

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)

Talazoparib (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom,
metastasiert, kastrationsresistent, in Kombination mit
Enzalutamid)

Vom 15. August 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. August 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. August 2024 (BAnz AT 10.09.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Talazoparib gemäß dem Beschluss vom 20. November 2020 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Talazoparib

Beschluss vom: 15. August 2024
In Kraft getreten am: 15. August 2024
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 5. Januar 2024):

Talzenna wird in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) angewendet, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. August 2024):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 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 Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)
oder
- Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), 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 (nur für Patienten mit BRCA-Mutationen sowie für Patienten ohne BRCA-Mutationen mit symptomatischem Verlauf der Erkrankung)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid gegenüber Enzalutamid:

a1) Erwachsene ohne HRR-Defizienz

Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

a2) Erwachsene mit HRR-Defizienz

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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),
- Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon und
- Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist)

unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des BRCA1/2-Mutationsstatus.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

a1) Erwachsene ohne HRR-Defizienz

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-22), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↓	Nachteile in den Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“, „Fatigue“, „Dyspnoe“ und „Appetitverlust“
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↓	Nachteile in den Funktionsskalen „globaler Gesundheitsstatus“, „körperliche Funktion“ und „Rollenfunktion“
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in schweren UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs. Im Detail Nachteile bei einzelnen spezifischen UEs.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

a2) Erwachsene mit HRR-Defizienz**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↔	Vorteile in den Symptomskalen „Schmerzen“ und „Symptome des Harntraktes“; Nachteile in den Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“, „Fatigue“, „Dyspnoe“ und „Appetitverlust“; insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	In der Gesamtschau aller Ergebnisse kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; für die Funktionsskala „körperliche Funktion“ zeigt sich ein positiver Effekt
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in schweren UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs. Im Detail Nachteile bei einzelnen spezifischen UEs.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p>		

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

Studie TALAPRO-2 (2-teilig)

Teil 2 der Studie: laufende, doppelblinde, randomisierte Phase III Studie bestehend aus 3 Kohorten

Talazoparib + Enzalutamid vs. Enzalutamid

Relevante Teilpopulation: Auswertungs-Kohorten 1 (Patienten ohne HRR-Defizienz) und 2 (Patienten mit HRR-Defizienz) ohne Überlappung

FDA-Datenschnitt vom 28. März 2023

Mortalität

Endpunkt	Talazoparib + Enzalutamid		Enzalutamid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
ohne HRR-Defizienz	317	n. e. [37,0; n. b.] 125 (39,4)	319	38,7 [35,0; n. b.] 133 (41,7)	0,93 [0,73; 1,18]; 0,538
mit HRR-Defizienz	200	41,9 [34,5; n. b.] 60 (30,0)	199	30,8 [26,8; 38,8] 76 (38,2)	0,67 [0,47; 0,94]; 0,018
				Gesamt ^c :	0,84 [0,69; 1,02]; 0,076

Morbidität

Endpunkt	Talazoparib + Enzalutamid		Enzalutamid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben (PFS) nach BCIR²					

²Daten aus Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers zu Talazoparib vom 02. Februar 2024

Studien-Kohorte 1 (All-Comers)	402	n.e. [27,47; n.e.] 151 (37,6)	403	21,95 [16,62; 25,13] 191 (47,4)	0,63 [0,51; 0,78]; < 0,0001
Studien-Kohorte 2 (HRR-defizient)	200	n.e. [21,88; n.e.] 66 (33,0)	199	13,80 [11,01; 16,69] 104 (52,3)	0,45 [0,33; 0,61]; < 0,0001

Endpunkt	Talazoparib + Enzalutamid		Enzalutamid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
symptomatischer Knochenbruch					
ohne HRR-Defizienz	317	n. e. 30 (9,5)	319	n. e. 21 (6,6)	1,43 [0,82; 2,49]; 0,209
mit HRR-Defizienz	200	n. e. 19 (9,5)	199	n. e. 14 (7,0)	1,17 [0,59; 2,34]; 0,651
Gesamt ^c					1,32 [0,86; 2,04]; 0,207
Rückenmarkskompression					
ohne HRR-Defizienz	317	n. e. 17 (5,4)	319	n. e. 19 (6,0)	0,88 [0,46; 1,69]; 0,701
mit HRR-Defizienz	200	n. e. 12 (6,0)	199	n. e. 12 (6,0)	0,88 [0,39; 1,96]; 0,755
Gesamt ^c					0,88 [0,53; 1,46]; 0,621
Stärkster Schmerz (BPI-SF Frage 3 – Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung^d)					
ohne HRR-Defizienz	keine geeigneten Daten ^e				
mit HRR-Defizienz	keine geeigneten Daten ^e				
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Frage 9a-g – Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung^f)					

ohne HRR-Defizienz	keine geeigneten Daten ^e				
mit HRR-Defizienz	keine geeigneten Daten ^e				
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^g)					
Fatigue					
ohne HRR-Defizienz	311	1,9 [1,9; 2,8] 239 (76,8)	314	3,7 [2,8; 4,6] 226 (72,0)	1,26 [1,05; 1,52]; 0,012
mit HRR-Defizienz	197	2,8 [1,9; 3,7] 138 (70,1)	197	3,7 [2,3; 4,6] 127 (64,5)	1,10 [0,86; 1,41]; 0,401
Gesamt ^c					1,20 [1,03; 1,39]; 0,016
Übelkeit und Erbrechen					
ohne HRR-Defizienz	311	9,2 [5,6; 16,3] 159 (51,1)	314	34,0 [17,5; n. b.] 122 (8,9)	1,54 [1,22; 1,95]; < 0,001
mit HRR-Defizienz	197	10,6 [7,4; 19,4] 91 (46,2)	197	13,8 [8,3; 27,7] 79 (40,1)	1,11 [0,82; 1,51]; 0,500
Gesamt ^c					1,36 [1,13; 1,64]; 0,001
Schmerzen					
Effektmodifikation durch das Merkmal HRR-Gen-Mutationsstatus					
ohne HRR-Defizienz	311	7,4 [4,7; 9,2] 186 (59,8)	314	9,3 [7,4; 11,7] 179 (57,0)	1,09 [0,89; 1,34]; 0,397
mit HRR-Defizienz	197	9,3 [6,5; 15,6] 108 (54,8)	197	5,6 [3,7; 6,6] 121 (61,4)	0,64 [0,49; 0,83]; < 0,001
Gesamt ^c					0,89 [0,76; 1,05]; 0,166
Interaktion^h					0,002
Dyspnoe					
ohne HRR-Defizienz	311	6,4 [4,9; 9,3] 183 (58,8)	314	16,4 [10,3; 23,0] 151 (48,1)	1,43 [1,16; 1,78]; 0,001
mit HRR-Defizienz	197	8,3 [5,6; 13,8] 99 (50,3)	197	9,2 [5,6; 13,9] 91 (46,2)	1,02 [0,77; 1,36]; 0,883

					Gesamt ^c	1,27 [1,07; 1,50]; 0,007
Schlaflosigkeit						
ohne HRR-Defizienz	311	11,1 [8,4; 15,7] 157 (50,5)	314	9,1 [5,6; 15,7] 163 (51,9)	0,91 [0,73; 1,14]; 0,414	
mit HRR-Defizienz	197	16,6 [10,2; 24,9] 86 (43,7)	197	10,2 [5,6; 17,4] 91 (46,2)	0,82 [0,61; 1,10]; 0,168	
					Gesamt ^c	0,88 [0,73; 1,05]; 0,145
Appetitverlust						
ohne HRR-Defizienz	311	5,6 [4,0; 9,2] 187 (60,1)	314	15,7 [11,1; 21,2] 155 (49,4)	1,44 [1,17; 1,78]; < 0,001	
mit HRR-Defizienz	197	7,4 [4,7; 11,9] 104 (52,8)	197	11,1 [7,5; 13,8] 96 (48,7)	1,09 [0,82; 1,44]; 0,573	
					Gesamt ^c	1,30 [1,10; 1,54]; 0,002
Verstopfung						
ohne HRR-Defizienz	311	11,0 [7,3; 15,7] 156 (50,2)	314	18,5 [11,1; 25,0] 139 (44,3)	1,17 [0,93; 1,47]; 0,176	
mit HRR-Defizienz	197	15,7 [7,5; 24,0] 89 (45,2)	197	11,1 [7,4; 19,4] 87 (44,2)	0,91 [0,67; 1,22]; 0,512	
					Gesamt ^c	1,07 [0,89; 1,28]; 0,488
Diarrhö						
ohne HRR-Defizienz	311	34,1 [21,2; n. b.] 116 (37,3)	314	26,1 [21,2; n. b.] 116 (36,9)	0,92 [0,71; 1,19]; 0,520	
mit HRR-Defizienz	197	19,3 [14,1; 27,6] 77 (39,1)	197	26,1 [19,4; n. b.] 58 (29,4)	1,23 [0,88; 1,74]; 0,229	
					Gesamt ^c	1,02 [0,83; 1,26]; 0,830
Symptomatik (EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^e)						
Symptome des Harntraktes						
Effektmodifikation durch das Merkmal HRR-Gen-Mutationsstatus						

ohne HRR-Defizienz	311	24,9 [13,9; 32,3] 136 (43,7)	314	32,2 [19,3; n. b.] 119 (37,9)	1,10 [0,86; 1,40]; 0,455
mit HRR-Defizienz	197	32,3 [23,0; n. b.] 62 (31,5)	197	15,6 [9,5; 21,7] 76 (38,6)	0,58 [0,41; 0,82]; 0,002
Gesamt ^c					0,89 [0,73; 1,09]; 0,252
Interaktion^h					0,003
Darmsymptome					
ohne HRR-Defizienz	311	n. e. [30,8; n. b.] 98 (31,5)	314	n. e. [34,4; n. b.] 83 (26,4)	1,16 [0,87; 1,55]; 0,320
mit HRR-Defizienz	197	n. e. [28,6; n. b.] 49 (24,9)	197	n. e. [27,9; n. b.] 51 (25,9)	0,75 [0,51; 1,12]; 0,154
Gesamt ^c					1,00 [0,79; 1,26]; 0,971
hormonbehandlungsbezogene Symptome					
ohne HRR-Defizienz	311	9,3 [7,4; 12,6] 162 (52,1)	314	12,5 [8,3; 21,9] 148 (47,1)	1,12 [0,90; 1,40]; 0,326
mit HRR-Defizienz	197	9,3 [5,6; 15,6] 96 (48,7)	197	7,4 [4,7; 11,0] 92 (46,7)	0,86 [0,64; 1,15]; 0,306
Gesamt ^c					1,02 [0,85; 1,21]; 0,845
Inkontinenzhilfe					
ohne HRR-Defizienz	keine geeigneten Daten ⁱ				
mit HRR-Defizienz	keine geeigneten Daten ⁱ				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^j)					
ohne HRR-Defizienz	311	12,0 [6,5; 21,3] 157 (50,5)	314	15,7 [8,4; 21,4] 151 (48,1)	1,05 [0,84; 1,31]; 0,685
mit HRR-Defizienz	197	16,1 [7,5; 30,4] 88 (44,7)	197	9,2 [7,3; 12,0] 96 (48,7)	0,76 [0,57; 1,01]; 0,062
Gesamt ^c					0,93 [0,78; 1,11]; 0,416

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Talazoparib + Enzalutamid		Enzalutamid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^k					
globaler Gesundheitsstatus					
Effektmodifikation durch das Merkmal HRR-Gen-Mutationsstatus					
ohne HRR-Defizienz	311	3,7 [2,9; 4,7] 213 (68,5)	314	7,6 [6,4; 9,4] 189 (60,2)	1,32 [1,09; 1,61]; 0,005
mit HRR-Defizienz	197	6,4 [4,6; 8,4] 116 (58,9)	197	6,5 [3,7; 8,3] 111 (56,3)	0,94 [0,72; 1,22]; 0,649
Gesamt ^c					1,17 [1,001; 1,37]; 0,049
Interaktion^h					0,042
körperliche Funktion					
Effektmodifikation durch das Merkmal HRR-Gen-Mutationsstatus					
ohne HRR-Defizienz	311	5,6 [3,7; 7,4] 211 (67,8)	314	8,3 [6,5; 13,7] 184 (58,6)	1,30 [1,07; 1,59]; 0,009
mit HRR-Defizienz	197	8,3 [5,6; 10,3] 108 (54,8)	197	5,6 [4,5; 7,5] 117 (59,4)	0,76 [0,59; 0,99]; 0,043
Gesamt ^c					1,07 [0,91; 1,25]; 0,424
Interaktion^h					0,001
Rollenfunktion					
Effektmodifikation durch das Merkmal HRR-Gen-Mutationsstatus					
ohne HRR-Defizienz	311	5,5 [3,7; 6,5] 218 (70,1)	314	7,4 [5,6; 9,2] 181 (57,6)	1,32 [1,08; 1,60]; 0,006

mit HRR-Defizienz	197	7,4 [4,8; 10,2] 114 (57,9)	197	6,5 [4,5; 9,2] 111 (56,3)	0,88 [0,68; 1,15]; 0,351
Gesamt ^c					1,14 [0,98; 1,34]; 0,100
Interaktion^h					0,015
emotionale Funktion					
ohne HRR-Defizienz	311	17,5 [9,2; 28,6] 143 (46,0)	314	23,1 [17,5; 31,5] 132 (42,0)	1,12 [0,88; 1,42]; 0,360
mit HRR-Defizienz	197	13,6 [8,2; 21,1] 86 (43,7)	197	9,3 [8,2; 15,6] 90 (45,7)	0,82 [0,61; 1,10]; 0,187
Gesamt ^c					0,99 [0,82; 1,19]; 0,912
kognitive Funktion					
ohne HRR-Defizienz	311	4,6 [2,8; 6,5] 208 (66,9)	314	4,6 [3,7; 6,4] 195 (62,1)	1,06 [0,87; 1,29]; 0,551
mit HRR-Defizienz	197	5,7 [3,7; 9,2] 113 (57,4)	197	4,6 [2,8; 6,5] 113 (57,4)	0,85 [0,66; 1,11]; 0,232
Gesamt ^c					0,98 [0,84; 1,14]; 0,781
soziale Funktion					
ohne HRR-Defizienz	311	4,6 [3,7; 6,5] 199 (64,0)	314	8,9 [6,4; 11,7] 180 (57,3)	1,18 [0,96; 1,44]; 0,107
mit HRR-Defizienz	197	6,5 [4,7; 10,6] 110 (55,8)	197	7,4 [5,5; 12,0] 100 (50,8)	1,01 [0,77; 1,33]; 0,912
Gesamt ^c					1,12 [0,95; 1,31]; 0,184
EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^k					
sexuelle Aktivität					
ohne HRR-Defizienz	311	n. e. [26,7; n. b.] 103 (33,1)	314	n. e. 89 (28,3)	1,19 [0,89; 1,58]; 0,237

mit HRR-Defizienz	197	n. e. 52 (26,4)	197	n. e. 43 (21,8)	1,07 [0,71; 1,60]; 0,751
Gesamt ^c					1,15 [0,91; 1,45]; 0,247
Sexualfunktion					
ohne HRR-Defizienz	keine geeigneten Daten ⁱ				
mit HRR-Defizienz	keine geeigneten Daten ⁱ				

Nebenwirkungen

Endpunkt	Talazoparib + Enzalutamid		Enzalutamid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
ohne HRR-Defizienz	314	0,6 [0,5; 0,9] 310 (98,7)	317	1,0 [0,8; 1,2] 301 (95,0)	
mit HRR-Defizienz	198	0,5 [0,5; 0,7] 196 (99,0)	199	0,6 [0,5; 0,8] 194 (97,5)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
ohne HRR-Defizienz	314	35,3 [25,0; n. b.] 133 (42,4)	317	40,5 [40,5; 46,5] 90 (28,4)	1,51 [1,15; 1,97]; 0,002
mit HRR-Defizienz	198	44,4 [33,9; 44,4] 67 (33,8)	199	n. e. [32,7; n. b.] 42 (21,1)	1,39 [0,94; 2,04]; 0,098
Gesamt ^c					1,47 [1,18; 1,83]; < 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
ohne HRR-Defizienz	314	3,7 [3,3; 4,6] 249 (79,3)	317	21,4 [17,6; 29,0] 145 (45,7)	2,40 [1,95; 2,94]; < 0,001
mit HRR-Defizienz	198	4,7 [4,1; 6,6] 137 (69,2)	199	23,7 [17,6; n. b.] 81 (40,7)	2,00 [1,52; 2,64]; < 0,001

					Gesamt ^c	2,25 [1,91; 2,65]; < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen						
ohne HRR-Defizienz	314	n. e. 70 (22,3)	317	n. e. 38 (12,0)	1,78 [1,20; 2,64]; 0,004	
mit HRR-Defizienz	198	44,4 [n. b.] 23 (11,6)	199	n. e. 16 (8,0)	1,12 [0,58; 2,13]; 0,740	
					Gesamt ^c	1,57 [1,12; 2,20]; 0,009
Spezifische unerwünschte Ereignisse						
MDS (PT, UEs)						
ohne HRR-Defizienz	keine geeigneten Daten					
mit HRR-Defizienz	keine geeigneten Daten					
AML (PT, UEs)						
ohne HRR-Defizienz	keine geeigneten Daten					
mit HRR-Defizienz	keine geeigneten Daten					
Schwindelgefühl (PT, UEs)						
Effektmodifikation durch das Merkmal HRR-Gen-Mutationsstatus						
ohne HRR-Defizienz	314	n. e. 44 (14,0)	317	n. e. 15 (4,7)	2,85 [1,59; 5,13]; < 0,001	
mit HRR-Defizienz	198	n. e. 20 (10,1)	199	n. e. 16 (8,0)	1,16 [0,60; 2,24]; 0,657	
					Gesamt ^c	1,92 [1,24; 2,97]; 0,004
					Interaktion^h	0,046
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)						
ohne HRR-Defizienz	314	n. e. 25 (8,0)	317	n. e. 10 (3,2)	2,26 [1,09; 4,71]; 0,025	

mit HRR-Defizienz	198	n. e. 13 (6,6)	199	n. e. 8 (4,0)	1,30 [0,54; 3,14]; 0,565
Gesamt ^e					1,80 [1,03; 3,16]; 0,040
Anämie (PT, schwere UEs)					
ohne HRR- Defizienz	314	19,3 [9,2; 38,2] 157 (50,0)	317	n. e. 12 (3,8)	16,76 [9,31; 30,15]; < 0,001
mit HRR-Defizienz	198	36,0 [20,3; n. b.] 83 (41,9)	199	n. e. 9 (4,5)	10,27 [5,16; 20,44]; < 0,001
Gesamt ^e					13,63 [8,72; 21,31]; < 0,001
Untersuchungen (SOC, schwere UEs)					
ohne HRR- Defizienz	314	n. e. 97 (30,9)	317	n. e. 22 (6,9)	4,79 [3,01; 7,60]; < 0,001
mit HRR-Defizienz	198	n. e. [35,9; n. b.] 55 (27,8)	199	n. e. 17 (8,5)	3,22 [1,87; 5,56]; < 0,001
Gesamt ^e					4,05 [2,85; 5,77]; < 0,001
<p>^a Cox-Proportional-Hazards-Modell; für Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) unadjustiert, für Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) adjustiert nach Stratifizierungsfaktor vorherige Therapie mit Taxanen oder Therapie mit neuartigen hormonellen Wirkstoffen (ja vs. nein)</p> <p>^b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^c Berechnung des IQWiG mittels einer Metanalyse unter Verwendung eines festen Effekts</p> <p>^d Eine Zunahme des Scores um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10).</p> <p>^e Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde deutlich, dass die Endpunkte „stärkster Schmerz“ und „Beeinträchtigung durch Schmerz“, entgegen den Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, nicht als „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ sondern als „Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung“ operationalisiert wurden; ohne Vorliegen der Angaben zur erstmaligen Verschlechterung sind diese Daten jedoch nicht interpretierbar.</p> <p>^f Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10).</p> <p>^g Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>^h Berechnung des IQWiG mittels des Q-Tests aus einer Metaanalyse unter Verwendung eines festen Effekts</p> <p>ⁱ Für etwa 50 % bzw. 91 % der Patienten lag zu Studienbeginn keine Erhebung zur Inkontinenzhilfe bzw. zur Sexualfunktion vor. Mindestens dieser Anteil an Patienten wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Das Vorgehen des pU stellt nicht sicher, dass die Belastung von Patienten, die erst im Verlauf der Behandlung eine Inkontinenz bzw. Einschränkung der Sexualfunktion entwickeln, erfasst wird.</p> <p>^j Eine Abnahme um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>^k Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p>					

Verwendete Abkürzungen:
 AD = Absolute Differenz; AML = akute myeloische Leukämie; BPI-SF = Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; HRR = Homologe Rekombinationsreparatur; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-PR25 = Quality of Life Questionnaire – Prostata 25; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

- b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), 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), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

zusammen ca. 9 400 bis 12 200 Patienten

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 Talzenna (Wirkstoff: Talazoparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. August 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/talzenna-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Talazoparib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Urologie und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Talazoparib + Enzalutamid + GnRH-Analoga	
Talazoparib	42 285,25 €
Enzalutamid	40 687,07 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 337,86 €
Gesamt	84 256,02 € - 85 310,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga	
Abirateronacetat	1 456,96 €
Prednison oder Prednisolon	55,85 € - 70,19 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 337,86 €
Gesamt	2 796,51 € - 3 865,01 €
Enzalutamid + GnRH-Analoga	
Enzalutamid	40 687,07 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 337,86 €
Gesamt	41 970,77 € - 43 024,93 €
Olaparib als Monotherapie + GnRH-Analoga	
Olaparib	58 564,51 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 337,86 €
Gesamt	59 848,21 € - 60 902,37 €
Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga	
Olaparib	58 564,51 €
Abirateronacetat	1 456,96 €
Prednison oder Prednisolon	55,85 € - 70,19 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 337,86 €
Gesamt	61 361,02 € - 62 429,52 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Talazoparib + Enzalutamid + GnRH-Analoga	
Talazoparib	42 285,25 €
Enzalutamid	40 687,07 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 337,86 €
Gesamt	84 256,02 € - 85 310,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga	
Abirateronacetat	1 456,96 €
Prednison oder Prednisolon	55,85 € - 70,19 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 337,86 €
Gesamt	2 796,51 € - 3 865,01 €
Enzalutamid + GnRH-Analoga	
Enzalutamid	40 687,07 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 337,86 €
Gesamt	41 970,77 € - 43 024,93 €
Olaparib als Monotherapie + GnRH-Analoga	
Olaparib	58 564,51 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 337,86 €
Gesamt	59 848,21 € - 60 902,37 €
Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga	
Olaparib	58 564,51 €
Abirateronacetat	1 456,96 €
Prednison oder Prednisolon	55,85 € - 70,19 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 337,86 €
Gesamt	61 361,02 € - 62 429,52 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), 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.
- b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), 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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des

ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. August 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken