

# 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)

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

Vom 15. August 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 Talazoparib (Talzenna) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	11
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung .....	20
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>22</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>22</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>22</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>33</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>37</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>37</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähiger Arzneimittel 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**

Der Wirkstoff Talazoparib (Talzena) wurde am 1. Juni 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 5. Januar 2024 hat Talazoparib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 2. Februar 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Talazoparib mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Talzena 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“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 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 Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid 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 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 Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid 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 Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid (Talzena) gemäß Fachinformation**

Talzena 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 zugelassenes Anwendungsgebiet“

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- 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 für Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid:

---

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

- 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)

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 für Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid:

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.

### 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, Niraparib 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:
- Niraparib (Kombinationstherapie), Beschluss vom 02. Mai 2024
  - 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
  - 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. Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) vor.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Vor dem Hintergrund, dass die Patienten mit Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid 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 Androgendepression („abwartendes Vorgehen“) getroffen worden ist. Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendepression (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 Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid 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), 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 Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid 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.

Zudem ist mit Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon eine weitere Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, zugelassen. 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.

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.

Zudem steht mit Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon eine neue Behandlungsoption für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, zur Verfügung. Diese Wirkstoffkombination wurde am 19.04.2023 zugelassen und erst kürzlich nutzenbewertet (Beschluss vom 02.05.2024). Dabei wurde für Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutation, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon festgestellt. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon für den vorliegenden Beschluss nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

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).

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), 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 ist unabhängig von einer vorherigen Therapie des mCRPC und des Vorliegens einer BRCA1/2-Mutation zugelassen. Insbesondere unter Berücksichtigung dieses Zulassungsstatus stellt Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon derzeit im Rahmen der patientenindividuellen Therapie für Patienten ohne BRCA1/2-Mutation mit vorheriger NHA-Therapie des mCRPC eine Behandlungsoption dar.

Zudem steht mit Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon eine neue Behandlungsoption für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, zur Verfügung. Diese Wirkstoffkombination wurde am 19.04.2023 zugelassen und erst kürzlich nutzenbewertet (Beschluss vom 02.05.2024). Dabei konnte für Erwachsene mit mCRPC mit BRCA1/2-Mutation, 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. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon für den vorliegenden Beschluss nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Weiterhin steht mit (177)Lutetiumvipivotidtetraaxetan 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 Taxan-haltigen 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 Taxan-haltigen Chemotherapie, für die Cabazitaxel oder Olaparib (als Monotherapie) die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, konnte hingegen kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 06.07.2023). Allerdings ist zu beachten, dass dieser Nutzenbewertung die Therapiesituation einer Drittlinientherapie nach vorausgegangener Taxan-basierter Chemotherapie und Inhibition des AR-Signalwegs und somit eine von der vorliegenden Therapiesituation in Bezug auf die Vortherapie abweichende Indikation zugrunde lag. (177)Lutetiumvipivotidtetraaxetan wird für den vorliegenden Beschluss nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

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, Olaparib als Monotherapie und Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) sowie des BRCA1/2-Mutationsstatus 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 Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid wie folgt bewertet:

- 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

Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

a2) Erwachsene mit HRR-Defizienz

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse zum FDA-Datenschnitt vom 28. März 2023 des zweiten Teils der noch laufenden zweiteiligen Studie TALAPRO-2 vor, welche seit August 2017 in 287 Studienzentren, insbesondere in Europa sowie Nord- und Südamerika, durchgeführt wird.

Bei Teil 2 der Studie TALAPRO-2 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase III Studie, in deren für die Nutzenbewertung relevanten Teil 2 Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid gegen Enzalutamid verglichen wird.

In die Studie wurden insgesamt 1106 erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, eingeschlossen.

Die Patienten sollten zu Studieneintritt einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, aufwiesen und asymptomatisch oder mild symptomatisch sein (erhoben über den Brief Pain Inventory-Short Form [BPI-SF] Item 3 [stärkster Schmerz] < 4). Eine Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid oder Enzalutamid stratifiziert nach den Faktoren Vorliegen einer HRR-Defizienz (ja / nein bzw.

unklar) und vorherige Therapie mit einer neuartigen hormonellen Substanz oder Taxan-haltiger Chemotherapie für das hormonsensitive Prostatakarzinom (ja / nein).

#### *Relevanz der Kohorten der Studie TALAPRO-2*

Der für die Nutzenbewertung relevante Teil 2 der Studie TALAPRO-2 umfasst die folgenden 3 Kohorten:

- Kohorte 1: Der Einschluss erfolgte unabhängig vom Vorliegen einer Homologen-Rekombinationsreparatur(HRR)-Defizienz. In Kohorte 1 wurden 805 Patienten eingeschlossen, 402 Patienten im Talazoparib + Enzalutamid-Arm und 403 Patienten im Enzalutamid-Arm. Laut Angaben im Studienbericht haben 169 (21 %) Patienten in Kohorte 1 eine HRR-Defizienz, 426 (53 %) haben keine HRR-Defizienz und bei 210 (26 %) Patienten ist der HRR-Gen-Mutationsstatus nicht bekannt.
- Kohorte 2: In Kohorte 2 wurden insgesamt 399 Patienten mit mindestens einer HRR-Defizienz eingeschlossen; 200 Patienten im Talazoparib + Enzalutamid-Arm sowie 199 Patienten Enzalutamid-Arm. Kohorte 2 umfasst dabei 169 Patienten mit HRR-Mutation, die bereits im Rahmen von Kohorte 1 randomisiert und somit zusätzlich auch in Kohorte 1 ausgewertet wurden. Hinzu kommen weitere 230 Patienten mit HRR-Mutation, die ausschließlich für Kohorte 2 rekrutiert wurden. Somit ergibt sich eine Überlappung von 169 Patienten, die sowohl in Kohorte 1 als auch in Kohorte 2 enthalten sind.
- Kohorte 3 (Chinesische Extensionskohorte): Der Einschluss erfolgte unabhängig vom Vorliegen einer HRR-Defizienz ausschließlich in China, um Auflagen für die chinesischen Zulassungsbehörden zu erfüllen. Eingeschlossen wurden insgesamt 125 Patienten, 63 Patienten im Talazoparib + Enzalutamid-Arm sowie 62 Patienten im Enzalutamid-Arm. Die chinesische Extensionskohorte umfasst dabei 54 bereits im Rahmen von Kohorte 1 randomisierte chinesische Patienten. Hinzu kommen weitere 71 Patienten, die zusätzlich in China ausschließlich für die chinesische Extensionskohorte eingeschlossen wurden. Somit ergibt sich eine Überlappung von 54 Patienten, die sowohl in Kohorte 1 als auch in der chinesischen Extensionskohorte enthalten sind.

Im Dossier für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich separate Daten der Kohorten 1 und 2 heran und berücksichtigt Kohorte 3 nicht. Eine gemeinsame Auswertung der Kohorten 1 und 2 ohne Überlappung wurde nicht vorgelegt.

Für die Nutzenbewertung werden die vom IQWiG metaanalytisch zusammengefassten Daten der nicht überlappenden Auswertungs-Kohorten 1 (Erwachsene ohne HRR-Defizienz) und 2 (Erwachsene mit HRR-Defizienz) zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

#### *Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Einschränkung der Studienpopulation bezüglich Indikation für Chemotherapie*

Der pharmazeutische Unternehmer wählt aus den alternativen, zweckmäßigen Vergleichstherapien den Vergleich mit Enzalutamid. Dieser Komparator stellt nur für jene Patienten eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet bzw. nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Talazoparib ist in Kombination mit Enzalutamid zugelassen für Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Eine fehlende Indikation für eine

Chemotherapie war in der Studie TALAPRO-2 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.

In der Studie wurden zudem Patienten mit viszeralen Metastasen eingeschlossen, für die insbesondere, wenn keine Chemotherapie in einem früheren Stadium der Erkrankung erfolgt ist, eine Chemotherapie gegebenenfalls die geeignetere Therapieoption darstellt. Es liegen jedoch keine Angaben zur Anzahl der Patienten mit viszeralen Metastasen vor, die vorher keine Chemotherapie bekommen haben.

Weiterhin verbleibt unklar, ob für die Patienten mit vorheriger Taxan-haltiger Chemotherapie gegebenenfalls eine weitere Chemotherapie klinisch indiziert gewesen wäre (insbesondere mit Cabazitaxel).

Es verbleibt somit eine Unsicherheit dahingehend, ob auch Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, für die eine Chemotherapie klinisch indiziert gewesen wäre.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### *Endpunktübergreifende Betrachtung*

In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „HRR-Gen-Mutationsstatus“ zeigten sich für die Endpunkte Symptomatik („Schmerz“ sowie „Symptome des Harntraktes“ erhoben mittels EORTC QLQ-C30), gesundheitsbezogene Lebensqualität („globaler Gesundheitsstatus“, „körperliche Funktion“ und „Rollenfunktion“ erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und spezifische UE (Schwindelgefühl) jeweils deutlich unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit des „HRR-Gen-Mutationsstatus“.

Diese Effektmodifikation zum Merkmal „HRR-Gen-Mutationsstatus“ tritt somit konsistent in mehreren für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkten auf. Der G-BA hält es vor diesen Hintergründen für sachgerecht, anhand der aufgetretenen Effektmodifikation bezüglich des Merkmals „HRR-Gen-Mutationsstatus“ eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit HRR-Defizienz und ohne HRR-Defizienz vorzunehmen.

### Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie TALAPRO-2 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

In der Metaanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Betrachtung der Ergebnisse bei Erwachsenen ohne HRR-Defizienz zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Erwachsene mit HRR-Defizienz zeigt sich bei Betrachtung der Ergebnisse zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Talazoparib, jedoch ohne statistisch signifikanten Interaktionstest im Vergleich zur Subgruppe der Erwachsenen ohne HRR-Defizienz. Vor diesem Hintergrund wird keine separate Ableitung eines Zusatznutzens vorgenommen.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie TALAPRO-2 definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der radiologisch bestätigten

Krankheitsprogression gemäß den RECIST- (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, Version 1.1) Kriterien Version 1.1 oder Tod durch jegliche Ursache. Die Beurteilung der Krankheitsprogression wurde im Weichteilgewebe anhand der RECIST v1.1 Kriterien und im Knochen (nach anschließender Bestätigung) gemäß den PCWG3-Richtlinien durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Komitee (*Blinded Independent Central Review*, BICR) vorgenommen.

Unter Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid ist das PFS im Vergleich zu Enzalutamid statistisch signifikant verlängert.

Bei dem vorliegenden Endpunkt rPFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidity“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditykomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidity und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall potenziell von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidity und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Das verlängerte PFS unter Talazoparib war in der Studie TALAPRO-2 nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidity oder Lebensqualität verbunden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidity beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.

Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Talazoparib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien – mit einer Verbesserung der Morbidity oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.

In der vorliegenden Bewertung werden die Ergebnisse zum Endpunkt PFS nicht herangezogen. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt daher von den unterschiedlichen Auffassungen innerhalb des G-BA hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unberührt.

#### *Symptomatische skelettbezogene Ereignisse*

Der Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse wurde in der Studie TALAPRO-2 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Symptomatischer Knochenbruch
- Rückenmarkskompression
- Operation am Knochen
- Strahlentherapie am Knochen

Sowohl eine „Operation am Knochen“ als auch eine „Strahlentherapie am Knochen“ waren erst nach einer radiografischen Progression und Konsultation mit dem Sponsor erlaubt und

nicht an eine Symptomatik geknüpft. Dieses Vorgehen führt dazu, dass Unterschiede in diesen beiden Komponenten potenziell durch einen früheren Progress im Kontrollarm bedingt sind, woraufhin eine Strahlentherapie und Operation und somit das Auftreten von Ereignissen in den Endpunkten „Operation am Knochen“ und „Strahlentherapie am Knochen“ erst möglich werden. Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten sind daher nicht interpretierbar, sodass der kombinierte Endpunkt in der vorliegenden Operationalisierung nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Die Einzelkomponenten „symptomatischer Knochenbruch“ und „Rückenmarkskompression“ des kombinierten Endpunkts sind von der Einschränkung nicht betroffen und werden als separate Endpunkte zur Bewertung herangezogen.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### Endpunktübergreifende Beurteilung der Daten zu patientenberichteten Endpunkten (PRO):

Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für die in der Studie TALAPRO-2 anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25 und BPI-SF sowie der visuellen Analogskala des EQ-5D erhobenen Endpunkte in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Analysen zur „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“, „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ und die Mittelwertdifferenzen zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt vor.

Hinsichtlich der dauerhaften Verschlechterung verbleiben jedoch mehrere Unklarheiten. Bezogen auf die Unklarheit, wie mit fehlenden Werten nach dem ersten Auftreten der Verschlechterung (z.B. Abbruch, Tod) umgegangen wurde, ging aus dem Stellungnahmeverfahren hervor, dass diese als dauerhaft verschlechtert gewertet wurden. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat. Weiterhin unterscheiden sich die Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen in Kohorte 1.

Aus den genannten Gründen ist die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung nicht geeignet. Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen über die Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.

#### *Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)*

In der Studie TALAPRO-2 werden Daten zu Schmerzen patientenberichtet über einzelne Items des Brief Pain Inventory - Short form Fragebogens (BPI-SF) erhoben. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde deutlich, dass nicht die „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“, sondern die „Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung“ ausgewertet wurde. Der pharmazeutische Unternehmer hat Auswertungen zur „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ jedoch nicht nachgereicht. Im Ergebnis sind die vorliegenden Ergebnisse zur „Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung“ nicht beurteilbar.

#### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25)*

Die Symptomatik wird in der Studie TALAPRO-2 mittels der Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen über die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zum Responsekriterium 10 Punkte herangezogen.

Bei Erwachsenen mit und ohne HRR-Defizienz liegt ein Nachteil von Talazoparib in der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ vor. Bei dem Symptom „Übelkeit und Erbrechen“ handelt es sich nicht um ein typisches Symptom bei Patienten mit Prostatakarzinom. In den

Symptomskalen „Fatigue“, „Dyspnoe“ und „Appetitverlust“ zeigen sich weiterhin statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid.

Bei Erwachsenen mit HRR-Defizienz zeigen sich Vorteile in den Symptomskalen „Schmerzen“ und „Symptome des Harntraktes“.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitsstatus wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D erhoben. Für die Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte herangezogen.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### Fazit zu den Endpunkten zur Morbidität

Unter Berücksichtigung der für die vorliegende Bewertung herangezogenen Endpunkte zeigen sich negative Effekte sowohl bei Patienten ohne als auch mit HRR-Defizienz in mehreren Symptomskalen des EORTC QLQ-C30. Somit wird für Patienten ohne HRR-Defizienz insgesamt ein Nachteil in der Endpunktkategorie Morbidität festgestellt.

Bei Patienten mit HRR-Defizienz stehen diesen negativen Effekten positive Effekte bei „Schmerzen“ und „Symptomen des Harntraktes“ gegenüber. In der Abwägung lässt sich insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil feststellen.

#### Lebensqualität

##### *EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25*

Die Lebensqualität wird in der Studie TALAPRO-2 mittels der Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen über die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zum Responsekriterium 10 Punkte herangezogen.

Bei Erwachsenen ohne HRR-Defizienz zeigen sich statistisch signifikante Nachteile in den Funktionsskalen „globaler Gesundheitsstatus“, „körperliche Funktion“ und „Rollenfunktion“.

Bei Erwachsenen mit HRR-Defizienz zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil bei der Funktionsskala „körperliche Funktion“.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich für Erwachsene ohne HRR-Defizienz moderate Nachteile von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid gegenüber Enzalutamid. Für Erwachsene mit HRR-Defizienz ergeben sich insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Nebenwirkungen

##### *SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Therapieabbrüche wegen UEs*

In der Metaanalyse zeigen sich bei den SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Therapieabbrüchen wegen UEs statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid.

##### *Spezifische UEs*



Im Detail zeigen sich in der Metaanalyse statistisch signifikante Unterschiede bei den spezifischen UEs „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Anämie“ und „Untersuchungen“ zum Nachteil von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid. Bei Patienten ohne HRR-Defizienz zeigt sich darüber hinaus ein statistisch signifikanter Nachteil bei dem spezifischen UE „Schwindelgefühl“.

Zusammenfassend zeigen sich bei den Nebenwirkungen für Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid Nachteile durch die Zunahme von SUEs, schweren UEs sowie von Therapieabbrüchen wegen UEs in der Metaanalyse. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UEs negative Effekte in der Metaanalyse sowie zusätzliche negative Effekte im Detail bei Erwachsenen ohne HRR-Defizienz von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid gegenüber Enzalutamid.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, kontrollierten Studie TALAPRO-2 vor. In der Studie TALAPRO-2 wurde Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid gegenüber Enzalutamid verglichen. Die Bewertung basiert auf dem FDA-Datenschnitt der Studie TALAPRO-2 vom 28. März 2023.

In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „HRR-Gen-Mutationsstatus“ für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zeigten sich jeweils deutlich unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit vom „HRR-Gen-Mutationsstatus“. Diese Effektmodifikation zum Merkmal „HRR-Gen-Mutationsstatus“ tritt somit konsistent in mehreren für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkten auf. Aufgrund dieser Effektmodifikation wird eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Erwachsene mit HRR-Defizienz und Erwachsene ohne HRR-Defizienz vorgenommen:

#### *a1) Erwachsene ohne HRR-Defizienz*

In der Metaanalyse zeigt sich im Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Betrachtung der Ergebnisse bei Erwachsenen ohne HRR-Defizienz zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Symptomatik liegen Nachteile in den Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“, „Fatigue“, „Dyspnoe“ und „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 vor.

In den Endpunkten Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-VAS) sowie „symptomatischer Knochenbruch“ und „Rückenmarkskompression“ zeigen sich weder positive noch negative Effekte. Die vorgelegten Daten zu den Endpunkten „Stärkster Schmerz“ und „Beeinträchtigung durch Schmerz“ (jeweils erhoben mit dem BPI-SF) sind nicht beurteilbar.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich unter Berücksichtigung der vorliegend herangezogenen Endpunkte insgesamt ein Nachteil von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid gegenüber Enzalutamid.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich unter Betrachtung der negativen Effekte in den Funktionsskalen „globaler Gesundheitsstatus“, „körperliche Funktion“ und

„Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 insgesamt ein Nachteil von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid gegenüber Enzalutamid bei Erwachsenen ohne HRR-Defizienz.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile bei den schweren UEs, schwerwiegenden UEs, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail bei spezifischen UEs.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse lässt sich zum einen für keine Endpunktkategorie auf Basis der Ergebnisse der Studie TALAPRO-2 ein Zusatznutzen für Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid feststellen. Zum anderen zeigen sich Nachteile bei der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und bei den Nebenwirkungen und somit ein insgesamt deutlicher Nachteil für die Behandlung mit Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid. Aufgrund der vorliegenden relevanten Nachteile bei gleichzeitiger Abwesenheit positiver Effekte kann aus den vorliegenden Daten kein Zusatznutzen für Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid gegenüber einer Monotherapie mit Enzalutamid in der Behandlung von Erwachsenen mit unvorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom ohne HRR-Defizienz abgeleitet werden. Der G-BA folgt vielmehr dem Bewertungsergebnis des IQWiG aus der Dossierbewertung A24-22 vom 13. Mai 2024 und stellt gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 6 AM-NutzenV fest, dass für Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid in der Behandlung von Erwachsenen mit unvorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom ohne HRR-Defizienz im Vergleich zur Monotherapie mit Enzalutamid ein geringerer Nutzen vorliegt.

#### *a2) Erwachsene mit HRR-Defizienz*

In der Metaanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Endpunkt Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsgruppen. Für Erwachsene mit HRR-Defizienz zeigt sich bei Betrachtung der Ergebnisse zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Talazoparib, jedoch ohne statistisch signifikanten Interaktionstest im Vergleich zur Subgruppe der Erwachsenen ohne HRR-Defizienz. Vor diesem Hintergrund wird keine separate Ableitung eines Zusatznutzens vorgenommen.

Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -PR25) zeigen sich positive Effekte der Therapie mit Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid in den Symptomskalen „Schmerzen“ und „Symptome des Harntraktes“ sowie ein negativer Effekt in der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“. Darüber hinaus zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Talazoparib in den Symptomskalen „Fatigue“, „Dyspnoe“ und „Appetitverlust“. In den Endpunkten Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS), „symptomatischer Knochenbruch“ und Rückenmarkskompression“ zeigen sich weder positive noch negative Effekte. Die vorgelegten Daten zu den Endpunkten „Stärkster Schmerz“ und zur „Beeinträchtigung durch Schmerz“ (erhoben mittels BPI-SF) sind nicht beurteilbar.

In Bezug auf die Symptomatik stehen somit den positiven Effekten bei „Schmerzen“ und „Symptomen des Harntraktes“ negative Effekte gegenüber, sodass insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil abgeleitet wird.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -PR25) zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile bei den schweren UEs, schwerwiegenden UEs, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail bei spezifischen UEs.

In der Gesamtbetrachtung liegen somit ausschließlich Nachteile bei den Nebenwirkungen vor. In einer Abwägungsentscheidung stellt der G-BA fest, dass für Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung von Erwachsenen mit unvorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit HRR-Defizienz ein Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit Enzalutamid nicht belegt ist.

#### Abgrenzung zur Zulassungsentscheidung

Im Unterschied zu den entsprechenden Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels (vgl. § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV) wird in der vorliegenden Bewertung eine getrennte Bewertung in den Subgruppen der Patienten ohne HRR-Defizienz und der Patienten mit HRR-Defizienz auf Basis von entsprechenden Subgruppenanalysen vorgenommen. Zum anderen wird der Endpunkt progressionsfreies Überleben, welcher maßgeblich für die Entscheidung der Zulassungsbehörde war, vom G-BA in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen (siehe obenstehende Ausführungen zum Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“).

Somit liegt aufgrund der vorliegenden Bewertungsergebnisse kein Widerspruch zu Feststellungen der Zulassungsbehörde vor.

Aus den genannten Gründen lässt sich daher vertretbar ableiten, dass Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid für der Behandlung von Erwachsenen mit unvorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom ohne HRR-Defizienz einen geringeren Nutzen aufweist als Enzalutamid.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, kontrollierten Studie TALAPRO-2.

Es ist unklar, ob für alle Patienten der Studienpopulation eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert war. Diesbezüglich ist insbesondere bei Patienten mit viszeralen Metastasen unklar, ob eine Chemotherapie gegebenenfalls die geeignetere Therapieoption gewesen wäre.

Aufgrund dieser relevanten Unsicherheit wird endpunktübergreifend insgesamt von einer reduzierten Aussagesicherheit ausgegangen wird.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit somit einen „Anhaltspunkt“ für den festgestellten Zusatznutzen ab.

#### 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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Begründung:

Für die Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, legt der pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor.

#### 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Talazoparib:

„Talzena 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.“

In diesem Anwendungsgebiet wurden 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), 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

zu 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.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studie TALAPRO-2 vor. In Teil 2 dieser zweiteiligen randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase III Studie wurden Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben im Verhältnis 1:1 in den Behandlungs- (Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid) sowie den Kontrollarm (Enzalutamid) randomisiert. Die Bewertung basiert auf dem FDA-Datenschnitt der Studie TALAPRO-2 vom 28. März 2023.

Für die Nutzenbewertung wurden die vom IQWiG metaanalytisch zusammengefassten Daten der nicht überlappenden Auswertungs-Kohorten 1 (Patienten ohne HRR-Defizienz) und 2 (Patienten mit HRR-Defizienz) zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Bei mehreren Endpunkten zeigt sich konsistent eine Effektmodifikation durch das Merkmal „HRR-Gen-Mutationsstatus“. Daher wurde eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Erwachsene ohne HRR-Defizienz und Erwachsene mit HRR-Defizienz vorgenommen:

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

a2) Erwachsene mit HRR-Defizienz

zu a1)

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Betrachtung der Ergebnisse bei

Erwachsenen ohne HRR-Defizienz zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen lassen sich unter Berücksichtigung der in der vorliegenden Bewertung herangezogenen Endpunkte für Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid gegenüber Enzalutamid insgesamt ausschließlich Nachteile feststellen. Bei gleichzeitiger Abwesenheit eines positiven Effektes in der Endpunktkategorie Mortalität, lässt sich daher vertretbar ableiten, dass Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid für der Behandlung von Erwachsenen mit unvorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom ohne HRR-Defizienz einen geringeren Nutzen aufweist als eine Monotherapie mit Enzalutamid.

Insbesondere aufgrund der Unsicherheit, inwieweit für alle Patienten in der Studie TALAPRO-2 eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert war resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein „Anhaltspunkt“ für einen Zusatznutzen.

#### zu a2)

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied. Für Erwachsene mit HRR-Defizienz zeigt sich bei Betrachtung der Ergebnisse zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Talazoparib, jedoch ohne statistisch signifikanten Interaktionstest im Vergleich zur Subgruppe der Erwachsenen ohne HRR-Defizienz. Vor diesem Hintergrund wird keine separate Ableitung eines Zusatznutzens vorgenommen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte, sodass insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil in der Morbidität abgeleitet werden kann.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich für Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid gegenüber Enzalutamid Nachteile feststellen.

Somit liegen in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität weder Vor- noch Nachteile vor. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich dagegen Nachteile. In einer Abwägungsentscheidung wird vom G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid gegenüber einer Monotherapie mit Enzalutamid für Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC und mit HRR-Defizienz nicht belegt ist.

#### zu b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst eine patientenindividuelle Auswahl von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid, Olaparib als Monotherapie sowie Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon jeweils entsprechend des Zulassungsstatus und unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des BRCA1/2-Mutationsstatus.

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

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und 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).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben des vorangegangenen Beschlusses zu Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (Beschluss vom 06.07.2023) zugrunde, da die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers unterschätzt sind.

Der maßgebliche Grund liegt darin, dass die Ermittlung der Patientenzahlen durch den pharmazeutischen Unternehmer in der vorliegenden Herleitung auf verschiedenen Quellen beruht. Dabei entsteht eine größere Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der herangezogenen Anteilswerte auf die Ausgangsbasis.

Zudem bestehen Unklarheiten, wie vollzählig Metastasierungen über die ICD-10-GM-Diagnosecodes (C77.-, C78.- C79.-) dokumentiert werden und ob die in der Analyse herangezogenen Zeiträume zur Entwicklung der Kastrationsresistenz ausreichen, um alle Patienten zu berücksichtigen.

## **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 Talzenna (Wirkstoff: Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid) 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](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 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-Steuer (Stand: 15. Juli 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), 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Talazoparib + Enzalutamid + GnRH-Analoga</b>				
Talazoparib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
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>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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
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>				
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
<b>Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga</b>				
Olaparib	kontinuierlich,	365	1	365,0



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
	2 x täglich			
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), 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				
Talazoparib + Enzalutamid + GnRH-Analoga				
Talazoparib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
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>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von				
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				
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,	4	1	4,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
	alle 3 Monate			
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>				
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
<b>Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga</b>				
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,	2	1	2,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
	alle 6 Monate			

#### 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), 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<b>Talazoparib + Enzalutamid + GnRH-Analoga</b>					
Talazoparib	0,5 mg	0,5 mg	2 x 0,25 mg	365,0	730 x 0,25 mg
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365,0	1460 x 40 mg
<b>GnRH-Analoga</b>					
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>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga</b>					
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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<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
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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<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), 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					
Talazoparib + Enzalutamid + GnRH-Analoga					
Talazoparib	0,5 mg	0,5 mg	2 x 0,25 mg	365,0	730 x 0,25 mg
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
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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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
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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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

#### 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 (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Talazoparib 0,25 mg	30 HKP	1 841,63 €	2,00 €	101,88 €	1 737,75 €
Enzalutamid 40 mg	112 FTA	3 123,20 €	2,00 €	0,00 €	3 121,20 €
Buserelin 9,45 mg	2 FER	1 238,90 €	2,00 €	67,97 €	1 168,93 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,88 €	2,00 €	32,14 €	557,74 €
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1 174,45 €	2,00 €	64,40 €	1 108,05 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,78 €	2,00 €	86,93 €	641,85 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 137,88 €	2,00 €	62,37 €	1 073,51 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					



Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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 9,45 mg	2 FER	1 238,90 €	2,00 €	67,97 €	1 168,93 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,88 €	2,00 €	32,14 €	557,74 €
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1 174,45 €	2,00 €	64,40 €	1 108,05 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,78 €	2,00 €	86,93 €	641,85 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 137,88 €	2,00 €	62,37 €	1 073,51 €
Enzalutamid 40 mg	112 FTA	3 123,20 €	2,00 €	0,00 €	3 121,20 €
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 763,36 €	2,00 €	268,74 €	4 492,62 €

Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten; IMP = Implantat; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel

Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 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.

#### **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

<sup>2</sup> Festbetrag

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), 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 Talazoparib (Talzenna); Talzenna 0,1 mg Hartkapseln, Talzenna 0,25 mg, Hartkapseln, Talzenna 1 mg Hartkapseln; Stand: Juli 2024

- 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.

Referenzen:

Fachinformation zu Talazoparib (Talzenna); Talzenna 0,1 mg Hartkapseln, Talzenna 0,25 mg, Hartkapseln, Talzenna 1 mg Hartkapseln; Stand: Juli 2024

### **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 3. Mai 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 2. Februar 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 7. Februar 2024 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 Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Mai 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Juni 2024 statt.

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 6. August 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. August 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	3. Mai 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. Juni 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Juli 2024 30. Juli 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. August 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken