

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom, metastasiert,  
kastrationsresistent, BRCA1/2-Mutationen, Chemotherapie  
nicht klinisch indiziert, Kombination mit Prednis(ol)on)

Vom 2. Mai 2024

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Niraparib/Abirateronacetat (Akeega) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	10
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	17
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>19</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>19</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>20</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können .....</b>	<b>30</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>34</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>34</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffe Niraparib/Abirateronacetat am 15. November 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 7. November 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Niraparib/Abirateronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom

IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung) getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Niraparib/Abirateronacetat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Niraparib/Abirateronacetat (Akeega) gemäß Fachinformation**

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.05.2024):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon:

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)

*oder*

- Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)

*oder*

- Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist)

*oder*

- Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist),
- Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet) und
- Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist)

unter Berücksichtigung der Vortherapie(n).

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse 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 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA 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 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.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit den Wirkstoffen Bicalutamid, Cyproteronacetat, Flutamid, Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Enzalutamid, Abirateronacetat, Radium-223-dichlorid, Olaparib, Talazoparib und (177Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eine Strahlentherapie in Betracht. Die Strahlentherapie stellt dabei eine patientenindividuelle, für alle Patienten potenziell mögliche Therapieoption dar und dient hauptsächlich der palliativen Symptomkontrolle, weshalb sie nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen wurde. Der Einsatz der Strahlentherapie als mögliche zusätzliche Therapieoption bleibt hiervon unberührt.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
  - Olaparib (Kombinationstherapie), Beschluss vom 06.07.2023
  - (177Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat, Beschluss vom 06.07.2023
  - Olaparib (Monotherapie), Beschluss vom 03.06.2021
  - Radium-223-dichlorid, Beschluss vom 17.10.2019
  - Enzalutamid, Beschluss vom 18.06.2015
  - Sipuleucel-T, Beschluss vom 19.03.2015 (EU-Zulassung zurückgezogen)
  - Enzalutamid, Beschluss vom 20.02.2014
  - Abirateronacetat, Beschluss vom 04.07.2013
  - Abirateronacetat, Beschluss vom 29.03.2012

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Vor dem Hintergrund, dass die Patienten mit Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon behandelt werden, wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass die individuelle therapeutische Entscheidung in der Zielpopulation gegen eine alleinige Fortführung der konventionellen Androgendeprivation („abwartendes Vorgehen“) getroffen worden ist. Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT) wird daher im vorliegenden Fall nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.

Weiterhin adressiert das vorliegende Anwendungsgebiet die Behandlung von Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) unabhängig davon, ob die Patienten bereits eine vorherige Behandlung des mCRPC erhalten haben. Daher wird es vom G-BA für sachgerecht erachtet, das Anwendungsgebiet für die Fragestellung der Nutzenbewertung in Patienten ohne eine vorherige Behandlung des mCRPC (Patientengruppe a)) und solche nach einer vorherigen Behandlung des mCRPC (Patientengruppe b)) zu unterteilen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet stellt zudem auf Patienten ab, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Die Behandlungsfähigkeit für eine Chemotherapie ist keine eindeutig definierte Variable bzw. lässt sich die Indikation für eine Chemotherapie nicht eindeutig definieren. Entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes ist die individuelle therapeutische Entscheidung zum Zeitpunkt der Therapie mit Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon in der Zielpopulation gegen eine Chemotherapie getroffen worden. Eine Chemotherapie wird daher im vorliegenden Fall nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

*a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben*

In den Leitlinien werden für die initiale Therapie des mCRPC übereinstimmend die Wirkstoffe Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid und Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon empfohlen. Eine Chemotherapie mit Docetaxel kommt aus dem zuvor genannten Grund jedoch nicht in Betracht. Die Wirkstoffe Abirateronacetat (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) und Enzalutamid sind bei Patienten ohne vorherige Behandlung mit Docetaxel explizit für die Anwendung bei einem asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf zugelassen.

In den jeweiligen Nutzenbewertungen konnte sowohl für Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon mit Beschluss vom 04.07.2013 als auch für Enzalutamid mit Beschluss vom 18.06.2015 jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation festgestellt werden.

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon umfasst jedoch auch Patienten mit symptomatischem Verlauf der Erkrankung. In Leitlinien werden Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und Enzalutamid dabei jedoch unabhängig davon empfohlen, ob ein asymptomatischer bzw. mild symptomatischer oder symptomatischer Verlauf vorliegt.

Mit Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon steht zudem eine weitere, noch relativ neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Die Zulassung besteht für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. In der Nutzenbewertung (Beschluss vom 06.07.2023) konnte für Erwachsene mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben und die eine BRCA-Mutation aufweisen, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon festgestellt werden. Für Erwachsene mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben und die keine BRCA-Mutation aufweisen (BRCA-Wildtyp), konnte hingegen kein Zusatznutzen festgestellt werden. Diese Population ist für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie allerdings nicht von Relevanz, da das zugelassene Anwendungsgebiet von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon auf Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) eingeschränkt ist.

Insgesamt lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und von Enzalutamid bei symptomatischen Patienten gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, insbesondere gegenüber Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon, nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse regelhaft vorzuziehen wäre. Die Voraussetzungen, gemäß § 6 Absatz 2 S. 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und von Enzalutamid als zweckmäßige Vergleichstherapie für symptomatische Patienten zu bestimmen, liegen damit nicht vor.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird zudem berücksichtigt, dass die Patienten bereits eine Vortherapie mit Docetaxel oder einer neuartigen hormonellen Substanz (NHA) in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können. Diesbezüglich sind Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon sowie Enzalutamid auch für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, zugelassen. Für dieses Anwendungsgebiet konnte für Abirateronacetat mit Beschluss vom 29.03.2012 sowie für Enzalutamid mit Beschluss vom 20.02.2014 für Patienten, die während oder nach

einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt werden.

Für Patienten, die bereits eine Vortherapie mittels NHA erhalten haben, steht mit Olaparib als Monotherapie eine weitere von Leitlinien empfohlene Therapieoption zur Verfügung. Die Zulassung besteht für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch). In der Nutzenbewertung konnte für Olaparib ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie festgestellt werden (Beschluss vom 03.06.2021).

Bei dem Wirkstoff Talazoparib handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 05.01.2024). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Talazoparib für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtschau legt der G-BA daher Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid, Olaparib als Monotherapie oder Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon unter Berücksichtigung der dargelegten Zulassungen als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

*b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben*

Für erwachsene Patienten mit mCRPC, die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, wird gemäß den vorliegenden Leitlinien insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) eine weitere zielgerichtete Behandlung empfohlen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird in diesem Zusammenhang davon ausgegangen, dass die Patienten zusätzlich zur vorherigen Therapie des mCRPC auch bereits eine weitere Vortherapie mittels Docetaxel oder NHA in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können. In den Leitlinien liegen zwar keine Empfehlungen für eine Standardtherapiesequenz vor, allerdings wird vornehmlich für einen Therapiestrategiewechsel unter Berücksichtigung eines alternativen Wirkmechanismus plädiert. Die Therapieentscheidung erfolgt somit insbesondere anhand der patientenindividuell zu berücksichtigenden Vortherapie(n).

Diesbezüglich ist Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, zugelassen. Für dieses Anwendungsgebiet konnte mit Beschluss vom 29.03.2012 für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt werden; für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind grundsätzlich aber noch für eine Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen, gilt der Zusatznutzen als nicht belegt, da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig

vorgelegt worden sind. Auch Enzalutamid ist zudem zugelassen zur Behandlung von Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. In der zugehörigen Nutzenbewertung konnte mit Beschluss vom 20.02.2014 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt werden.

Für Patienten, die bereits eine Vortherapie mittels NHA erhalten haben, steht zudem mit Olaparib als Monotherapie eine weitere von Leitlinien empfohlene Therapieoption zur Verfügung. Die Zulassung besteht für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch). In der Nutzenbewertung konnte für Olaparib (als Monotherapie) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie festgestellt werden (Beschluss vom 03.06.2021).

Für Patienten, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind, steht mit Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon eine weitere zugelassene und von Leitlinien für diese Behandlungssituation empfohlene Therapieoption zur Verfügung. Weiterhin ist Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom zugelassen und wird von Leitlinien ebenfalls empfohlen. Die Chemotherapien mit Docetaxel oder Cabazitaxel werden unter Berücksichtigung des vorliegenden Anwendungsgebiets allerdings nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Für die ebenfalls zugelassene Kombination aus Olaparib, Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon konnte mit Beschluss vom 06.07.2023 für Erwachsene mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, kein Zusatznutzen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie festgestellt werden. Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon kommt daher vorliegend nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, in Betracht.

Weiterhin steht mit (177)Lutetiumvivotidtetraaxetan eine weitere zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung. Die Zulassung besteht in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-) positivem mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden. In der Nutzenbewertung konnte für Erwachsene mit einem PSMA-positivem mCRPC nach vorheriger Behandlung mit ARDT (androgen receptor-directed therapy) und einer taxanhaltigen Chemotherapie, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder Best-Supportive-Care die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden. Für Erwachsene mit einem PSMA-positivem mCRPC nach vorheriger Behandlung mit ARDT und einer taxanhaltigen Chemotherapie, für die Cabazitaxel oder Olaparib (als Monotherapie) die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, konnte hingegen kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 06.07.2023).

Der therapeutische Stellenwert von (177)Lutetiumvivotidtetraaxetan für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) kann im Gesamtbild der vorliegenden Evidenz derzeit nicht abschließend beurteilt werden.

(177)Lutetiumvivotidtetraaxetan wird für den vorliegenden Beschluss für Patientengruppe b) nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Bei dem Wirkstoff Talazoparib handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 05.01.2024). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Talazoparib für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtschau legt der G-BA daher für Patienten mit mCRPC, die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid und Olaparib als Monotherapie unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung der dargelegten Zulassungen als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Niraparib/Abirateronacetat wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie MAGNITUDE vorgelegt, in der Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegenüber Placebo in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon verglichen wurde. Patienten ohne vorangegangene bilaterale Orchiectomie sollten zusätzlich zur Studienmedikation eine bestehende medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT) fortsetzen.

In die Studie wurden erwachsene Männer mit mCRPC und einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie einem asymptomatischen oder mild symptomatischen Zustand (erhoben über den Brief Pain Inventory-Short Form [BPI-SF] Item 3 [stärkster Schmerz]  $\leq 3$  zu Baseline) eingeschlossen, die eine Krankheitsprogression bei bestehender ADT durch medikamentöse oder chirurgische Kastration aufwiesen und im Stadium des mCRPC noch keine vorherige Therapie bekommen hatten.

Die Studie MAGNITUDE war in 3 Kohorten in Abhängigkeit vom Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen von HRR-Mutationen unterteilt. Von den 3 Kohorten ist lediglich Kohorte 1 für die Nutzenbewertung relevant, da in Kohorte 2 ausschließlich Patienten ohne HRR-Mutation eingeschlossen wurden und es sich bei Kohorte 3 um eine 1-armige Kohorte zur Evaluierung der fixen Kombination von Niraparib/Abirateronacetat handelt. Die in Kohorte 1 eingesetzte freie Kombination von Niraparib und Abirateronacetat wird von der EMA als bioäquivalent zur zugelassenen fixen Kombination der Wirkstoffe eingeschätzt. Die Zulassung von

Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon umfasst aus der Gruppe der Patienten mit HRR-Mutationen ausschließlich diejenigen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch).

Innerhalb der Kohorte 1 wurden insgesamt 423 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (Interventionsarm; N = 212) oder Placebo in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (Kontrollarm; N = 211) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie (ja / nein), vorheriger Androgenrezeptor (AR)-gerichteter Therapie (ja / nein), Brückentherapie mit Abirateronacetat + P im mCRPC-Stadium (ja / nein) und vorliegender Genmutation (BRCA1 oder BRCA2 / alle anderen HRR-Mutationen).

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, definiert durch einen ansteigenden PSA-Wert mit radiologischer Bestätigung oder durch ein klinisches Fortschreiten, bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität, der Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten, Lost to Follow-up oder bis zur Beendigung der Studie.

Der primäre Endpunkt der Studie MAGNITUDE ist das radiographisch bestätigte progressionsfreie Überleben (rPFS). Patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen des finalen Datenschnitts vom 15. Mai 2023.

#### *Einschränkung der Studienpopulation bezüglich Indikation für Chemotherapie*

Niraparib/Abirateronacetat ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zugelassen für Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Eine fehlende Indikation für eine Chemotherapie war in der Studie MAGNITUDE jedoch kein explizites Einschlusskriterium. Es war lediglich vorgegeben, dass nur asymptomatische oder mildsymptomatische Patienten, operationalisiert als BPI-SF Item 3 Score zu Baseline  $\leq 3$ , eingeschlossen werden (wenn auch 5 % der Patienten im Kontrollarm der relevanten Teilpopulation zu Baseline einen Wert  $> 3$  aufwiesen).

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Analysen zu einer Teilpopulation der Patienten mit BRCA1/2-Mutation der Kohorte 1 der Studie MAGNITUDE vor, für die nach seiner Ansicht eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert war. Für den Zuschnitt dieser Teilpopulation definiert er, einer Kritik der EMA, ob insbesondere für die Gruppe der symptomatischen Patienten und/oder mit viszerale Metastasen, die keine vorherige Chemotherapie im mHSPC erhalten haben, eine Chemotherapie die bessere Therapieoption auf der Vergleichsseite darstellen könnte als Abirateronacetat, folgend, zwei Kriterien:

- Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie, die mild- bzw. asymptomatisch sind (gemessen anhand des BPI-SF Item 3) und keine viszerale Metastasen haben (geringe Krankheitslast) und
- Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie (unabhängig von der Symptomatik oder Krankheitslast).

Gemäß den Angaben zur Vortherapien der Patienten stellte die vorherige taxanhaltige Chemotherapie für alle Patienten eine Therapie mit Docetaxel dar. In der entsprechend zugeschnittenen Teilpopulation verbleiben 92 Patienten im Interventionsarm und 88 Patienten im Kontrollarm.

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers wird insgesamt als sachgerecht erachtet. Eine Unsicherheit verbleibt jedoch insofern, als dass unklar bleibt, ob für die Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie gegebenenfalls eine weitere Chemotherapie klinisch indiziert gewesen wäre (insbesondere mit Cabazitaxel). Detaillierte Angaben, weswegen für die Patienten mit einer vorherigen taxanbasierten Chemotherapie eine weitere taxanbasierte Chemotherapie (insbesondere Cabazitaxel) nicht geeignet war, liegen nicht vor.

#### *Brückentherapie mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon*

In die Studie MAGNITUDE wurden erwachsene Patienten mit mCRPC eingeschlossen, die noch keine Behandlung für dieses Stadium erhalten hatten. Hiervon ausgenommen war eine Behandlung von bis zu 4 Monaten vor Randomisierung mit Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zulässig. Der pharmazeutische Unternehmer begründet diese Ausnahme damit, dass in diesem Zeitraum auf die HRR-Mutationen getestet wurde, wobei ein Teil der Patienten jedoch aufgrund eines aggressiveren Verlaufs der Erkrankung eine schnelle Initiierung einer neuen Therapie zur Krankheitskontrolle benötigt hätte. In der relevanten Teilpopulation erhielten 25 % der Patienten im Interventionsarm und 20 % der Patienten im Vergleichsarm eine Brückentherapie. Angaben dazu, wie lange die Patienten auf die Ergebnisse der HRR-Mutationstestung tatsächlich warten mussten, liegen nicht vor.

Insgesamt wird der eingeräumte Zeitraum von bis zu 4 Monaten bis zum Vorliegen der Ergebnisse der HRR-Testung als unverhältnismäßig lang eingeschätzt. Aus der potentiell langen Dauer der Testung ergibt sich eine Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

#### *Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Der pharmazeutische Unternehmer wählt aus den Alternativen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon. Dieser Komparator ist nur für Patienten zweckmäßig, deren Erkrankung während oder nach einer docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist bzw. nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

Aufgrund des Zuschnitts der relevanten Teilpopulation wird davon ausgegangen, dass diese beiden Merkmale adäquat berücksichtigt sind. Bei der Vortherapie mit einer taxanhaltigen Chemotherapie handelt es sich in der relevanten Teilpopulation der Studie MAGNITUDE ausschließlich um eine Vorbehandlung mit Docetaxel.

#### *Adäquate Behandlung von Knochenmetastasen*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen vorausgesetzt (z. B. Einsatz von Bisphosphonaten, Denosumab, Bestrahlung). Gemäß Studienprotokoll der Studie MAGNITUDE war eine Radiotherapie bis Protokollversion 2 jedoch nicht erlaubt. Danach war eine palliative Radiotherapie zwar erlaubt, jedoch nur in Einzelfällen in Absprache mit dem Sponsor. Es bleibt auch unter Berücksichtigung des Stellungnahmeverfahrens unklar ob bzw. bei wie vielen Patienten diese Einschränkung dazu geführt hat, dass Knochenmetastasen ggf. nicht adäquat behandelt wurden. Andere Begleitbehandlungen von Knochenmetastasen (z. B. Bisphosphonate und Denosumab) waren hingegen nicht eingeschränkt.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

##### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der bewertungsrelevanten Teilpopulation der Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert war, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon im Vergleich zum Kontrollarm. Das Ausmaß des erzielten Vorteils im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige taxanhaltige Chemotherapie“ (ja vs. nein;  $p = 0,029$ ). Für Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon. Für Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die vorliegende Effektmodifikation basiert allerdings auf vergleichsweise geringen Patientenzahlen in den Subgruppen. Gemäß den Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ist zudem keine biologische Rationale für diese Effektmodifikation erkennbar.

In der Gesamtbetrachtung wird die Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige taxanhaltige Chemotherapie“ als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.

### Morbidität

#### *radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)*

Das rPFS war in der Studie MAGNITUDE operationalisiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der radiologischen Progression oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat.

Für das rPFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

Bei dem Endpunkt rPFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den PCWG3-Kriterien oder den RECIST Version 1.1-Kriterien).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes rPFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

#### *Symptomatische Progression*

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Der Symptomenkontrolle und dem Erhalt der Lebensqualität kommen daher besondere Bedeutung zu. Eine symptomatische Progression wird daher grundsätzlich als patientenrelevantes Ereignis erachtet.

Der Endpunkt Symptomatische Progression war in der Studie MAGNITUDE definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation eines der folgenden Ereignisse:

- krebsbedingte Morbiditätsereignisse (zum Beispiel: Frakturen [symptomatisch und / oder pathologisch], Rückenmarkskompression, Ereignisse einer Harnwegsobstruktion)

- Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen Ereignissen
- Notwendigkeit eines tumorbedingten orthopädischen Eingriffs
- Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen
- Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe (z. B. Einsetzen einer Nephrostomie, Einsetzen eines Blasenkatheters, externe Strahlentherapie oder eine Operation bei Tumorsymptomen, die nicht das Skelett betreffen).

Die im Dossier vorgelegten Auswertungen zu diesem Endpunkt wurden vom IQWiG in der Dossierbewertung als nicht geeignet angesehen, insbesondere da unklar blieb, welche Ereignisse als symptomatisch definiert wurden und welche Ereignisse tatsächlich in den kombinierten Endpunkt eingingen, ob alle eingegangenen Ereignisse (insbesondere zu den Komponenten „krebsbedingte Morbiditätsereignisse“ und „Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe“) zwangsläufig patientenrelevant sind und wie in der Auswertung damit umgegangen wurde, dass die Komponente „Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen“ erst mit Version 5 des elektronischen Erfassungsbogens aufgenommen wurde und entsprechend davon ausgegangen werden musste, dass im 1. Jahr nach Rekrutierung diese Endpunktkomponente nicht erfasst wurde.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Daten und Auswertungen für den Endpunkt symptomatische Progression zu den adressierten Kritikpunkten vorgelegt.

Anhand der mit der Stellungnahme eingereichten Auflistung der in den Endpunkt eingehenden Kategorien bleibt allerdings weiterhin unklar, welche Ereignisse tatsächlich erfasst wurden. Dies wäre jedoch insbesondere für Beurteilung der Patientenrelevanz der Komponenten „krebsbedingte Morbiditätsereignisse“ und „Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe“ relevant.

Für die Komponente „krebsbedingte Morbiditätsereignisse“ legt der pharmazeutische Unternehmer zudem Angaben dazu vor, wie sich die Ereignisse auf die Kategorien Rückenmarkskompression, Frakturen (symptomatisch und/oder pathologisch), Harnwegsobstruktion, andere Harnwegssymptome und akute Nierenschädigung verteilen. Der pharmazeutische Unternehmer adressiert zudem die Unsicherheit, inwieweit sich für alle Ereignisse eine Patientenrelevanz bzw. eine Vergleichbarkeit der Schwere der Ereignisse unmittelbar ergibt, mit einer Sensitivitätsanalyse, bei der in dieser Komponente lediglich die Ereignisse Rückenmarkskompression oder Frakturen (symptomatisch und/oder pathologisch) Berücksichtigung finden. Alle Ereignisse, die unter Harnwegsobstruktion, andere Harnwegssymptome oder akute Nierenschädigung erfasst wurden, bleiben in dieser Sensitivitätsanalyse unberücksichtigt. Für die Komponente „Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe“ liegen keine weiteren Informationen vor.

Der pharmazeutische Unternehmer führt in der Stellungnahme darüber hinaus aus, dass vor der geänderten Version 5 des elektronischen Erfassungsbogens kein Patient eine neue systemische Krebstherapie begonnen hat. Somit bleibt die fehlende Erhebung dieser Komponente während des 1. Jahres nach Rekrutierung im vorliegenden Fall ohne Konsequenz.

Für die Komponente „Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen Ereignissen“ bleibt weiterhin unklar, ob eine palliative Strahlentherapie im gesamten Studienverlauf uneingeschränkt möglich war.

Trotz der weiterhin bestehenden Limitationen kann der Endpunkt in der Gesamtschau unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalyse für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Es verbleiben jedoch Unsicherheiten dahingehend, welche Ereignisse in der Komponente

„andere krebbsbedingte Eingriffe“ erfasst wurden. Zudem wird die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Operationalisierung (retrospektive Erfassung einer Intervention aufgrund einer Symptomatik) als unzureichend angesehen, um die Ereignisse der symptomatischen Progression hinreichend sensitiv zu erfassen.

#### *Schmerz (BPI-SF)*

In der Studie MAGNITUDE wurden Daten zu Schmerzen patientenberichtet über den Brief Pain Inventory - Short form Fragebogen (BPI-SF) erhoben und dazu mehrere Operationalisierungen vorgelegt.

#### *Stärkster Schmerz*

Für den Endpunkt stärkster Schmerz, erhoben anhand des Item 3 des BPI-SF, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Beeinträchtigung durch Schmerz*

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz, erhoben anhand der Items 9a-g des BPI-SF, zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Schmerzintensität*

Weiterhin liegen für die Schmerzintensität Auswertungen des BPI-SF zu den Items 3-6 vor. Um jedoch eine Doppelzählung zu vermeiden werden nur der stärkste Schmerz und die Beeinträchtigung durch Schmerz für die Bewertung herangezogen. Die Ergebnisse zur durchschnittlichen Schmerzintensität werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Zusatznutzen für Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vor, der sich aus dem Vorteil beim Endpunkt symptomatische Progression ergibt. Das Ausmaß dieses Vorteils ist aufgrund verbleibender Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung des Endpunkts nicht abschließend beurteilbar. Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik, erhoben mittels der Messinstrumente BPI-SF und EQ-5D VAS, zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie MAGNITUDE mittels des Instruments FACT-P erhoben.

Der FACT-P setzt sich aus dem tumorerkrankungsübergreifenden Fragebogen (FACT-G) sowie einer prostatakarzinomspezifischen Subskala (PCS) zusammen. Der FACT-G besteht wiederum aus den vier Subskalen körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der Gesamtscore des FACT-P ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-P werden nur ergänzend dargestellt.

Es zeigt sich für den Gesamtscore des FACT-P kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Nahezu alle Patienten in der Studie MAGNITUDE haben ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt UE gesamt werden nur ergänzend dargestellt.

### *Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

### *Spezifische UE*

Im Detail zeigt sich im Bereich der spezifischen UE ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon bezüglich des Endpunkts Anämie (schwere UE).

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

## Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zu Erwachsenen mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, liegen aus der Studie MAGNITUDE Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation bezüglich des Merkmals „vorherige taxanhaltige Chemotherapie“. Der G-BA kommt in seiner Beurteilung dieser Subgruppenanalyse zu dem Ergebnis, dass die Interpretation dieser Effektmodifikation mit relevanten Unsicherheiten behaftet ist. Von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie wird abgesehen.

Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon bewirkt im Vergleich zu Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, die im Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil für Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon beim Endpunkt symptomatische Progression. Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik, erhoben mittels der Messinstrumente BPI-SF und EQ-5D VAS, zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich weder positive noch negative Effekte einer Behandlung mit Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

Bei den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen ein Nachteil beim Endpunkt Anämie (schwere UE).

Im Ergebnis stellt der G-BA für Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung Erwachsener mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon fest.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie MAGNITUDE. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben ergeben sich Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige taxanhaltige Chemotherapie“.

Endpunktübergreifende Limitationen ergeben sich aus der in der Studie erlaubten Brückentherapie mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon und der Länge des dafür eingeräumten Zeitraums von bis zu 4 Monaten bis zum Vorliegen der Ergebnisse der HRR-Testung. Aus der potentiell unverhältnismäßig langen Dauer der Testung ergibt sich eine Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Aussagesicherheit wird auf Grundlage der vorliegenden Nachweise somit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

#### b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Behandlung Erwachsener mit vorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Akeega mit der fixen Wirkstoffkombination Niraparib/Abirateronacetat. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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

In diesem Anwendungsgebiet wurde der Fragestellung für die Nutzenbewertung zwei Patientengruppen zugrunde gelegt. Diese unterscheiden sich darin, ob die Patienten eine vorherige Therapie oder keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben:

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

und

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

#### Zu Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid, Olaparib als Monotherapie oder Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon jeweils entsprechend des Zulassungsstatus.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie MAGNITUDE vorgelegt, in der Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon verglichen wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein deutlicher Vorteil von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation bezüglich des Merkmals „vorherige taxanhaltige Chemotherapie“. Der G-BA kommt in seiner Beurteilung dieser Subgruppenanalyse zu dem Ergebnis, dass die Interpretation dieser Effektmodifikation mit relevanten Unsicherheiten behaftet ist. Von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie wird abgesehen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil für Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon beim Endpunkt symptomatische Progression. Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik, erhoben mittels der Messinstrumente BPI-SF und EQ-5D VAS, zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Nebenwirkungen zeigen sich jeweils keine bewertungsrelevanten Unterschiede.

In der Gesamtschau stellt der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Unsicherheiten verbleiben insbesondere infolge einer Effektmodifikation beim Endpunkt Gesamtüberleben. Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

#### Zu Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst eine patientenindividuelle Auswahl von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid und Olaparib als Monotherapie jeweils entsprechend des Zulassungsstatus und unter Berücksichtigung der Vortherapie(n).

Zu dieser Patientengruppe liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar. Die Angaben sind jedoch mit erheblicher Unsicherheit behaftet.

Die Berechnung basiert maßgeblich auf einer Analyse von Daten bzw. der Entnahme von Anteilswerten aus dem Register „UroCloud“ aus dem Jahr 2022. Insbesondere aufgrund der hohen Anzahl nicht mehr aktiv dokumentierter Patienten im Register ist von einer Unterschätzung auszugehen. Weiterhin ist insbesondere auch die Übertragbarkeit des aus dem UroCloud Registers entnommenen Anteilswertes für das metastasierte Prostatakarzinom auf die 10-Jahres-Prävalenz mit Unsicherheiten verbunden, da sich die Ermittlung der Patienten mit Prostatakarzinom in der Ausgangspopulation der Registeranalyse von der in der 10-Jahres-Prävalenz unterscheidet.

Um angesichts dieser Unsicherheiten eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im gegenständlichen Anwendungsgebiet zu ermöglichen, werden für den vorliegenden Beschluss die Angaben aus dem Beschluss zu Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon vom 6.7.2023, unter Berücksichtigung einer Spanne von 11 % bis 18 % für den Anteil der Patienten mit BRCA1/2-Mutationen sowie eines Werts von 88,1 % für den Anteil der GKV-Versicherten, zu Grunde gelegt. Dabei handelt es sich um die Angabe der Patientenzahlen für die Patientengruppen a) und b) zusammen. Die Patientenzahlen für die Patientengruppen a) und b) können hingegen nicht separat angegeben werden, weil die vom pharmazeutischen Unternehmer hierfür verwendeten Anteilswerte dazu nicht geeignet sind. Die Anteilswerte beziehen sich auf Patienten, die vor Beginn des Stadiums mCRPC eine Therapie begonnen haben bzw. der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers nach, wurden Patienten als vorbehandelt im Stadium mCRPC angesehen, wenn sie vor dem mCRPC Stadium eine Therapie begonnen und diese im mCRPC Stadium weitergeführt haben. Die Anteilswerte treffen daher keine Aussage dazu, welcher Anteil aller Patienten im Stadium des mCRPC bereits eine Chemo oder neuartige Hormontherapie in diesem Stadium (mCRPC) erhalten hat, unabhängig von der Therapie in vorherigen Krankheitsstadien.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Akeega (Wirkstoffe: Niraparib/Abirateronacetat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. März 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/akeega-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/akeega-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Niraparib/Abirateronacetat soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene Fachärzte für Innere

Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Urologie und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Eine medikamentöse Kastration mit einem GnRH-Agonisten oder Antagonisten soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2024).

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Niraparib/Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga				
Niraparib/Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednison oder Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga</b>				
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednison oder Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
<b>Enzalutamid + GnRH-Analoga</b>				
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
<b>Olaparib als Monotherapie + GnRH-Analoga</b>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365,0
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednison oder Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Niraparib/Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga				
Niraparib/Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednison oder Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga				
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednison oder Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Enzalutamid + GnRH-Analoga				

Bezeichnung Therapie	der	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Enzalutamid		kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin		kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix		kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin		kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin		kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin		kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Olaparib als Monotherapie + GnRH-Analoga					
Olaparib		kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin		kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix		kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin		kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin		kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin		kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0

#### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Niraparib/Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Niraparib/Abirateronacetat	200 mg/1000 mg	200 mg/1000 mg	2 x 100 mg/500 mg	365,0	730 x 100 mg/500 mg
Prednison oder Prednisolon	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Abirateronacetat	1000 mg	1000 mg	4 x 250 mg	365,0	1460 x 250 mg
Prednison oder Prednisolon	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Enzalutamid + GnRH-Analoga					
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365,0	1460 x 40 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Olaparib als Monotherapie + GnRH-Analoga					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365,0	1460 x 150 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365,0	1460 x 150 mg
Abirateronacetat	1000 mg	1000 mg	4 x 250 mg	365,0	1460 x 250 mg
Prednison oder Prednisolon	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Niraparib/Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Niraparib/Abirateronacetat	200 mg/1000 mg	200 mg/1000 mg	2 x 100 mg/500 mg	365,0	730 x 100 mg/500 mg
Prednison oder Prednisolon	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Abirateronacetat	1000 mg	1000 mg	4 x 250 mg	365,0	1460 x 250 mg
Prednison oder Prednisolon	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Enzalutamid + GnRH-Analoga					
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365,0	1460 x 40 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
<b>Olaparib als Monotherapie + GnRH-Analoga</b>					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365,0	1460 x 150 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabe-Preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Niraparib/Abirateronacetat 100 mg/500 mg	56 FTA	6 596,77 €	2,00 €	373,45 €	6 221,32 €
Prednison 10 mg <sup>2</sup>	100 TAB	21,23 €	2,00 €	0,00 €	19,23 €
Prednisolon 10 mg <sup>2</sup>	100 TAB	17,81 €	2,00 €	0,51 €	15,30 €

---

2 Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Buserelin	2 FER	1 114,57 €	2,00 €	61,08 €	1 051,49 €
Degarelix	3 PLI	591,88 €	2,00 €	32,14 €	557,74 €
Goserelin	2 IMP	1 174,45 €	2,00 €	64,40 €	1 108,05 €
Leuprorelin	2 IMP	730,78 €	2,00 €	86,93 €	641,85 €
Triptorelin	1 TRS	1 075,11 €	2,00 €	58,90 €	1 014,21 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Abirateronacetat 250 mg	120 TAB	137,75 €	2,00 €	16,00 €	119,75 €
Prednison 10 mg <sup>2</sup>	100 TAB	21,23 €	2,00 €	0,00 €	19,23 €
Prednisolon 10 mg <sup>2</sup>	100 TAB	17,81 €	2,00 €	0,51 €	15,30 €
Buserelin	2 FER	1 114,57 €	2,00 €	61,08 €	1 051,49 €
Degarelix	3 PLI	591,88 €	2,00 €	32,14 €	557,74 €
Goserelin	2 IMP	1 174,45 €	2,00 €	64,40 €	1 108,05 €
Leuprorelin	2 IMP	730,78 €	2,00 €	86,93 €	641,85 €
Triptorelin	1 TRS	1 075,11 €	2,00 €	58,90 €	1 014,21 €
Enzalutamid 40 mg	112 FTA	3 123,20 €	2,00 €	0,00 €	3 121,20 €
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 945,71 €	2,00 €	279,16 €	4 664,55 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten; IMP= Implantat; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Tab: 15. April 2024

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a

Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet

zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

#### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Niraparib/Abirateronacetat (Akeega); Akeega® 50 mg/500 mg Filmtabletten Akeega® 100 mg/500 mg Filmtabletten; Stand: April 2023

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Niraparib/Abirateronacetat (Akeega); Akeega® 50 mg/500 mg Filmtabletten Akeega® 100 mg/500 mg Filmtabletten; Stand: April 2023

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. Februar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Oktober 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 7. November 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Niraparib/Abirateronacetat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. November 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Niraparib/Abirateronacetat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 9. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 25. März 2024 statt.

Mit Schreiben vom 26. März 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. April 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. April 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Februar 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. März 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. März 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. April 2024 17. April 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken