Phosphatase*. J Endocr Soc. 2019;3(3):655-664.
53. Deimling GT, Albitz C, Monnin K, Renzhofer Pappada HT, Nalepa E, Boehm ML, et al. *Personality and psychological distress among older adult, long-term cancer survivors*. J Psychosoc Oncol. 2017;35(1):17-31.
54. Bayerische Krebsgesellschaft. *Patientenratgeber Prostatakrebs*. 2014 [abgerufen am: 22.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.bayerische-krebsgesellschaft.de/uploads/tx_ttproducts/datasheet/PB-Prostata-Bayern-2014.pdf.
55. Inselspital. *Präzisionsmedizin: Verbesserte Prognosestellung bei Prostatakrebs*. 2021 [abgerufen am: 22.01.2026]. Verfügbar unter: <http://www.radiologie.insel.ch/de/aktuelles/details/news/praezisionsmedizin-verbesserte-prognosestellung-bei-prostatakrebs>.
56. 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.
57. 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.
58. Annala M, Struss WJ, Warner EW, Beja K, Vandekerkhove G, Wong A, et al. *Treatment Outcomes and Tumor Loss of Heterozygosity in Germline DNA Repair-deficient Prostate Cancer*. Eur Urol. 2017;72(1):34-42.
59. Annala M, Vandekerkhove G, Khalaf D, Taavitsainen S, Beja K, Warner EW, et al. *Circulating Tumor DNA Genomics Correlate with Resistance to Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer*. Cancer Discov. 2018;8(4):444-457.
60. Cicchetti R, Basconi M, Litterio G, Orsini A, Mascitti M, Digiacoimo A, et al. *Therapeutic Advances in Metastatic Prostate Cancer: A Journey from Standard of Care to New Emerging Treatment*. Int J Mol Sci. 2025;26(23).
61. vfa. *Die forschenden Pharma-Unternehmen. In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die Präventionsmedizin*. 2026 [abgerufen am: 22.01.2026]. Verfügbar unter: <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/individualisierte-medizin.html>.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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).

66. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, BRAC1/2-Mutationen, Chemotherapie nicht klinisch induziert, Kombination mit Prednis(ol)on). Vom 2. Mai 2024.* 2024 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6588/2024-05-02_AM-RL-XII_Niraparib_Abirateronacetat_D-998_BAnz.pdf.
67. 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.
68. ZfKD. *Zentrum für Krebsregisterdaten. Vollzähligkeitsschätzung.* 2019 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Vollzaehligkeitsschaetzung/vollzaehligkeitsschaetzung_node.html.
69. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Bericht - Nr. 941. Apalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung).* 2020 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a20-36_apalutamid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf?rev=184482.
70. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1075. Olaparib (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.* 2021 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a20-106_olaparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
71. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1719. Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.* 2024 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a23-107_niraparib-abirateronacetat_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
72. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1537. Olaparib (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.* 2023 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a23-03_olaparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
73. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1783. Talazoparib (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.* 2024 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a24-22_talazoparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
74. Johnson & Johnson. *Herleitung der Zielpopulation für Niraparib/Abirateronacetat.* 2026.

75. ZfKD. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Prävalenz, Inzidenz. Diagnose: Prostata (C61). Jahre: 2013 – 2023. 2026 [abgerufen am: 14.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
76. Janssen-Cilag GmbH. Apalutamid (Erleada®). Modul 3A. Erleada® zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC). 2020 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3559/2020-02-24_Modul3A_Apalutamid.pdf.
77. BMG. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Jahresdurchschnitt – 2024. 2025 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2024.pdf.
78. DESTATIS. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024. Stand: 20. Dezember 2024. 2024 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#1346466>.
79. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Darolutamid (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Docetaxel und Androgendeprivationstherapie). Vom 21. September 2023. 2023 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5129/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_BAnz.pdf.
80. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Apalutamid neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC). Vom 20. August 2020. 2020 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4425/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_BAnz.pdf.
81. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Enzalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie) Vom 19. November 2021. 2021 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5129/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_BAnz.pdf.

82. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)). Vom 7. Juni 2018.* 2018 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3360/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_BAnz.pdf.
83. Janssen-Cilag GmbH. *Abirateronacetat (Zytiga®). Modul 3A. Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisikometastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) bei erwachsenen Männern.* 2017 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2218/2017-12-13_Modul3A_Abirateronacetat.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-21 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Niraparib/AAP	Erwachsene Patienten mit neudiagnostizierte mHSPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die ein hohes Risiko aufweisen	Niraparib/Abirateron: Kontinuierlich, 1 × täglich 2 Tbl. à 100 mg Niraparib/500 mg Abirateron	365	1
		Prednison (z. B. Decortin®) 5 mg): Kontinuierlich, 1 × täglich 1 Tbl. à 5 mg	365	1
		Prednisolon (z. B. Decortin® H 5 mg): Kontinuierlich, 1 × täglich 1 Tbl. à 5 mg	365	1
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und Orchiektomie)				
Triptorelin	Zielpopulation	22,5 mg als intramuskuläre Einzelinjektion alle 24 Wochen	2	1
Goserelin		10,8 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4	1
Leuprorelin		11,25 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4	1
Buserelin		9,45 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4	1
Degarelix		240 mg Anfangsdosis als subkutane Injektion gefolgt von 80 mg Erhaltungsdosis als subkutane Injektion im monatlichen Abstand	12	1
Relugolix		Kontinuierlich, 1 × täglich 1 Tbl. à 120 mg	1	365
Orchiektomie		Einmaliger stationärer Eingriff	1	3,6

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
AAP	Zielpopulation	Abirateron: Kontinuierlich, 1 × täglich 2 Tbl. à 500 mg	365	1
		Prednison (z. B. Decortin® 5 mg): Kontinuierlich, 1 × täglich 1 Tbl. à 5 mg	365	1
		Prednisolon (z. B. Decortin® H 5 mg): Kontinuierlich, 1 × täglich 1 Tbl. à 5 mg	365	1
Enzalutamid	Zielpopulation	Kontinuierlich, 1 × täglich 4 Tbl. à 40 mg	365	1
Apalutamid	Zielpopulation	Kontinuierlich, 1 × täglich 4 Tbl. à 60 mg oder 1 × täglich 1 Tbl. à 240 mg	365	1
Darolutamid in Kombination mit Docetaxel	Zielpopulation	Kontinuierlich, 2 × täglich 2 Tbl. à 300 mg	365	1
		Docetaxel: Zyklisch alle 3 Wochen für 6 Zyklen	6 (1 × am 1. Tag je Zyklus bei 6 Zyklen à 21 Tage)	1
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiektomie)				
Triptorelin	Zielpopulation	22,5 mg als intramuskuläre Einzelinjektion alle 24 Wochen	2	1
Goserelin		10,8 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4	1
Leuprorelin		11,25 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4	1
Buserelin		9,45 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4	1
Degarelix		240 mg Anfangsdosis als subkutane Injektion gefolgt von 80 mg Erhaltungsdosis als subkutane Injektion im monatlichen Abstand	12	1
Relugolix		Kontinuierlich, 1 × täglich 1 Tbl. à 120 mg	1	365
Subkapsuläre Orchiektomie		Einmaliger stationärer Eingriff	1	3,6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ADT: Androgendeprivationstherapie, BRCA1/2: BReast Cancer Gene 1/2, bzw.: beziehungsweise, GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, mHSPC: metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom), mg: Milligramm, z. B.: zum Beispiel, Tbl.: Tablette, ggf.: gegebenenfalls</p> <p>Quellen: (1-14)</p>				

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

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

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

Zu bewertendes Arzneimittel:

Niraparib/Abirateron (Akeega) in Kombination mit Prednison oder Prednisolon wird gemäß Fachinformation täglich in einer Dosis 200 mg Niraparib/1.000 mg Abirateron verabreicht (zwei Tbl. à 100 mg Niraparib/500 mg Abirateron). Die Therapie mit Niraparib/AAP erfolgt kontinuierlich bis zum Erkrankungsprogress oder bis zum Auftreten von Nebenwirkungen, die das Absetzen von Abirateron erfordern (1).

Abirateron ist in Kombination mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon einzunehmen. Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg täglich (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Abirateron + Prednison oder Prednisolon

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Abirateron-Dosis 1.000 mg (zwei 500 mg Tbl.) als tägliche Einmalgabe. Beim mHSPC wird Abirateron mit 5 mg Prednison oder Prednisolon täglich angewendet (8).

Enzalutamid

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Enzalutamid-Dosis 160 mg (vier 40 mg Filmtabletten oder zwei 80 mg Filmtabletten) oral als tägliche Einmalgabe (9). Für Enzalutamid-Filmtabletten in der Wirkstärke von 80 mg liegt allerdings kein Eintrag in der Lauer-Taxe vor. Aus diesem Grund wird für die Kostenrechnung nur die Filmtablette in der Wirkstärke von 40 mg berücksichtigt.

Apalutamid

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Apalutamid-Dosis 240 mg (vier 60 mg Tabletten oder eine 240 mg Tablette) oral als tägliche Einmalgabe (10).

Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und mit konventioneller ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Darolutamid-Dosis 600 mg Darolutamid (zwei 300 mg Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.200 mg. Als Kombinationspartner wird Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m² alle 21 Tage (3 Wochen) für 6 Zyklen intravenös verabreicht (11, 12). Als Begleitmedikation können während der Docetaxel-Zyklen zweimal täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon oral kontinuierlich gegeben werden (11, 12).

Konventionelle Androgendeprivationstherapie (ADT)

Die konventionelle ADT wird begleitend zur Verabreichung des zu bewertenden Arzneimittels oder der zVT fortgesetzt: Eine medikamentöse Kastration mit einem GnRH-Analogen soll während der Behandlung mit Niraparib/AAP bei Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden (1). Als GnRH-Analoga kommen für das bewertende Arzneimittel und die zVT folgende in Betracht: Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin, Buserelin, Degarelix und Relugolix (2-7, 15).

Für die Therapie mit GnRH-Agonisten (Buserelin, Goserelin, Leuprorelin oder Triptorelin) sind unterschiedliche Behandlungsmodalitäten möglich, bei denen das Arzneimittel in Zeitabständen von 1, 3 oder 6 Monaten als Depot unterschiedlicher Wirkstärke verabreicht wird. Der GnRH-Antagonist Relugolix wird einmal täglich oral gegeben (7). Der GnRH-Antagonist Degarelix wird in der Erhaltungstherapie einmal pro Monat als subkutane Injektion verabreicht (6).

Für die Darstellung in Abschnitt 3.3 wurde die wirtschaftlichste Behandlungsmodalität basierend auf dem Preis pro Einheit in den entsprechenden Packungsgrößen berücksichtigt. Im Versorgungsalltag sind somit Abweichungen von den hier dargestellten Behandlungsmodalitäten, Verbrauch und Jahrestherapiekosten möglich, sofern der behandelnde Arzt eine abweichende Behandlungsmodalität für den Patienten als geeigneter erachtet.

GnRH-Agonisten

Triptorelin

Gemäß Fachinformation beträgt die Triptorelin-Dosis 22,5 mg, die alle 6 Monate (24 Wochen) als intramuskuläre Einzelinjektion angewendet wird. Bei nicht chirurgisch kastrierten Patienten mit mCRPC sollte die Behandlung mit GnRH-Agonisten fortgeführt werden (2).

Goserelin

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

Leuprorelin

Gemäß Fachinformation beträgt die Leuprorelin-Dosis 11,25 mg, die alle 3 Monate (12 Wochen) subkutan unter die Bauchhaut injiziert wird. Die Behandlung der Patienten mit einem GnRH-Agonisten kann auch nach Erreichen einer Kastrationsresistenz fortgeführt werden (4).

Buserelin

Gemäß Fachinformation beträgt die Buserelin-Dosis 9,45 mg, die alle 3 Monate (12 Wochen) subkutan unter die Bauchhaut injiziert wird (5).

GnRH-Antagonisten

Degarelix

Gemäß Fachinformation wird eine Anfangsdosis von 240 mg nacheinander in 2 subkutanen Injektionen von je 120 mg gegeben. Darauf folgt eine monatliche Erhaltungsdosis von 80 mg, die als subkutane Injektion verabreicht wird (6).

Relugolix

Gemäß Fachinformation wird die Behandlung mit Relugolix mit einer Aufsättigungsdosis von 3 Tabletten à 120 mg am ersten Tag eingeleitet und anschließend einmal täglich mit einer Erhaltungsdosis von 1 Tablette à 120 mg eingenommen (7).

Nicht medikamentöse Verfahren / chirurgisches Verfahren

Subkapsuläre Orchiektomie

Eine Alternative zur medikamentösen Kastration besteht im Hormonentzug durch chirurgische Kastration. Die operative ADT erfolgt dabei durch Entfernung der Hoden. Als subkapsuläre Orchiektomie wird dabei das überwiegend eingesetzte operative Verfahren bezeichnet, bei dem das hormonproduzierende Keimgewebe entfernt wird und Nebenhoden und Hodenhüllen erhalten bleiben. Die stationär erbrachte Leistung wird dabei mit dem Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Code 5-622.x kodiert (16). Die subkapsuläre Orchiektomie bei Patienten mit Prostatakarzinom wird über die Grundpauschale M04B des G-DRG-Systems (G-DRG: German Diagnosis Related Groups) durch die Klinik abgerechnet (17). Die mittlere Verweildauer beträgt für diese Grundpauschale 3,6 Tage (18).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Niraparib/AAP	Erwachsene Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch)	Niraparib/Abirateron: Kontinuierlich, 1 × täglich 2 Tbl. à 100 mg Niraparib/ 500 mg Abirateron	365
		Prednison (z. B. Decortin® 10 mg): Kontinuierlich, 1 × täglich 1 Tbl. à 5 mg	365
		Prednisolon (z. B. Decortin® H 10 mg): Kontinuierlich, 1 × täglich 1 Tbl. à 5 mg	365
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiektomie)			
Triptorelin (z. B. Pamorelin® LA)	Zielpopulation	22,5 mg als intramuskuläre Einzelinjektion alle 24 Wochen	2
Goserelin (Zoladex®)		10,8 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4
Leuprorelin (z. B. Leuprolin-ratiopharm®)		11,25 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4
Buserelin (Profact® Depot)		9,45 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4
Degarelix (Firmagon)		240 mg Anfangsdosis als subkutane Injektion gefolgt von 80 mg Erhaltungsdosis als subkutane Injektion im monatlichen Abstand	12
Relugolix		Kontinuierlich, 1 × täglich 1 Tbl. à 120 mg	365
Subkapsuläre Orchiektomie		Einmaliger stationärer Eingriff	3,6
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
AAP	Zielpopulation	Abirateron: Kontinuierlich, 1 × täglich 2 Tbl. à 500 mg	365
		Prednison (z. B. Decortin® 5 mg): Kontinuierlich, 1 × täglich 1 Tbl. à 5 mg	365
		Prednisolon (z. B. Decortin® H 5mg): Kontinuierlich, 1 × täglich 1 Tbl. à 5 mg	365
Enzalutamid	Zielpopulation	Kontinuierlich, 1 × täglich 4 Tbl. à 40 mg	365

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Apalutamid	Zielpopulation	Kontinuierlich, 1 × täglich 4 Tbl. à 60 mg oder 1 × täglich 1 Tbl. à 240 mg	365
Darolutamid in Kombination mit Docetaxel	Zielpopulation	Darolutamid: Kontinuierlich, 2 × täglich 2 Tbl. à 300 mg	365
		Docetaxel: Kontinuierlich (alle 3 Wochen)	6
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiectomie)			
Triptorelin	Zielpopulation	22,5 mg als intramuskuläre Einzelinjektion alle 24 Wochen	2
Goserelin	Zielpopulation	10,8 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4
Leuprorelin	Zielpopulation	11,25 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4
Buserelin	Zielpopulation	9,45 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4
Degarelix	Zielpopulation	240 mg Anfangsdosis als subkutane Injektion gefolgt von 80 mg Erhaltungsdosis als subkutane Injektion im monatlichen Abstand	12
Relugolix	Zielpopulation	Kontinuierlich, 1 x täglich 1 Tbl. à 120 mg	365
Subkapsuläre Orchiectomie	Zielpopulation	Einmaliger stationärer Eingriff	3,6
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ADT: Androgendeprivationstherapie, BRCA1/2: BReast Cancer gene 1/2, bzw.: beziehungsweise, GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, mHSPC: metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom), mg: Milligramm, z. B.: zum Beispiel, Tbl.: Tablette, ggf.: gegebenenfalls</p> <p>Quellen: (1-14)</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Niraparib/AAP	Erwachsene Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch)	Niraparib/ Abirateron: 365	200/1.000 mg (1 × täglich 2 Tbl. à 100 mg Niraparib/ 500 mg Abirateron)	73 g Niraparib (\cong 730 Tbl.) 365 g Abirateron (\cong 730 Tbl.) 438 g beides (\cong 1.460 Tabletten)
		Prednison: 365	5 mg (1 × täglich 1 Tbl. à 5 mg)	1,825 g (\cong 365 Tbl.)
		Prednisolon: 365	5 mg (1 × täglich 1 Tbl. à 5 mg)	1,825 g (\cong 365 Tbl.)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiectomie)				
Triptorelin	Zielpopulation	2	22,5 mg (1 Flasche à 22,5 mg)	45 mg (≅ 2 Flaschen)
Goserelin		4	10,8 mg (1 Flasche à 10,8 mg)	43,2 mg (≅ 4 Flaschen)
Leuprorelin		4	11,25 mg (1 Flasche à 11,25 mg)	45 mg (≅ 4 Flaschen)
Buserelin		4	9,45 mg (1 Flasche à 9,45 mg)	37,8 mg (≅ 4 Flaschen)
Degarelix		Anfangsdosis: 1	240 mg (2 Flaschen à 120 mg)	240 mg (≅ 2 Flaschen)
		Erhaltungsdosis: 11	80 mg (1 × alle 4 Wochen 1 Flasche à 80 mg)	880 mg (≅ 11 Flaschen)
Relugolix		365	120 mg (1 × täglich 1 Tbl. à 120 mg)	43,800 g (≅ 365 Tbl.)
Subkapsuläre Orchiectomie		3,6	Nicht anwendbar – einmaliger stationärer Eingriff	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Neue hormonelle Substanzen</i>				
AAP	Zielpopulation	Abirateron: 365	1.000 mg (1 × täglich 2 Tbl. à 500 mg)	365 g (≅ 730 Tbl.)
		Prednison: 365	5 mg (1 × täglich 1 Tbl. à 5 mg)	1,825 g (≅ 365 Tbl.)
		Prednisolon: 365	5 mg (1 × täglich 1 Tbl. à 5 mg)	1,825 g (≅ 365 Tbl.)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Enzalutamid	Zielpopulation	365	160 mg (1 × täglich 4 Tbl. à 40 mg)	58,4 g (\cong 1.460 Tbl.)
Apalutamid	Zielpopulation	365	240mg (1 × täglich 4 Tbl. à 60 mg oder 1 × täglich 1 Tbl. à 240 mg)	87,6 g (\cong 1.460 Tbl. oder 365 Tbl.)
Darolutamid in Kombination mit Docetaxel	Zielpopulation	Darolutamid: 365	Darolutamid: 1.200 mg (2 x täglich 1 Tbl. à 600 mg)	Darolutamid: 438 g (\cong 730 Tbl.)
		Docetaxel: 6	Docetaxel: 160 mg/m ² (2 × 80 mg) je Zyklus	Docetaxel: 960 mg
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiektomie)				
Triptorelin	Zielpopulation	2	22,5 mg (1 Flasche à 22,5 mg)	45 mg (\cong 2 Flaschen)
Goserelin	Zielpopulation	4	10,8 mg (1 Flasche à 10,8 mg)	43,2 mg (\cong 4 Flaschen)
Leuprorelin	Zielpopulation	4	11,25 mg (1 Flasche à 11,25 mg)	45 mg (\cong 4 Flaschen)
Buserelin	Zielpopulation	4	9,45 mg (1 Flasche à 9,45 mg)	37,8 mg (\cong 4 Flaschen)
Degarelix	Zielpopulation	Anfangsdosis: 1	240 mg (2 Flaschen à 120 mg)	240 mg (\cong 2 Flaschen)
		Erhaltungsdosis: 11	80 mg (1 × alle 4 Wochen 1 Flasche à 80 mg)	880 mg (\cong 11 Flaschen)
Relugolix	Zielpopulation	365	120 mg (1 × täglich 1 Tbl. à 120 mg)	43,800 g (\cong 365 Tbl.)

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Niraparib/Abirateron	Akeega (Johnson & Johnson) 4.599,12 € (Packung mit 56 Tbl. à 100 mg Niraparib und 500 mg Abirateron)	4.597,35 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
Prednison	PREDNISON 5 mg GALEN Tabletten (GALENpharma GmbH) 16,74 € ^c (Packung mit 100 Tbl. à 5 mg)	14,90 € [1,77 € ^a ; 0,07 € ^d]
Prednisolon	PREDNISOLON AL 5 mg Tabletten (ALIUD Pharma GmbH) 14,28 € ^c (Packung mit 100 Tbl. à 5 mg)	12,51 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^d]

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiektomie)		
Triptorelin	Pamorelin® LA 22,5 mg (Ipsen Pharma) 1.162,65 € (Packung mit 1 Flasche à 22,5 mg)	1.097,14 € [1,77 € ^a : 63,74 € ^b]
Goserelin	Zoladex® 10,8 mg (AstraZeneca) 1.266,34 € (Packung mit 2 Flaschen à 10,8 mg)	1.195,08 € [1,77 € ^a : 69,49 € ^b]
Leuprorelin	LEUPROLIN-ratiopharm 11,25 mg Fertigspr. m. Implant. 730,78 € (Packung mit 2 Flaschen à 11,25 mg)	642,08 € [1,77 € ^a : 86,93 € ^b]
Buserelin	Profact® Depot 9,45 mg (CHEPLAPHARM Arzneimittel) 1.265,91 € (Packung mit 2 Flaschen à 9,45 mg)	1.194,68 € [1,77 € ^a : 69,46 € ^b]
Degarelix	FIRMAGON 80 mg (Ferring Arzneimittel) 591,88 € (Packung mit 3 Flaschen à 80 mg)	520,65 € [1,77 € ^a : 69,46 € ^b]
	FIRMAGON 120 mg (Ferring Arzneimittel) 361,31 € (Packung mit 2 Flaschen à 120 mg)	340,16 € [1,77 € ^a : 19,38 € ^b]
Relugolix	Orgovyx® 120mg (Accord Healthcare GmbH) 195,52 € (Packung mit 30 Tbl. à 120 mg)	183,55 € [1,77 € ^a : 10,20 € ^b]
Subkapsuläre Orchiektomie	Nicht anwendbar	3.536,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Abirateron	Abirateron Abdi 500 mg (Abdi Farma GmbH) 109,77 € (Packung mit 56 Tbl. à 500 mg)	108,00 € [1,77 € ^a : 0,00 € ^b]
Enzalutamid	Xtandi™ (Astellas) 3.123,20 € (Packung mit 112 Tbl. à 40 mg)	3.121,43 € [1,77 € ^a : 0,00 € ^b]
Apalutamid	Erleada® 60mg (Johnson & Johnson) 2.680,90 € (Packung mit 112 Tbl. à 60 mg)	2.679,13 € [1,77 € ^a : 0,00 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Darolutamid in Kombination mit Docetaxel	Nubeqa® (Bayer AG) 3.526,39 € (Packung mit 112 Tbl. à 300 mg)	3.524,62 € [1,77 € ^a : 0,00 € ^b]
	DOCETAXEL Zentiva 160 mg/8 mL (Zentiva Pharma GmbH) 515,78 € (160 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück)	490,07 € [1,77 € ^a : 23,94 € ^b]
Glukokortikoide		
Prednison	PREDNISON 5 mg GALEN Tabletten (GALENpharma GmbH) 16,74 € ^c (Packung mit 100 Tbl. à 5 mg)	14,90 € [1,77 € ^a : 0,07 € ^d]
Prednisolon	PREDNISOLON AL 5 mg Tabletten (ALIUD Pharma GmbH) 14,28 € ^c (Packung mit 100 Tbl. à 5 mg)	12,51 € [1,77 € ^a : 0,00 € ^d]
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiektomie)		
Triptorelin	Pamorelin® LA 22,5 mg (Ipsen Pharma) 1.162,65 € (Packung mit 1 Flasche à 22,5 mg)	1.097,14 € [1,77 € ^a : 63,74 € ^b]
Goserelin	Zoladex® 10,8 mg (AstraZeneca) 1.266,34 € (Packung mit 2 Flaschen à 10,8 mg)	1.195,08 € [1,77 € ^a : 69,49 € ^b]
Leuprorelin	Leuprolin-ratiopharm® 11,25 mg (Ratiopharm) 730,78 € (Packung mit 2 Flaschen à 5 mg)	642,08 € [1,77 € ^a : 86,93 € ^b]
Buserelin	Profact® Depot 9,45 mg (CHEPLAPHARM Arzneimittel) 1.265,91 € (Packung mit 2 Flaschen à 9,45 mg)	1.194,68 € [1,77 € ^a : 69,46 € ^b]
Degarelix	FIRMAGON 80 mg (Ferring Arzneimittel) 591,88 € (Packung mit 3 Flaschen à 80 mg)	520,65 € [1,77 € ^a : 69,46 € ^b]
	FIRMAGON 120 mg (Ferring Arzneimittel) 361,31 € (Packung mit 2 Flaschen à 120 mg)	340,16 € [1,77 € ^a : 19,38 € ^b]
Relugolix	Orgovyx® 120 mg (Accord) 195,52 € (Packung mit 30 Tbl. à 120 mg)	183,55 € [1,77 € ^a : 10,20 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Subkapsuläre Orchiektomie	Nicht anwendbar	3.536,63 €
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1, SGB V. b: Herstellerrabatt gemäß Lauer-Taxe. c: Es handelt sich um einen Festbetrag. d: Sofern für bestimmte Wirkstoffe Festbeträge vorhanden waren, so wurden diese bei der Berechnung berücksichtigt. Vom Wert des Festbetrages wurden 10% des Herstellerabgabepreises und der Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V abgezogen</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ADT: Androgendeprivationstherapie, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, mg: Milligramm, SGB: Sozialgesetzbuch, Tbl.: Tablette, z. B.: zum Beispiel</p>		

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

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenabgabepreis (AVP) notiert. Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V i. H. v. 1,77 €, den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel bzw. den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel und ggf. den Generika-Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V. Die Preise basieren auf Angaben aus der Lauer-Taxe (Stand: 01.03.2026) (20). Es wurde für jeden Wirkstoff die wirtschaftlichste Konstellation aus Packungsgröße und Fertigarzneimittel gewählt. Im Fall von Prednison und Prednisolon wurde jeweils der Festbetrag herangezogen.

Niraparib/Abirateron (Akeega): Der AVP für eine Packung Akeega 100/500 mg, 56 Stück (2 × 28 Filmtabletten) beträgt 4.599,12 €. Nach Abzug des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V von 2,00 € und des Herstellerabschlags i. H. v. 12 % nach § 130a Abs. 1 SGB V von 0,00 € ergeben sich daraus Kosten i. H. v. 4.597,35 € pro Packung.

Für die **subkapsuläre Orchiektomie** bei Prostatapatienten wurde zur Kostenberechnung die Grundpauschale M04B des G-DRG-Systems mit einer mittleren Verweildauer von 3,6 Tagen und einer Bewertungsrelation von 0,884 zugrunde gelegt. Darauf basierend ergeben sich einmalig Kosten von 3.3897,28 € für diesen operativen Eingriff (18, 21).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Niraparib/AAP	Erwachsene Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und <i>BRCAl/2</i> -Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch)	-	-	-
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiektomie)				
Triptorelin	Zielpopulation	-	-	-
Goserelin	Zielpopulation	-	-	-
Leuprorelin	Zielpopulation	-	-	-
Buserelin	Zielpopulation	-	-	-

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Degarelix	Zielpopulation	-	-	-
Subkapsuläre Orchiektomie	Zielpopulation	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
AAP	Zielpopulation	-	-	-
Enzalutamid	Zielpopulation	-	-	-
Apalutamid	Zielpopulation	-	-	-
Darolutamid in Kombination mit Docetaxel	Zielpopulation	Darolutamid: -	-	-
		Docetaxel: Sonstige GKV Leistungen: Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1 x je Zyklus	6
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiektomie)				
Triptorelin	Zielpopulation	-	-	-
Goserelin	Zielpopulation	-	-	-
Leuprorelin	Zielpopulation	-	-	-
Buserelin	Zielpopulation	-	-	-
Degarelix	Zielpopulation	-	-	-
Relugolix	Zielpopulation	-	-	-
Subkapsuläre Orchiektomie	Zielpopulation	-	-	-
Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ADT: Androgendeprivationstherapie, BRCA1/2: BRCA1/2, bzw.: beziehungsweise, etc.: et cetera, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, mHSPC: metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom)				

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

In der Tabelle 3-18 werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe (22) ergeben, als zusätzliche GKV-Leistungen aufgeführt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, Kosten für

Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Für Docetaxel fallen aufgrund der parenteralen Applikation sonstige GKV-Leistungen an. Gemäß der Hilfstaxe über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen wird ein Zuschlag von 100 € für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen pro Gabe berechnet (23).

Testung auf *BRCA1/2*-Mutationen

Biomarkertests sind grundsätzlich für eine bedarfsgerechte Anwendung einer zielgerichteten Therapie oder eines biologischen Produkts eine unerlässliche Voraussetzung (24, 25). Die Testung auf Mutationen in *BRCA1/2*-Genen stellt die Entscheidungsgrundlage für die Einleitung einer zielgerichteten Therapie beim mHSPC dar.

Beim zu bewertenden Arzneimittel Niraparib/AAP handelt es sich um eine zielgerichtete Therapie bei Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen, vor deren Anwendung eine Testung auf den *BRCA1/2*-Mutationsstatus und ein entsprechender positiver Nachweis laut der Fachinformation erfolgen muss (1). Die Testung des Mutationsstatus (in der Keimbahn und/oder somatisch) muss mit einer validierten Testmethode erfolgen: Vor Einleitung der Therapie mit Niraparib/AAP müssen in der vorliegenden Indikation *BRCA1/2*-Mutationen im Plasma, Blut, Speichel und/oder Tumorgewebe bestätigt werden. Die Testung des Mutationsstatus kann als Routineuntersuchung vor Beginn jeder Therapie bei Patienten mit mHSPC angesehen werden, die dafür zusätzlich notwendigen GKV-Kosten werden im nachfolgenden nicht aufgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Sonstige GKV-Leistungen: Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen für Docetaxel	100,00 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (23)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für Docetaxel fallen aufgrund der parenteralen Applikation sonstige GKV-Leistungen an. Gemäß der Hilfstaxe über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen wird ein Zuschlag von 100 € für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen pro Gabe berechnet (22).

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Niraparib/AAP	Erwachsene Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch)	-	-
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiektomie)			
Triptorelin	Zielpopulation	-	-
Goserelin	Zielpopulation	-	-
Leuprorelin	Zielpopulation	-	-
Buserelin	Zielpopulation	-	-
Degarelix	Zielpopulation	-	-
Relugolix	Zielpopulation	-	-
Subkapsuläre Orchiektomie	Zielpopulation	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
AAP	Zielpopulation	-	-
Enzalutamid	Zielpopulation	-	-
Apalutamid	Zielpopulation	-	-
Darolutamid in Kombination mit Docetaxel	Zielpopulation	Darolutamid: -	Darolutamid: -
		Docetaxel: Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	Docetaxel: 600,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiektomie)			
Triptorelin	Zielpopulation	-	-
Goserelin	Zielpopulation	-	-
Leuprorelin	Zielpopulation	-	-
Buserelin	Zielpopulation	-	-
Degarelix	Zielpopulation	-	-
Relugolix	Zielpopulation	-	-
Subkapsuläre Orchiektomie	Zielpopulation	-	-
Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ADT: Androgen-deprivationstherapie, bzw.: beziehungsweise, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, mHSPC: metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom)			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Niraparib/AAP (+ konventionelle ADT (s. u.) als Begleittherapie)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch)	Niraparib/Abirateron 100 mg Niraparib/ 500 mg Abirateron 56 Tabletten 59.929,74 €	-	-	59.929,74 €
		PREDNISON AL 5 mg 100 Tabletten 54,39 €	-	-	54,39 €
		PREDNISOLON AL 5 mg 100 Tabletten 45,66 €	-	-	45,66 €
Gesamtkosten:	Zielpopulation	61.259,56 € bis 63.520,76 €	-	-	61.259,56 € bis 63.520,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
AAP (+ konventionelle ADT (s. u.) als Begleittherapie)	Zielpopulation	Abirateron 500 mg 56 Tabletten 1.407,86 €	-	-	1.407,86 €
		PREDNISON AL 5 mg 100 Tabletten 54,39 €	-	-	54,39 €
		PREDNISOLON AL 5 mg 100 Tabletten 45,66 €	-	-	45,66 €
Gesamtkosten: AAP (+ konventionelle ADT (s. u.) als Begleittherapie)	Zielpopulation	2.656,33 € bis 4.917,53 €	-	-	2.737,68 € bis 4.998,88 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
Enzalutamid (+ konventionelle ADT als Begleittherapie)	Zielpopulation	40.690,07 €	-	-	40.690,07 €
Gesamtkosten: Enzalutamid (+ konventionelle ADT als Begleittherapie)	Zielpopulation	41.974,23 € bis 44.226,70 €	-	-	41.974,23 € bis 44.226,70 €
Apalutamid (+ konventionelle ADT als Begleittherapie)	Zielpopulation	34.924,37 €	-	-	34.924,37 €
Gesamtkosten: Apalutamid (+ konventionelle ADT als Begleittherapie)	Zielpopulation	36.208,53 € bis 38.461,00 €	-	-	36.208,53 € bis 38.461,00 €
Darolutamid in Kombination mit Docetaxel (+ konventionelle ADT als Begleittherapie)	Zielpopulation	Darolutamid: 45.945,94 €	-	600,00 €	Darolutamid: 45.945,94 €
		Docetaxel: 2.940,42 €			Docetaxel: 2.940,42 €
Gesamtkosten: Darolutamid in Kombination mit Docetaxel (+ konventionelle ADT als Begleittherapie)	Zielpopulation	50.170,52 € bis 52.422,99 €	-	-	50.770,52 € bis 53.022,99 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiektomie)					
Triptorelin	Zielpopulation	2.194,28 €	-	-	2.194,28 €
Goserelin	Zielpopulation	2.390,16 €	-	-	2.390,16 €
Leuprorelin	Zielpopulation	1.284,16 €	-	-	1.284,16 €
Buserelin	Zielpopulation	2.389,36 €	-	-	2.389,36 €
Degarelix	Zielpopulation	2.082,60 €	-	-	2.082,60 €
Relugolix	Zielpopulation	2.233,19 €	-	-	2.233,19 €
Subkapsuläre Orchiektomie	Zielpopulation	3.536,63 €	-	-	3.536,63 €
Gesamtkosten: Konventionelle ADT als Begleittherapie	Zielpopulation	1.284,16 € bis 3.536,63 €	-	-	1.284,16 € bis 3.536,63 €
Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ADT: Androgen-deprivationstherapie, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, bzw.: beziehungsweise, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, mHSPC: metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom), s.u.: siehe unten					

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

Niraparib/Abirateron: Basierend auf der Packungsgröße Akeega 100/500 mg, 56 Stück (2 × 28 Filmtabletten), ergeben sich jährliche Therapiekosten von 59.929,74 € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem jährlichen Verbrauch (365 × 2) multipliziert werden.

Prednison: Basierend auf der Packungsgröße PREDNISON AL 5 mg 100 Tabletten, ergeben sich jährliche Therapiekosten von 54,39 € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem jährlichen Verbrauch multipliziert werden.

Prednisolon: Basierend auf der Packungsgröße PREDNISOLON AL 5 mg 100 Tabletten, ergeben sich jährliche Therapiekosten von 45,66 € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem jährlichen Verbrauch multipliziert werden.

Abirateron: Basierend auf der Packungsgröße Abirateron Abdi 500 mg, 56 Stück (2 × 28 Filmtabletten), ergeben sich jährliche Therapiekosten von 1.407,86 € € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem jährlichen Verbrauch multipliziert werden.

Enzalutamid: Basierend auf der Packungsgröße Xtandi® 40 mg, 112 Stück (4 × 28 Filmtabletten), ergeben sich jährliche Therapiekosten von 40.690,07 € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem jährlichen Verbrauch (365 × 4) multipliziert werden.

Apalutamid: Basierend auf der Packungsgröße Erleada® 60 mg, 112 Stück (4 × 28 Filmtabletten), ergeben sich jährliche Therapiekosten von 34.924,37 € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem jährlichen Verbrauch (365 × 4) multipliziert werden.

Darolutamid in Kombination mit Docetaxel: Basierend auf der Packungsgröße Nubeqa® 300 mg, 112 Stück), ergeben sich jährliche Therapiekosten von 45.945,94 € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem jährlichen Verbrauch multipliziert werden.

Basierend auf der Packungsgröße von Docetaxel 160 mg/8 ml 1 Stück, ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von 2.940,42 € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) mit dem jährlichen Verbrauch (6 Zyklen) multipliziert werden. Außerdem fallen Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 600 € an.

Insgesamt ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten für Darolutamid in Kombination mit Docetaxel in Höhe von 49.486,36 €.

Goserelin: Bei Gabe von 2 Packungen Zoladex® 10,8 mg (3-Monats-Implantat, 2 Stück) belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 2.390,16 € pro Patienten.

Buserelin: Ausgehend von 2 Packungen Profact® Depot 9,45 mg (3-Monats-Implantat, 2 Stück) errechnen sich Jahrestherapiekosten von 2.389,36 € pro Patienten.

Leuprorelin: Bei Verwendung von 2 Packungen LEUPROLIN-ratiopharm® 11,25 mg (3-Monats-Implantat, 2 Stück) ergeben sich jährlich Kosten von 1.284,16 € pro Patienten.

Triptorelin: Basierend auf 2 Packungen Pamorelin® LA 22,5 mg (6-Monatsdepot, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 Stück) werden Jahrestherapiekosten von 2.194,28 € pro Patienten ermittelt.

Degarelix: Bei Gabe von 4 Packungen Firmagon® 80 mg (1-Monatsdepot, Pulver und Lösungsmittel, 3 Stück) werden jährliche Therapiekosten von 2.082,60 € pro Patienten berechnet.

Relugolix: Basierend auf der Packungsgröße Orgovyx® 120 mg, 30 Stück (1 × 30 Filmtabletten), ergeben sich jährliche Therapiekosten von 2.233,19 € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem jährlichen Verbrauch (365 × 12) multipliziert werden.

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

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Niraparib/AAP

Tabelle 3-22: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Niraparib/AAP

Wirkstoffstärke / Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahresbedarf	Preis pro Tablette (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten / Jahr	Jahrestherapie kosten pro Patienten in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
50/500 mg × 1 100/500 mg × 1	4.597,35 €	73 g Niraparib 365 g Abirateron	82,10 €	730 Niraparib Tbl. 730 Abirateron Tbl.	59.929,74 €
Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, g: Gramm, inkl.: inklusive, mg: Milligramm, Tbl.: Tablette					

Zusatzkosten

Als Zusatzkosten für zusätzlich notwendige Arzneimittel fallen im Rahmen der Erhaltungstherapie für die ADT-Therapeutika 1.284,16 € bis 3.536,63 € und für die Glukokortikoid Therapeutika 54,39 € bis 45,66 € an.

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

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 61.259,56 € bis 63.520,76 € für Niraparib/AAP + konventionelle ADT als Begleittherapie.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zielpopulation für eine Therapie mit Niraparib/AAP sind erwachsene Patienten mit neudiagnostiziertem metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und *BRCA1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen.

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

Prävalenz und Versorgungsanteil

Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.4 und 3.2.5, wobei von einer Spannweite von 334-470 GKV-Patienten in der Zielpopulation ausgegangen wird. Grundsätzlich ist Niraparib/AAP für alle Patienten im Anwendungsgebiet zugänglich.

Kontraindikationen und Therapieabbrüche gemäß Fachinformation

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

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

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

Rate an Therapieabbrüchen in der Zielpopulation

In der Studie AMPLITUDE brachen in der Zielpopulation (Patienten mit mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen) für den zweiten Datenschnitt 30 Patienten (15,7%) die Behandlung mit Niraparib/AAP aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab, im Kontrollarm waren es 24 Patienten (12,2 %) (26).

Ambulante und stationäre Versorgung

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

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

Ein genauer Versorgungsanteil ist derzeit noch nicht ermittelbar.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels entstammen den Fachinformationen der genannten Arzneimittel. Der Preis des zu bewertenden Arzneimittels und der medikamentösen zVT wurde der Lauer-Taxe mit Stand 1.03.2026 (20)

entnommen und die für die GKV entstehenden Kosten wurden unter Berücksichtigung der anzuwendenden Rabatte berechnet.

Die Jahrestherapiekosten für die subkapsuläre Orchiektomie wurden anhand des OPS-Katalogs (Version 2023) (16), des Definitionshandbuchs G-DRG German Diagnosis Related Groups Version 2023 (17) und des G-DRG-Fallpauschalen-Katalogs 2023 (18) ermittelt.

Die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen (Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung) wurden der Anlage 3 der Hilfstaxe entnommen (22). Die Angaben zum Versorgungsanteil unterliegen der unternehmenseigenen Schätzung.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Akeega[®] 50mg/500mg oder 100mg/500mg Filmtabletten [Stand: März 2026].* 2026.
2. Ipsen Pharma GmbH. *Fachinformation Pamorelin[®] LA 22,5 mg.* Stand: Januar 2025. 2025.
3. AstraZeneca GmbH. *Fachinformation Zoladex[®] 10,8 mg.* Stand: März 2024. 2024.
4. Takeda GmbH. *Fachinformation Trenantone[®] 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel.* Stand: September 2024. 2024.
5. Cheplapharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Profact[®] Depot 9,45 mg.* Stand: März 2020. 2020.
6. Ferring Pharmaceuticals A/S. *Fachinformation FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg.* Stand: März 2022. 2022.
7. Accord Healthcare S.L.U. *Fachinformation Orgovyx 120 mg Filmtabletten.* Stand: September 2025. 2025.
8. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation ZYTIGA[®] 500 mg Filmtabletten.* Stand: Juni 2022. 2022.
9. Astellas Pharma Europe BV. *Fachinformation Xtandi[™] 40 mg/80 mg Filmtabletten.* Stand: Juni 2025. 2025.
10. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Erleada[®] 240 mg Filmtabletten.* Stand: Januar 2025. 2025.
11. Bayer AG. *Fachinformation NUBEQA[®] 300 mg Filmtabletten.* Stand: Juli 2025. 2025.
12. Sanofi Winthrop Industrie. *Fachinformation TAXOTERE[®] 20 mg/1 ml, TAXOTERE[®] 80 mg/4 ml, TAXOTERE[®] 160 mg/8 ml.* Stand: November 2023. 2023.
13. acis Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Prednisolon acis.* Stand: Juni 2025. 2025.
14. acis Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Prednison acis.* Stand: Dezember 2025. 2025.
15. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-154 Niraparib/Abirateronacetat zur Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (Datum: 26.08.2025).* 2025.

16. BfArM. *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Operationen- und Prozedurenschlüssel. Version 2026. Stand: 17. Oktober 2025.* 2026 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: <https://klassifikationen.bfarm.de/ops/kode-suche/htmlops2026/index.htm>.
17. InEk. *Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH. aG-DRG German Diagnosis Related Groups Version 2026. Definitionshandbuch Kompaktversion. Band 3 Anhänge.* 2026.
18. InEk. *aG-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2026 nebst Anlagen (Katalog ergänzender Zusatzentgelte gem. § 17b Abs. 1 Satz 12 KHG, Katalog noch nicht mit den DRG-Fallpauschalen sachgerecht vergüteter Leistungen gem. § 6 Abs. 1 KHEntgG, Zusatzentgelt-Katalog nach § 6 Abs. 1 KHEntgG) und Pflegeerlös-Katalog 2026.*: 2026 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2026/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-2026>.
19. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten. Körpermaße nach Altersgruppen: Männer. Endergebnisse (Revision) des Mikrozensus 2021.*: 2025 [abgerufen am: 09.03.2026]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119172>.
20. Lauer-Fischer GmbH. *LAUER-TAXE® Online 4.0, Stand: 01.03.2026.* 2026.
21. GKV Spitzenverband. *Vereinbarung gemäß § 10 Absatz 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2025 zwischen dem GKV-Spitzenverband, Berlin, dem Verband der Privaten Krankenversicherung e. V., Köln, – gemeinsam – und der Deutschen Krankenhausgesellschaft e. V., Berlin.* 2025 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2025.pdf.
22. GKV Spitzenverband. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen.* 2022 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2022-02-15_Redaktionelle_Gesamtversion_Hilfstaxe_Anlage_3.pdf.
23. 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) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie) vom 15. Dezember 2022.* 2022 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf.
24. Baretton G, Bruns J, Lüftner D, Reinmuth N. *Whitepaper - Präzisionsmedizin in der onkologischen Versorgung - Kernforderungen für die frühe Nutzenbewertung zur Verbesserung der sachgerechten Patientenversorgung.* 2022 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.pathologie-dgp.de/media/Dgp/Jahrestagung-2022/220426_Whitepaper_Zielgerichtete_Therapien_final.pdf.
25. vfa. *Die forschenden Pharma-Unternehmen. Positionspapier - Personalisierte Medizin und Pharmakogenetik.* 2022.

26. 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.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

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

Vor Beginn der Therapie mit Akeega bei erwachsenen Patienten:

- mit mHSPC muss ein positiver BRCA-Status mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).
- mit mCRPC muss ein positiver BRCA-Status mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Akeega beträgt 200 mg/1 000 mg (zwei Tabletten zu je 100 mg Niraparib/500 mg Abirateron) als tägliche Einmalgabe etwa zur gleichen Tageszeit (siehe „Art der Anwendung“ unten). Die 50 mg/500 mg Tablette ist für eine Dosisreduzierung verfügbar.

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

Dosierung von Prednison oder Prednisolon

Akeega wird beim mHSPC mit 5 mg Prednison oder Prednisolon täglich angewendet. Akeega wird beim mCRPC mit 10 mg Prednison oder Prednisolon täglich angewendet.

Dauer der Behandlung

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

Ausgelassene Dosis

Wird eine Dosis von Akeega, Prednison oder Prednisolon ausgelassen, soll sie so bald wie möglich am gleichen Tag nachgeholt und am folgenden Tag soll wieder zum normalen Behandlungsplan übergegangen werden. Es dürfen keine zusätzlichen Tabletten eingenommen werden, um die versäumte Einnahme auszugleichen.

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nicht-hämatologische Nebenwirkungen

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

Hämatologische Nebenwirkungen

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

Die Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Thrombozytopenie und Neutropenie sind in Tabelle 3-23 aufgeführt.

Tabelle 3-23: Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Thrombozytopenie und Neutropenie

Grad 1	Keine Anpassung, wöchentliche Überwachung in Betracht ziehen
Grad 2	Mindestens wöchentliche Überwachung und Aussetzen von Akeega bis zum Rückgang auf Grad 1 oder auf den Ausgangswert in Betracht ziehen. ¹ Erneute Einleitung von Akeega mit der Empfehlung zur wöchentlichen Überwachung für 28 Tage nach erneuter Dosis einleitung.
Grad ≥ 3	Aussetzen von Akeega und mindestens wöchentliche Überwachung, bis Thrombozyten und Neutrophile auf Grad 1 oder auf den Ausgangswert zurück gehen. ¹ Anschließend Akeega erneut einleiten oder, falls erforderlich, zwei Tabletten niedrigerer Stärke (50 mg/500 mg) anwenden. Eine wöchentliche Überwachung des Blutbildes wird für 28 Tage nach erneuter Dosis einleitung oder nach der Einleitung der Dosis niedrigerer Stärke (zwei 50 mg/500 mg Tabletten) empfohlen. Bei Einleitung der Dosis niedrigerer Stärke , siehe nachfolgenden Abschnitt „Empfohlene Kontrollen“ für weitere Informationen zur Leberfunktion.
Zweites Auftreten \geq Grad 3	Aussetzen von Akeega und mindestens wöchentliche Überwachung, bis Thrombozyten und/oder Neutrophile auf Grad 1 zurück gehen. Die weitere Behandlung soll mit zwei Tabletten niedrigerer Stärke (50 mg/500 mg) wieder aufgenommen werden. Nach Wiederaufnahme der Behandlung mit Akeega in niedrigerer Stärke wird eine wöchentliche Überwachung für 28 Tage empfohlen. Bei Einleitung der Dosis niedrigerer Stärke (zwei 50 mg/500 mg Tabletten), siehe nachfolgenden Abschnitt „Empfohlene Kontrollen“ für weitere Informationen zur Leberfunktion. Wenn der Patient bereits mit Akeega-Tabletten in niedrigerer Stärke (50 mg/500 mg) behandelt wurde, ist ein Absetzen der Behandlung in Betracht zu ziehen.
Drittes Auftreten \geq Grad 3	Behandlung dauerhaft absetzen.
¹ Während der Unterbrechung der Behandlung mit Akeega können Abirateron und Prednison oder Prednisolon vom Arzt in Betracht gezogen und angewendet werden, um die Tagesdosis von Abirateron aufrechtzuerhalten (siehe Fachinformation von Abirateron). Abkürzungen: mg: Milligramm	

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

Bei einer Anämie von Grad ≥ 3 soll Akeega unterbrochen und eine Supportivbehandlung bis zum Rückgang auf Grad ≤ 2 durchgeführt werden. Eine Dosisreduzierung (zwei Tabletten zu 50 mg/500 mg) soll in Betracht gezogen werden, wenn die Anämie nach klinischer Beurteilung fortbesteht. Die Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Anämie sind in Tabelle 3-24 aufgeführt.

Tabelle 3-24: Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Anämie

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

Hepatotoxizität

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

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

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

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

Empfohlene Kontrollen

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

Serum-Aminotransferase-Spiegel und Gesamtbilirubin sollen vor Beginn der Behandlung, in den ersten drei Monaten der Behandlung zweiwöchentlich und dann im ersten Jahr monatlich und danach während der Dauer der Behandlung alle zwei Monate bestimmt werden. Wenn nach einer Dosisunterbrechung mit der niedrigeren Dosis von Akeega (zwei 50 mg/500 mg Tabletten) begonnen wird, soll die Leberfunktion wegen des Risikos einer erhöhten Abirateron-Exposition (siehe Abschnitt 5.2) sechs Wochen lang alle zwei Wochen überwacht werden, bevor die regelmäßige Überwachung wieder aufgenommen wird. Der Kalium-Spiegel im Serum soll während des ersten Jahres monatlich und danach während der Dauer der Behandlung alle zwei Monate überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Akeega ist zum Einnehmen.

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

Vorsichtsmaßnahme vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

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

Gegenanzeigen [gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation]

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

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

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

Akeega plus Prednison oder Prednisolon ist in Kombination mit einer Ra-223-Behandlung kontraindiziert.

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

Hämatologische Nebenwirkungen

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

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

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

Entwickelt ein Patient schwere, anhaltende, hämatologische Toxizität einschließlich Panzytopenie, die innerhalb von 28 Tagen nach einer Therapieunterbrechung nicht abklingen, ist Akeega abzusetzen.

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

Wenn nach einer Dosisunterbrechung aufgrund von hämatologischen Nebenwirkungen mit der niedrigeren Dosis von Akeega (zwei 50 mg/500 mg Tabletten) begonnen wird, soll die Leberfunktion wegen des Risikos einer erhöhten Abirateron-Exposition (siehe Abschnitt 5.2) sechs Wochen lang alle zwei Wochen überwacht werden, bevor die regelmäßige Überwachung wieder aufgenommen wird (siehe Abschnitt 4.2).

Hypertonie

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

Hypokaliämie, Flüssigkeitsretention und kardiovaskuläre Nebenwirkungen infolge eines Mineralokortikoid-Überschusses

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

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

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

Abirateron, ein Bestandteil von Akeega, erhöht den Mineralokortikoid-Spiegel und birgt ein Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Ein Mineralokortikoid-Überschuss kann Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention hervorrufen. Eine vorangegangene ADT-Exposition sowie fortgeschrittenes Alter sind zusätzliche Risiken für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Bei der AMPLITUDE-Studie und der MAGNITUDE-Studie wurden Patienten mit klinisch signifikanter Herzerkrankung, nachgewiesen durch Myokardinfarkt, arteriellen und venösen thrombotischen Ereignissen in den letzten 6 Monaten, schwerer oder instabiler Angina pectoris oder Herzinsuffizienz der NYHAKlassen II bis IV oder einer kardialen Ejektionsfraktion von < 50 % ausgeschlossen. Patienten mit einer Herzinsuffizienz in der Anamnese sollen klinisch optimiert und eine angemessene Behandlung der Symptome eingeleitet werden. Bei einer klinisch signifikanten Abnahme der Herzfunktion ist ein Absetzen von Akeega in Betracht zu ziehen.

Infektionen

Sowohl in der AMPLITUDE-Studie als auch in der MAGNITUDE-Studie traten schwere Infektionen, einschließlich COVID-19-Infektionen, mit tödlichem Ausgang bei mit Akeega behandelten Patienten häufiger auf.

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

Lungenembolie (pulmonary embolism, PE)

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

Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)

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

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

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

Hepatotoxizität und Leberfunktionsstörung

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

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

In klinischen Studien traten, obschon nicht häufig, deutlich erhöhte Leberwerte auf, die zu einer Unterbrechung oder dem Absetzen der Behandlung führten (siehe Abschnitt 4.8). Serum-Aminotransferase-Spiegel und Gesamtbilirubin sollen vor Beginn der Behandlung, in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat im ersten Jahr und dann alle zwei Monate für die Dauer der Behandlung bestimmt werden. Wenn nach einer Dosisunterbrechung mit der niedrigeren Dosis von Akeega (zwei 50 mg/500 mg Tabletten) begonnen wird, soll die Leberfunktion wegen des Risikos einer erhöhten Abirateron-Exposition (siehe Abschnitt 5.2) sechs Wochen lang alle zwei Wochen überwacht werden, bevor die regelmäßige Überwachung wieder aufgenommen wird. Wenn klinische Symptome oder Anzeichen auftreten, die auf eine Hepatotoxizität hindeuten, sollen Serum-Transaminasen umgehend bestimmt werden. Beim Auftreten erhöhter Aminotransferase-Spiegel bei mit Akeega behandelten Patienten soll die Behandlung umgehend unterbrochen werden. Wenn es zu irgendeinem Zeitpunkt zu einem Anstieg von ALT oder AST über das 5-Fache des ULN kommt, soll die Behandlung mit Akeega unterbrochen und die Leberfunktion engmaschig überwacht werden. Eine erneute Behandlung des Patienten darf erst nach Rückgang der Leberwerte auf die Ausgangswerte und mit einer reduzierten Dosierung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

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

Hypoglykämie

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

Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie (MDS/AML)

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

Sowohl in der AMPLITUDE-Studie als auch in der MAGNITUDE-Studie wurden bei Patienten mit Prostatakarzinom, die mit 200 mg Niraparib und 1 000 mg Abirateron plus Prednison oder Prednisolon behandelt wurden, MDS/AML, darunter tödlich verlaufende Fälle, berichtet.

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

Absetzen von Kortikosteroiden und Absicherung von Stresssituationen

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

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

Knochendichte

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

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

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

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

Hyperglykämie

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

Einfluss auf die Skelettmuskulatur

Es wurden keine Fälle von Myopathie und von Rhabdomyolyse bei mit Akeega behandelten Patienten beobachtet. In Monotherapie-Studien mit Abirateron (einem Bestandteil von Akeega) traten die meisten Fälle innerhalb der ersten sechs Monate der Behandlung auf und waren nach Absetzen von Abirateron reversibel. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die mit der Entstehung einer Myopathie/Rhabdomyolyse assoziiert sind.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

Lactose und Natrium

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Niraparib oder Abirateron

CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren

Abirateron ist ein CYP3A4-Substrat. In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden, die mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin 600 mg täglich über sechs Tage vorbehandelt wurden, gefolgt von einer Einzeldosis Abirateron 1 000 mg, war die mittlere Plasma AUC_∞ von Abirateron um 55 % verringert. Starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) sollen während der Behandlung mit Akeega vermieden werden, es sei denn, es gibt keine therapeutische Alternative (siehe Abschnitt 4.4).

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

Auswirkungen von Niraparib oder Abirateron auf andere Arzneimittel

CYP2D6-Substrate

Abirateron ist ein Inhibitor von CYP2D6. In einer klinischen Studie, die die Wirkung von Abirateron plus Prednison (AAP) auf eine Einzeldosis des CYP2D6-Substrats Dextromethorphan untersuchte, war die systemische Exposition mit Dextromethorphan (AUC) um das etwa 2,9-Fache erhöht. Die AUC₂₄ für Dextromethorphan, den aktiven Metaboliten von Dextromethorphan, stieg um ca. 33 % an. Bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, soll eine Reduzierung der Dosis in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, sind beispielsweise Metoprolol, Propranolol, Desipramin, Venlafaxin, Haloperidol, Risperidon, Propafenon, Flecainid, Codein, Oxycodon und Tramadol.

CYP2C8-Substrate

Abirateron ist ein Inhibitor von CYP2C8. In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden war die AUC von Pioglitazon, einem CYP2C8-Substrat, bei gleichzeitiger Gabe einer 1 000 mg Einzeldosis Abirateron um 46 % erhöht und die AUCs von M-III und M-IV, den aktiven Metaboliten von Pioglitazon, jeweils um 10 % verringert. Patienten sollen aufgrund der Abirateron-Komponente auf Anzeichen von Toxizität im Zusammenhang mit einem CYP2C8-Substrat mit enger therapeutischer Breite überwacht werden, wenn dieses gleichzeitig mit Akeega angewendet wird. Beispiele für Arzneimittel, die durch CYP2C8 metabolisiert werden, sind Pioglitazon und Repaglinid (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die Kombination von Akeega mit Impfstoffen oder Immunsuppressiva wurde nicht untersucht.

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

Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

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

Anwendung mit Spironolacton

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

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Es ist nicht bekannt, ob Bestandteile von Akeega oder deren Metaboliten im Sperma vorhanden sind.

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

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

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

Schwangerschaft

Akeega ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt (siehe Abschnitt 4.3).

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

Stillzeit

Akeega ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt.

Fertilität

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

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

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

Nebenwirkungen [gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation]

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Akeega basiert auf kombinierten Daten aus zwei klinischen Phase-III-Studien mit 559 Patienten (AMPLITUDE [n = 347] und MAGNITUDE-Kohorte 1 [n = 212]). Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade, die in der Niraparib-plus-AAP-Gruppe bei > 10 % auftraten, waren Anämie (51,9 %), Hypertonie (40,1 %), Fatigue (39,7 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (35,8 %), Obstipation (34,7 %), Übelkeit (28,6 %), Hypokaliämie (22,0 %), Thrombozytopenie (20,9 %), Neutropenie (19,7 %), Ödem (18,1 %), Atemwegsinfektionen (17,7 %), Dyspnoe (16,6 %), Erbrechen (15,7 %), verminderter Appetit (15,0 %), Leukopenie (14,5 %), Hitzewallung (14,1 %), Schwindelgefühl (14,0 %), Gewicht erniedrigt (14,0 %), Abdominalschmerzen (13,4 %), Hyperglykämie (13,4 %), Schlaflosigkeit (13,1 %), Diarrhö (12,3 %), Lymphopenie (12,2 %), Kopfschmerzen (12,0 %), Kreatinin im Blut erhöht (11,8 %), Harnwegsinfektion (11,8 %) und Husten (10,4 %). Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen der Grade 3–4 waren Anämie (29,7 %), Hypertonie (22,7 %), Hypokaliämie (9,3 %), Neutropenie (8,4 %), Thrombozytopenie (7,5 %) und Lymphopenie (5,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Im Folgenden werden die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen in abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 3-25: In klinischen Studien aufgetretene Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Atemwegsinfektionen ¹ , Harnwegsinfektion ²
	Häufig	Pneumonie, Gastrointestinalinfektion ³ , Sepsis ⁴
	Gelegentlich	Hautinfektion ⁵ , Konjunktivitis
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich	myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Lymphopenie
	Nicht bekannt	Panzytopenie ⁶
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit ⁷
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Nebenniereninsuffizienz ⁸
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	verminderter Appetit, Hypokaliämie, Hyperglykämie
	Häufig	Lipidstoffwechselstörungen ⁹
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit
	Häufig	Depression, Angst, Verwirrheitszustand
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen
	Häufig	Lethargie, kognitive Störung, Dysgeusie ¹⁰
	Nicht bekannt	posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) ⁶
Herzerkrankungen	Häufig	Herzinsuffizienz ¹¹ , Arrhythmie ¹² , Angina pectoris ¹³ , Tachykardie ¹⁴ , Palpitationen
	Gelegentlich	Myokardinfarkt ¹⁵
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie ¹⁶ , Hitzewallung
	Nicht bekannt	hypertensive Krise ⁶
	Sehr häufig	Dyspnoe ¹⁷ , Husten
	Häufig	Lungenembolie, Epistaxis

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Pneumonitis
	Nicht bekannt	allergische Alveolitis ⁸
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz ¹⁸ , Diarrhö
	Häufig	Gastritis, abdominelle Distension, Dyspepsie, Stomatitis, Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hyperbilirubinämie
	Gelegentlich	Leberversagen, Hepatitis ¹⁹
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag ²⁰ , Pruritus, Lichtempfindlichkeitsreaktion
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ²¹
	Nicht bekannt	Rhabdomyolyse ⁸ , Myopathie ⁸
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Hämaturie, akute Nierenschädigung
	Gelegentlich	Urethralblutung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue ²² , Ödem ²³
	Häufig	Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs
	Gelegentlich	Thoraxschmerz, Schleimhautentzündung
Untersuchungen	Sehr häufig	Gewicht erniedrigt, Kreatinin im Blut erhöht
	Häufig	alkalische Phosphatase im Blut erhöht, AST erhöht, ALT erhöht
	Gelegentlich	Elektrokardiogramm-QT verlängert, Gamma-Glutamyltransferase erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Frakturen ²⁴

1: Einschließlich Infektion der oberen Atemwege, Infektion der unteren Atemwege, Laryngitis, Rhinitis, Bronchitis, Nasopharyngitis, Virusinfektion der Atemwege, Laryngopharyngitis, Virusinfektion der oberen Atemwege

2: Einschließlich Zystitis

3: Einschließlich Gastroenteritis, virale Gastroenteritis, Ösophagitis durch Pilzbefall, Candidose des Ösophagus und Candidose des Oropharynx

4: Einschließlich Urosepsis

5: Einschließlich Streptokokken-infektion

6: Nicht beobachtet mit Akeega. Berichtet unter Niraparib-Monotherapie

7: In der AMPLITUDE-Studie wurde Überempfindlichkeit ohne Anaphylaxie beobachtet. Anaphylaktische Reaktionen wurden in den klinischen Studien mit Akeega nicht berichtet, jedoch nach der Markteinführung von Niraparib-Monotherapie

8: Nicht beobachtet mit Akeega. Berichtet aus Erfahrungen nach der Markteinführung von Abirateron-Monotherapie

9: Einschließlich Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Dyslipidämie

10: Einschließlich Geschmacksstörung

11: Einschließlich akute Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, Cor pulmonale, Funktionsstörung des linken Ventrikels

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
12:	Einschließlich	Vorhofflimmern, Extrasystolen, supraventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Extrasystolen, Sinusarrhythmie
13:	Einschließlich	koronare Herzkrankheit, akutes Koronarsyndrom
14:	Einschließlich	Sinustachykardie, Vorhoftachykardie
15:	Einschließlich	Myokardiale Ischämie
16:	Einschließlich	systolische Hypertonie
17:	Einschließlich	Belastungsdyspnoe
18:	Einschließlich	Schmerzen im Oberbauch, Schmerzen im Unterbauch
19:	Einschließlich	Leberfunktion anomal, akute Hepatitis, fulminant verlaufende Hepatitis, hepatische Zytolyse, Lebertoxizität
20:	Einschließlich	Erythem, Dermatitis, makulopapulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz
21:	Einschließlich	Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie, muskuloskelettale Beschwerden
22:	Einschließlich	Asthenie
23:	Einschließlich	Ödem peripher, Schwellung, Gesichtsoedem, periphere Schwellung, Gesichtsschwellung
24:	Einschließlich	Osteoporose, Rippenfraktur, Oberschenkelhalsfraktur, Oberschenkelfraktur, Knöchelfraktur, Humerusfraktur, Fibulafraktur, Fraktur einer unteren Extremität, Fraktur des Brustbeins, Belastungsfraktur, Fraktur einer oberen Extremität, Acetabulumfraktur, Radiusfraktur, Fraktur eines Brustwirbels, Tibiafraktur

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die nachstehend beschriebenen Nebenwirkungen basieren auf kombinierten Daten aus zwei klinischen Phase-III-Studien mit 559 Patienten (AMPLITUDE [n = 347] und MAGNITUDE-Kohorte 1 [n = 212]).

Hämatologische Toxizitäten

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

In der MAGNITUDE-Studie und in der AMPLITUDE-Studie waren die folgenden hämatologischen Parameter Einschlusskriterien: absolute Neutrophilenzahl (*absolute neutrophil count*, ANC) $\geq 1\,500$ Zellen/ μl ; Blutplättchen $\geq 100\,000$ Zellen/ μl und Hämoglobin ≥ 9 g/dl. Bei hämatologischen Nebenwirkungen erfolgten Laborwertkontrollen und Dosismodifizierungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Anämie

Anämie war die häufigste Nebenwirkung (51,9 %) und das am häufigsten beobachtete Ereignis der Grade 3–4 (29,7 %). Anämie trat früh im Verlauf der Therapie auf (mediane Zeit bis zum Auftreten von 64,5 Tagen). Bei 26,1 % der Patienten kamen Dosisunterbrechungen und bei 13,6 % der Patienten Dosisreduktionen vor. Anämie wurde bei 25,9 % der Patienten mit mindestens einer Erythrozytentransfusion behandelt. Ein Absetzen der Behandlung erfolgte bei 2,5 % der Patienten.

Thrombozytopenie

Bei 20,9 % der behandelten Patienten wurde eine Thrombozytopenie berichtet, wobei bei 7,5 % der Patienten eine Thrombozytopenie der Grade 3-4 auftrat. Die mediane Zeit von der ersten Dosis bis zum ersten Auftreten betrug 56 Tage. Thrombozytopenie wurde mit Dosismodifizierungen (Unterbrechung bei 9,5 % und Reduktion bei 1,6 %) und bei Bedarf mit Thrombozytentransfusionen (2,1 %) behandelt (siehe Abschnitt 4.2). Ein Absetzen der Behandlung erfolgte bei 0,5 % der Patienten. Bei 2,3 % der Patienten kam es zu Thrombozytopenie und nicht lebensbedrohlichen Blutungsereignissen.

Neutropenie

Neutropenie wurde bei 19,7 % der Patienten berichtet, wobei bei 8,4 % der Patienten eine Neutropenie der Grade 3-4 auftrat. Die mediane Zeit von der ersten Dosis bis zum ersten Auftreten einer Neutropenie betrug 58 Tage. Neutropenie führte bei 8,9 % der Patienten zu einer Unterbrechung der Behandlung und bei 1,3 % zu einer Dosisreduktion. Ein Absetzen der Behandlung erfolgte bei 0,4 % der Patienten. Neutropenie und Infektion wurden bei 2,5 % der Patienten berichtet.

Hypertonie

Hypertonie ist eine Nebenwirkung bei beiden Bestandteilen von Akeega und Patienten mit unkontrollierter Hypertonie (anhaltender systolischer Blutdruck [*blood pressure*, BP] ≥ 160 mmHg oder diastolischer BP ≥ 100 mmHg) wurden in allen Kombinationsstudien ausgeschlossen.

Hypertonie wurde bei 40,6 % der Patienten berichtet, davon hatten 22,9 % einen Grad ≥ 3 . Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hypertonie betrug 70 Tage. Hypertonie wurde mit ergänzenden Arzneimitteln behandelt.

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

Kardiale Ereignisse

Die Inzidenz der unter Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse (*Treatment Emergent Adverse Events*, TEAEs) von Herzerkrankungen (aller Schweregrade) war in der Niraparib-plus-AAP-Gruppe und in der Placebo-plus-AAP-Gruppe vergleichbar, mit Ausnahme der Kategorie Arrhythmie, in der unerwünschte Ereignisse (*adverse events*, AEs) bei 17,2 % der Patienten in der Niraparib-plus-AAP-Gruppe und bei 7,9 % der Patienten in der Placebo-plus-AAP-Gruppe beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.4). Die höhere Häufigkeit von Arrhythmien war größtenteils auf Ereignisse niedrigen Schweregrades wie Palpitationen, Tachykardien und Vorhoffarrhythmien zurückzuführen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Arrhythmien betrug 150,5 Tage in der Niraparib-plus-AAP-Gruppe und 233,5 Tage in der Placebo-plus-AAP-Gruppe. Arrhythmie-Ereignisse normalisierten sich bei 70,8 % der Patienten in der Niraparib-plus-AAP-Gruppe und bei 72,7 % der Patienten in der Placebo-plus-AAP-Gruppe.

Die Inzidenz von Herzinsuffizienz (gruppiertes Ereignis) betrug 4,7 % in der Niraparib-plus-AAP-Gruppe gegenüber 1,8 % in der Placebo-plus-AAP-Gruppe. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Herzinsuffizienz betrug 359,5 Tage in der Niraparib-plus-AAP-Gruppe und 165,5 Tage in der Placebo-plus-AAP-Gruppe. Herzinsuffizienz-Ereignisse normalisierten sich bei 42,3 % der Patienten in der Niraparib-plus-AAP-Gruppe und bei 40 % der Patienten in der Placebo-plus-AAP-Gruppe.

Die Inzidenz einer ischämischen Herzerkrankung (gruppiertes Ereignis) betrug 5,4 % in der Niraparib-plus-AAP-Gruppe gegenüber 5,0 % in der Placebo-plus-AAP-Gruppe. Ischämische Herzerkrankung schloss Angina pectoris, koronare Herzkrankheit oder -stenose, Myokardinfarkt, Laborwertabweichungen (wie z. B. erhöhte Troponinwerte) und EKG-Veränderungen, die mit ischämischer Herzerkrankung vereinbar sind, ein. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer ischämischen Herzerkrankung betrug 237,5 Tage in der Niraparib-plus-AAP-Gruppe und 322,5 Tage in der Placebo-plus-AAP-Gruppe. Ereignisse einer ischämischen Herzerkrankung normalisierten sich bei 73,3 % der Patienten in der Niraparib-plus-AAP-Gruppe und bei 67,9 % der Patienten in der Placebo-plus-AAP-Gruppe.

Hepatotoxizität

Die Gesamtinzidenz der Hepatotoxizität war in den Gruppen Niraparib-plus-AAP (13,6 %) und Placebo-plus-AAP (17,5 %) ähnlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Bei den meisten dieser Ereignisse handelte es sich um geringgradige Erhöhungen der Aminotransferasen. Ereignisse des Grads 3 traten bei 2,0 % der Patienten in der Niraparib-plus-AAP-Gruppe auf, und es gab einen (0,2 %) Patienten mit einem Ereignis Grad 4 und einen (0,2 %) Patienten mit einem Ereignis Grad 5. Die Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (*serious adverse events*, SAE) betrug 0,7 %. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Hepatotoxizität betrug 43 Tage. Die Hepatotoxizität wurde bei 2,0 % der Patienten mit einer Dosisunterbrechung und bei 0,7 % der Patienten mit einer Dosisreduzierung behandelt. Ein Absetzen der Behandlung erfolgte bei 0,5 % der Patienten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung [gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation]

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

Dauer der Haltbarkeit [gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation]

30 Monate

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

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

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

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

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

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

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

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz 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.

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

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

Tabelle 3-26: Auflistung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Schwere Hypertonie	Routine risikominimierende Maßnahmen: Beschreibung/Information Fachinformation: Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 Gebrauchsinformation: Abschnitte 2 und 4 Empfehlungen zur adäquaten Bluthochdruckkontrolle vor Beginn der Akeega-Behandlung, Überwachung des Blutdrucks während der Behandlung nach Plan und Korrektur und Kontrolle des Bluthochdrucks sind in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation beschrieben. Eine Anweisung zur Unterbrechung der Behandlung und zum Management von Patienten, die Nebenwirkungen \geq Grad 3 entwickeln, ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt.	Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten zusätzlich zur Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: Keine.

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Eine Anweisung, die Behandlung mit Akeega dauerhaft abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten bei Patienten, die ein PRES entwickeln, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>Patienten, die einen plötzlichen Blutdruckanstieg, der ein medizinischer Notfall sein kann, der zu Organschäden führen oder lebensbedrohlich sein kann, bemerken, sollen die Einnahme von Akeega beenden und umgehend ärztlichen Rat suchen, wie in Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation beschrieben.</p> <p>Verschreibungsstatus</p> <p>Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen.</p>	
<p>Myelodysplastisches Syndrom (MDS)/akute myeloide Leukämie (AML)</p>	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen:</p> <p>Fachinformation:</p> <p>Abschnitte 4.4 und 4.8</p> <p>Gebrauchsinformation:</p> <p>Abschnitte 2 und 4</p> <p>Anweisungen, den Patient zur weiteren Beurteilung bei Verdacht auf MDS/AML oder bei anhaltender hämatologischer Toxizität, die nicht durch eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisreduzierung zurückgegangen ist, an einen Hämatologen zu überweisen, bei Bestätigung von MDS/AML die Behandlung mit Akeega dauerhaft abzusetzen und dass der Patient entsprechend behandelt werden soll, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation beschrieben.</p> <p>Patienten, die eine niedrige Anzahl von Blutzellen aufgrund eines Problems im Knochenmark oder aufgrund von Blutkrebs, der vom Knochenmark ausgeht „MDS“ oder „AML“ bemerken, sollen die Einnahme von Akeega beenden und umgehend ärztlichen Rat suchen, wie in Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation beschrieben.</p> <p>Verschreibungsstatus</p> <p>Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen.</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten zusätzlich zur Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion:</p> <p>Keine.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</p> <p>PCSONCA0485: Post Authorisation Safety Studie, um das Risiko für sekundäre primär maligne Erkrankungen (SPM) einschließlich MDS/AML bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, die mit Akeega behandelt werden, (Abschlussbericht: 4Q2029) zu charakterisieren.</p>

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige potentielle Risiken		
Sekundäre primär maligne Erkrankungen außer MDS und AML	Routine risikominimierende Maßnahmen: Verschreibungsstatus Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen.	Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten zusätzlich zur Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: PCSONCA0485: Post Authorisation Safety Studie, um das Risiko für sekundäre primär maligne Erkrankungen einschließlich MDS/AML bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, die mit Akeega behandelt werden, (Abschlussbericht: 4Q2029) zu charakterisieren.
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%	Routine risikominimierende Maßnahmen: Fachinformation, Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 Gebrauchsinformation, Abschnitte 2 und 4 Eine Anweisung, Akeega bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese mit Vorsicht anzuwenden, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt. Eine Anweisung, vor Beginn der Behandlung mit Akeega die Herzfunktion zu optimieren und kardiale Risikofaktoren zu behandeln, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt. Eine Anweisung, Patienten während der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Herzerkrankung nach Plan zu überwachen und zur Korrektur einer abnormalen Herzfunktion ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt. Eine Anweisung zur Unterbrechung der Behandlung und zum Management von Patienten, die Nebenwirkungen \geq Grad 3 entwickeln, ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt.	Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten zusätzlich zur Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: Keine.

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Eine Anweisung bei klinisch signifikantem Abfall der Herzfunktion eine Unterbrechung der Behandlung zu erwägen, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>Patienten, die Muskelschwäche, Muskelzucken oder ein pochender Herzschlag (Palpitationen) bemerken, sollen die Einnahme von Akeega beenden und umgehend ärztlichen Rat suchen, wie in Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation beschrieben.</p> <p>Verschreibungsstatus</p> <p>Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen.</p>	
<p>Abkürzungen: AML: Akute Myeloische Leukämie, MDS: Myelodysplastisches Syndrom, NYHA: New York Heart Association, PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom</p>		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 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.

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 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 Zusammenstellung des Abschnittes 3.4 wurde unter Zugrundelegung der gültigen Fachinformation und des European Union Risk Management Plans erstellt (1, 2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4 bis 3.4.6 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 für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 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. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Akeega[®] 50mg/500mg oder 100mg/500mg Filmtabletten [Stand: März 2026]*. 2026.
2. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Akeega[®] (niraparib/abiraterone acetate fixed-dose combination tablet)*. Version 3.2. 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-27 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	BRCA1/2-Status	„Vor Beginn der Therapie mit Akeega muss ein positiver BRCA1/2-Status mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).“ (Seite 2, Abschnitt 4.2)	Ja
2	Großes Blutbild	„Zur Überwachung klinisch relevanter Veränderungen hämatologischer Parameter unter der Behandlung wird empfohlen, im ersten Monat wöchentlich und in den folgenden zwei Monaten alle zwei Wochen ein großes Blutbild durchzuführen, gefolgt von monatlichen Kontrollen während des ersten Jahres und dann alle zwei Monate während der verbleibenden Dauer der Behandlung.“ (Seite 7, Abschnitt 4.4) „Basierend auf individuellen Laborwerten kann eine wöchentliche Überwachung während des zweiten Monats indiziert sein.“ (Seite 7, Abschnitt 4.4)	Ja

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
7	Posteriore reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)	„Im Falle eines PRES soll die Behandlung mit Akeega dauerhaft abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.“ (Seite 8, Abschnitt 4.4)	Ja
8	Überwachung von Leberfunktionsstörungen	<p>„Wenn es zu irgendeinem Zeitpunkt zu einem Anstieg von ALT oder AST über das 5-Fache des ULN kommt, soll die Behandlung mit Akeega unterbrochen und die Leberfunktion engmaschig überwacht werden. Eine erneute Behandlung darf erst nach Rückgang der Leberwerte auf die Baseline-Werte des Patienten und mit einer reduzierten Dosierung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p>Die Behandlung muss bei Patienten mit erhöhten ALT- oder AST-Werten >20 x ULN dauerhaft abgesetzt werden. Die Behandlung muss bei Patienten, die gleichzeitig eine Erhöhung von ALT >3 x ULN und ein Gesamtbilirubin >2 x ULN entwickeln, dauerhaft abgesetzt werden, wenn keine biliäre Obstruktion oder andere Ursachen für die gleichzeitige Erhöhung vorliegen.</p> <p>Wenn Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung eine schwere Hepatotoxizität entwickeln (ALT oder AST 20-fach der ULN), muss die Behandlung mit Akeega dauerhaft abgesetzt werden.“ (Seite 8&9, Abschnitt 4.4)</p>	Ja
9	Blutzuckerkontrolle	„Daher soll der Blutzuckerwert bei Patienten mit Diabetes überwacht werden.“ (Seite 9, Abschnitt 4.4)	Ja
<p>Abkürzungen: ALT: Alaninaminotransferase, AST: Aspartataminotransferase, BRCA1/2: BReast Cancer Gene 1/2, etc.: et cetera, Nr: Nummer, PE: Pulmonary Embolism (Lungenembolie), PRES: Posteriore reversibles Enzephalopathiesyndrom, ULN: Upper Limit of Normal (Obere Grenze des Normbereichs)</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Aktueller Stand der Fachinformation: xx.xx.2026 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-27, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-27 bei.

BRCA1/2-Status

Vor Einleitung der Niraparib/AAP-Therapie in der vorliegenden Indikation muss eine schädigende oder vermutet schädigende *BRCA1/2*-Mutationen im Tumorgewebe und/oder Blut bestätigt werden (siehe Tabelle 3-27 Nr. 1 „*BRCA1/2*-Status“). Dadurch ändert sich aufgrund des neuartigen Wirkmechanismus von Niraparib/AAP, der spezifisch auf die molekularbiologische Charakteristik des Tumors ausgerichtet ist, die Zielsetzung der genetischen Testung auf *BRCA1/2*-Mutationen. Die BRCA-Diagnostik im Tumorgewebe beim mHSPC kann durch Fachärzte für Pathologie auch über die Gebührenordnungsposition (GOP) 19453 oder 19456 zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung berechnet werden. Der Nachweis von *BRCA1/2*-Mutationen im Tumorgewebe ist demnach im aktuell gültigen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) möglich. Für die Mutations-Diagnostik in der Keimbahn beim mHSPC kann im Rahmen der Anwendung von Niraparib/AAP bei Patienten mit mHSPC die Gebührenordnungsposition (GOP) 11601 berechnet werden, die zusätzlich den Nachweis der Keimbahnmutationen zur Therapieplanung im vorliegenden Anwendungsgebiet ermöglicht.

Für die *BRCA1/2*-Diagnostik z. B. im Blut mittels Liquid Biopsy (Test auf somatische Mutationen) muss allerdings zukünftig im Rahmen der Anwendung von Niraparib/AAP bei Patienten mit mHSPC eine abrechnungsfähige GOP im EBM Kapitel 19 enthalten sein, die zusätzlich den Nachweis der somatischen Mutationen zur Therapieplanung im vorliegenden Anwendungsgebiet ermöglicht.

Genetische Aufklärung der Patienten

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

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

Stand der EBM-Version: 01. Quartal 2026 (2).

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

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

Die Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der BRCA1/2-Diagnostik mit dem Zweck der Therapieplanung im vorliegenden Anwendungsgebiet unterscheiden sich nicht von den Leistungen, die mit der GOP 11601 abgebildet sind. Ähnlich verhält es sich mit den Angaben bezüglich der genetischen Aufklärung. Die ärztlichen Leistungen des behandelnden Therapeuten unterscheiden sich nicht von den Leistungen, die unter GOP 11233 abgebildet sind.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Akeega® 50mg/500mg oder 100mg/500mg Filmtabletten [Stand: März 2026]. 2026.
2. KBV. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2026. 2026 [abgerufen am: 22.01.2026]. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/praxis/abrechnung/ebm>.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Nicht zutreffend.

Tabelle 3-28: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teilnehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teilnehmer an deutschen Prüf-stellen
	<Studie 1>							
	<Studie 2>							
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.