

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

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

Vom 15. August 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	36
4.	Verfahrensablauf	36
5.	Beschluss	38
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	56
B.	Bewertungsverfahren	57
1.	Bewertungsgrundlagen	57
2.	Bewertungsentscheidung	57
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	57
2.2	Nutzenbewertung	57
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	58
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	59
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	64
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	65
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	65
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	67
5.1	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	67
5.2	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	135

5.3	Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH	139
5.4	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	147
5.5	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	151
5.6	Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	156
5.7	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	163
5.8	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	186
5.9	Stellungnahme DGHO, DGU	189
D.	Anlagen	221
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	221
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	234

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 (Talzenna) 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 kastrationsresistenten 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) 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 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Talazoparib 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 (Talzena) gemäß Fachinformation

Talzena wird in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten 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:

- 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

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

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)Lutetiumvipivotidtetraaxetan 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)Lutetiumvipivotidtetraaxetan, 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 Androgendeprivation („abwartendes Vorgehen“) getroffen worden ist. Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT) wird daher im vorliegenden Fall nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.

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

Das vorliegende Anwendungsgebiet stellt zudem auf Patienten ab, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Die Behandlungsfähigkeit für eine Chemotherapie ist keine eindeutig definierte Variable bzw. lässt sich die Indikation für eine Chemotherapie nicht eindeutig definieren. Entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes ist die individuelle therapeutische Entscheidung zum Zeitpunkt der Therapie 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)Lutetiumvipivotidtetraacetat 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)Lutetiumvipivotidtetraacetat 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 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 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, aufweisen 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 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 ≤ 3 , eingeschlossen werden.

In der Studie wurden zudem Patienten mit viszerale 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 viszerale 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 „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "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 Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall potenziell von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Das verlängerte PFS unter Talazoparib war in der Studie TALAPRO-2 nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität 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 Morbidität 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 Morbidität 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 ≥ 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 ≥ 3), Therapieabbrüche wegen UEs

In der Metaanalyse zeigen sich bei den SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 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 viszerale 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 kastrationsresistenten 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) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. August 2024):

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Talazoparib + Enzalutamid + GnRH-Analoga				
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

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

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

- b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), 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
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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,	2	1	2,0

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
	alle 3 Monate			
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0

Verbrauch:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
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
GnRH-Analoga					
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					

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

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

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Abirateronacetat	1000 mg	1000 mg	4 x 250 mg	365,0	1460 x 250 mg
Prednison oder Prednisolon	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Enzalutamid + GnRH-Analoga					
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365,0	1460 x 40 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
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 (Apothekenaufgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abirateronacetat 250 mg	120 TAB	137,75 €	2,00 €	16,00 €	119,75 €
Prednison 10 mg ²	100 TAB	21,23 €	2,00 €	0,00 €	19,23 €
Prednisolon 10 mg ²	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 €

² Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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-Taxe: 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 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 Unternehmern. 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 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 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

5. Beschluss

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

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

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

Vom 15. August 2024

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

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

Talazoparib

Beschluss vom: 15. August 2024
In Kraft getreten am: 15. August 2024
BAnz AT 23.09.2024 B3

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

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

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

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)
oder
- Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)
oder
- Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist)
oder
- Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit BRCA-Mutationen sowie für Patienten ohne BRCA-Mutationen mit symptomatischem Verlauf der Erkrankung)

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

a1) Erwachsene ohne HRR-Defizienz

Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

a2) Erwachsene mit HRR-Defizienz

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

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

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

a1) Erwachsene ohne HRR-Defizienz

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

a2) Erwachsene mit HRR-Defizienz

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie TALAPRO-2 (2-teilig)

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

Talazoparib + Enzalutamid **vs.** Enzalutamid

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

FDA-Datenschnitt vom 28. März 2023

Mortalität

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

Morbidität

Endpunkt	Talazoparib + Enzalutamid		Enzalutamid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben (PFS) nach BCIR²					
Studien-Kohorte 1 (All-Comers)	402	n.e. [27,47; n.e.] 151 (37,6)	403	21,95 [16,62; 25,13] 191 (47,4)	0,63 [0,51; 0,78]; < 0,0001
Studien-Kohorte 2 (HRR-defizient)	200	n.e. [21,88; n.e.] 66 (33,0)	199	13,80 [11,01; 16,69] 104 (52,3)	0,45 [0,33; 0,61]; < 0,0001

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

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

Stärkster Schmerz (BPI-SF Frage 3 – Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung^d)					
ohne HRR-Defizienz	keine geeigneten Daten ^e				
mit HRR-Defizienz	keine geeigneten Daten ^e				
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Frage 9a-g – Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung^f)					
ohne HRR-Defizienz	keine geeigneten Daten ^e				
mit HRR-Defizienz	keine geeigneten Daten ^e				
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^g)					
Fatigue					
ohne HRR-Defizienz	311	1,9 [1,9; 2,8] 239 (76,8)	314	3,7 [2,8; 4,6] 226 (72,0)	1,26 [1,05; 1,52]; 0,012
mit HRR-Defizienz	197	2,8 [1,9; 3,7] 138 (70,1)	197	3,7 [2,3; 4,6] 127 (64,5)	1,10 [0,86; 1,41]; 0,401
Gesamt ^c					1,20 [1,03; 1,39]; 0,016
Übelkeit und Erbrechen					
ohne HRR-Defizienz	311	9,2 [5,6; 16,3] 159 (51,1)	314	34,0 [17,5; n. b.] 122 (8,9)	1,54 [1,22; 1,95]; < 0,001
mit HRR-Defizienz	197	10,6 [7,4; 19,4] 91 (46,2)	197	13,8 [8,3; 27,7] 79 (40,1)	1,11 [0,82; 1,51]; 0,500
Gesamt ^c					1,36 [1,13; 1,64]; 0,001
Schmerzen					
Effektmodifikation durch das Merkmal HRR-Gen-Mutationsstatus					
ohne HRR-Defizienz	311	7,4 [4,7; 9,2] 186 (59,8)	314	9,3 [7,4; 11,7] 179 (57,0)	1,09 [0,89; 1,34]; 0,397
mit HRR-Defizienz	197	9,3 [6,5; 15,6] 108 (54,8)	197	5,6 [3,7; 6,6] 121 (61,4)	0,64 [0,49; 0,83]; < 0,001
Gesamt ^c					0,89 [0,76; 1,05]; 0,166
Interaktion^h					0,002
Dyspnoe					
ohne HRR-Defizienz	311	6,4 [4,9; 9,3] 183 (58,8)	314	16,4 [10,3; 23,0] 151 (48,1)	1,43 [1,16; 1,78]; 0,001
mit HRR-Defizienz	197	8,3 [5,6; 13,8] 99 (50,3)	197	9,2 [5,6; 13,9] 91 (46,2)	1,02 [0,77; 1,36]; 0,883
Gesamt ^c					1,27 [1,07; 1,50]; 0,007

Schlaflosigkeit					
ohne HRR-Defizienz	311	11,1 [8,4; 15,7] 157 (50,5)	314	9,1 [5,6; 15,7] 163 (51,9)	0,91 [0,73; 1,14]; 0,414
mit HRR-Defizienz	197	16,6 [10,2; 24,9] 86 (43,7)	197	10,2 [5,6; 17,4] 91 (46,2)	0,82 [0,61; 1,10]; 0,168
Gesamt ^c					0,88 [0,73; 1,05]; 0,145
Appetitverlust					
ohne HRR-Defizienz	311	5,6 [4,0; 9,2] 187 (60,1)	314	15,7 [11,1; 21,2] 155 (49,4)	1,44 [1,17; 1,78]; < 0,001
mit HRR-Defizienz	197	7,4 [4,7; 11,9] 104 (52,8)	197	11,1 [7,5; 13,8] 96 (48,7)	1,09 [0,82; 1,44]; 0,573
Gesamt ^c					1,30 [1,10; 1,54]; 0,002
Verstopfung					
ohne HRR-Defizienz	311	11,0 [7,3; 15,7] 156 (50,2)	314	18,5 [11,1; 25,0] 139 (44,3)	1,17 [0,93; 1,47]; 0,176
mit HRR-Defizienz	197	15,7 [7,5; 24,0] 89 (45,2)	197	11,1 [7,4; 19,4] 87 (44,2)	0,91 [0,67; 1,22]; 0,512
Gesamt ^c					1,07 [0,89; 1,28]; 0,488
Diarrhö					
ohne HRR-Defizienz	311	34,1 [21,2; n. b.] 116 (37,3)	314	26,1 [21,2; n. b.] 116 (36,9)	0,92 [0,71; 1,19]; 0,520
mit HRR-Defizienz	197	19,3 [14,1; 27,6] 77 (39,1)	197	26,1 [19,4; n. b.] 58 (29,4)	1,23 [0,88; 1,74]; 0,229
Gesamt ^c					1,02 [0,83; 1,26]; 0,830
Symptomatik (EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^e)					
Symptome des Harntraktes					
Effektmodifikation durch das Merkmal HRR-Gen-Mutationsstatus					
ohne HRR-Defizienz	311	24,9 [13,9; 32,3] 136 (43,7)	314	32,2 [19,3; n. b.] 119 (37,9)	1,10 [0,86; 1,40]; 0,455
mit HRR-Defizienz	197	32,3 [23,0; n. b.] 62 (31,5)	197	15,6 [9,5; 21,7] 76 (38,6)	0,58 [0,41; 0,82]; 0,002
Gesamt ^c					0,89 [0,73; 1,09]; 0,252
Interaktion^h					0,003

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Talazoparib + Enzalutamid		Enzalutamid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^k					
globaler Gesundheitsstatus					
Effektmodifikation durch das Merkmal HRR-Gen-Mutationsstatus					
ohne HRR-Defizienz	311	3,7 [2,9; 4,7] 213 (68,5)	314	7,6 [6,4; 9,4] 189 (60,2)	1,32 [1,09; 1,61]; 0,005
mit HRR-Defizienz	197	6,4 [4,6; 8,4] 116 (58,9)	197	6,5 [3,7; 8,3] 111 (56,3)	0,94 [0,72; 1,22]; 0,649
Gesamt ^c					1,17 [1,001; 1,37]; 0,049
Interaktion^h					0,042
körperliche Funktion					
Effektmodifikation durch das Merkmal HRR-Gen-Mutationsstatus					
ohne HRR-Defizienz	311	5,6 [3,7; 7,4] 211 (67,8)	314	8,3 [6,5; 13,7] 184 (58,6)	1,30 [1,07; 1,59]; 0,009
mit HRR-Defizienz	197	8,3 [5,6; 10,3] 108 (54,8)	197	5,6 [4,5; 7,5] 117 (59,4)	0,76 [0,59; 0,99]; 0,043
Gesamt ^c					1,07 [0,91; 1,25]; 0,424
Interaktion^h					0,001
Rollenfunktion					
Effektmodifikation durch das Merkmal HRR-Gen-Mutationsstatus					
ohne HRR-Defizienz	311	5,5 [3,7; 6,5] 218 (70,1)	314	7,4 [5,6; 9,2] 181 (57,6)	1,32 [1,08; 1,60]; 0,006
mit HRR-Defizienz	197	7,4 [4,8; 10,2] 114 (57,9)	197	6,5 [4,5; 9,2] 111 (56,3)	0,88 [0,68; 1,15]; 0,351
Gesamt ^c					1,14 [0,98; 1,34]; 0,100
Interaktion^h					0,015
emotionale Funktion					

ohne HRR-Defizienz	311	17,5 [9,2; 28,6] 143 (46,0)	314	23,1 [17,5; 31,5] 132 (42,0)	1,12 [0,88; 1,42]; 0,360
mit HRR-Defizienz	197	13,6 [8,2; 21,1] 86 (43,7)	197	9,3 [8,2; 15,6] 90 (45,7)	0,82 [0,61; 1,10]; 0,187
Gesamt ^c					0,99 [0,82; 1,19]; 0,912
kognitive Funktion					
ohne HRR-Defizienz	311	4,6 [2,8; 6,5] 208 (66,9)	314	4,6 [3,7; 6,4] 195 (62,1)	1,06 [0,87; 1,29]; 0,551
mit HRR-Defizienz	197	5,7 [3,7; 9,2] 113 (57,4)	197	4,6 [2,8; 6,5] 113 (57,4)	0,85 [0,66; 1,11]; 0,232
Gesamt ^c					0,98 [0,84; 1,14]; 0,781
soziale Funktion					
ohne HRR-Defizienz	311	4,6 [3,7; 6,5] 199 (64,0)	314	8,9 [6,4; 11,7] 180 (57,3)	1,18 [0,96; 1,44]; 0,107
mit HRR-Defizienz	197	6,5 [4,7; 10,6] 110 (55,8)	197	7,4 [5,5; 12,0] 100 (50,8)	1,01 [0,77; 1,33]; 0,912
Gesamt ^c					1,12 [0,95; 1,31]; 0,184
EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^k					
sexuelle Aktivität					
ohne HRR-Defizienz	311	n. e. [26,7; n. b.] 103 (33,1)	314	n. e. 89 (28,3)	1,19 [0,89; 1,58]; 0,237
mit HRR-Defizienz	197	n. e. 52 (26,4)	197	n. e. 43 (21,8)	1,07 [0,71; 1,60]; 0,751
Gesamt ^c					1,15 [0,91; 1,45]; 0,247
Sexualfunktion					
ohne HRR-Defizienz	keine geeigneten Daten ⁱ				
mit HRR-Defizienz	keine geeigneten Daten ⁱ				

Nebenwirkungen

Endpunkt	Talazoparib + Enzalutamid		Enzalutamid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
ohne HRR-Defizienz	314	0,6 [0,5; 0,9] 310 (98,7)	317	1,0 [0,8; 1,2] 301 (95,0)	
mit HRR-Defizienz	198	0,5 [0,5; 0,7] 196 (99,0)	199	0,6 [0,5; 0,8] 194 (97,5)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
ohne HRR-Defizienz	314	35,3 [25,0; n. b.] 133 (42,4)	317	40,5 [40,5; 46,5] 90 (28,4)	1,51 [1,15; 1,97]; 0,002
mit HRR-Defizienz	198	44,4 [33,9; 44,4] 67 (33,8)	199	n. e. [32,7; n. b.] 42 (21,1)	1,39 [0,94; 2,04]; 0,098
Gesamt ^c					1,47 [1,18; 1,83]; < 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
ohne HRR-Defizienz	314	3,7 [3,3; 4,6] 249 (79,3)	317	21,4 [17,6; 29,0] 145 (45,7)	2,40 [1,95; 2,94]; < 0,001
mit HRR-Defizienz	198	4,7 [4,1; 6,6] 137 (69,2)	199	23,7 [17,6; n. b.] 81 (40,7)	2,00 [1,52; 2,64]; < 0,001
Gesamt ^c					2,25 [1,91; 2,65]; < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
ohne HRR-Defizienz	314	n. e. 70 (22,3)	317	n. e. 38 (12,0)	1,78 [1,20; 2,64]; 0,004
mit HRR-Defizienz	198	44,4 [n. b.] 23 (11,6)	199	n. e. 16 (8,0)	1,12 [0,58; 2,13]; 0,740
Gesamt ^c					1,57 [1,12; 2,20]; 0,009
Spezifische unerwünschte Ereignisse					

MDS (PT, UEs)					
ohne HRR-Defizienz	keine geeigneten Daten				
mit HRR-Defizienz	keine geeigneten Daten				
AML (PT, UEs)					
ohne HRR-Defizienz	keine geeigneten Daten				
mit HRR-Defizienz	keine geeigneten Daten				
Schwindelgefühl (PT, UEs)					
Effektmodifikation durch das Merkmal HRR-Gen-Mutationsstatus					
ohne HRR-Defizienz	314	n. e. 44 (14,0)	317	n. e. 15 (4,7)	2,85 [1,59; 5,13]; < 0,001
mit HRR-Defizienz	198	n. e. 20 (10,1)	199	n. e. 16 (8,0)	1,16 [0,60; 2,24]; 0,657
Gesamt ^c					1,92 [1,24; 2,97]; 0,004
Interaktion^h					0,046
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)					
ohne HRR-Defizienz	314	n. e. 25 (8,0)	317	n. e. 10 (3,2)	2,26 [1,09; 4,71]; 0,025
mit HRR-Defizienz	198	n. e. 13 (6,6)	199	n. e. 8 (4,0)	1,30 [0,54; 3,14]; 0,565
Gesamt ^c					1,80 [1,03; 3,16]; 0,040
Anämie (PT, schwere UEs)					
ohne HRR-Defizienz	314	19,3 [9,2; 38,2] 157 (50,0)	317	n. e. 12 (3,8)	16,76 [9,31; 30,15]; < 0,001

mit HRR-Defizienz	198	36,0 [20,3; n. b.] 83 (41,9)	199	n. e. 9 (4,5)	10,27 [5,16; 20,44]; < 0,001
Gesamt ^c					13,63 [8,72; 21,31]; < 0,001
Untersuchungen (SOC, schwere UEs)					
ohne HRR-Defizienz	314	n. e. 97 (30,9)	317	n. e. 22 (6,9)	4,79 [3,01; 7,60]; < 0,001
mit HRR-Defizienz	198	n. e. [35,9; n. b.] 55 (27,8)	199	n. e. 17 (8,5)	3,22 [1,87; 5,56]; < 0,001
Gesamt ^c					4,05 [2,85; 5,77]; < 0,001
<p>^a Cox-Proportional-Hazards-Modell; für Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) unadjustiert, für Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) adjustiert nach Stratifizierungsfaktor vorherige Therapie mit Taxanen oder Therapie mit neuartigen hormonellen Wirkstoffen (ja vs. nein)</p> <p>^b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^c Berechnung des IQWiG mittels einer Metanalyse unter Verwendung eines festen Effekts</p> <p>^d Eine Zunahme des Scores um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10).</p> <p>^e Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde deutlich, dass die Endpunkte „stärkster Schmerz“ und „Beeinträchtigung durch Schmerz“, entgegen den Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, nicht als „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ sondern als „Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung“ operationalisiert wurden; ohne Vorliegen der Angaben zur erstmaligen Verschlechterung sind diese Daten jedoch nicht interpretierbar.</p> <p>^f Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10).</p> <p>^g Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>^h Berechnung des IQWiG mittels des Q-Tests aus einer Metaanalyse unter Verwendung eines festen Effekts</p> <p>ⁱ Für etwa 50 % bzw. 91 % der Patienten lag zu Studienbeginn keine Erhebung zur Inkontinenzhilfe bzw. zur Sexualfunktion vor. Mindestens dieser Anteil an Patienten wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Das Vorgehen des pU stellt nicht sicher, dass die Belastung von Patienten, die erst im Verlauf der Behandlung eine Inkontinenz bzw. Einschränkung der Sexualfunktion entwickeln, erfasst wird.</p> <p>^j Eine Abnahme um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>^k Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; AML = akute myeloische Leukämie; BPI-SF = Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; HRR = Homologe Rekombinationsreparatur; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-PR25 = Quality of Life Questionnaire – Prostate 25; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus</p>					

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

und

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

zusammen ca. 9 400 bis 12 200 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Talzenna (Wirkstoff: Talazoparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. August 2024):

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Talazoparib + Enzalutamid + GnRH-Analoga	
Talazoparib	42 285,25 €
Enzalutamid	40 687,07 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 337,86 €
Gesamt	84 256,02 € - 85 310,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga	
Abirateronacetat	1 456,96 €
Prednison oder Prednisolon	55,85 € - 70,19 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 337,86 €
Gesamt	2 796,51 € - 3 865,01 €
Enzalutamid + GnRH-Analoga	
Enzalutamid	40 687,07 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 337,86 €
Gesamt	41 970,77 € - 43 024,93 €
Olaparib als Monotherapie + GnRH-Analoga	
Olaparib	58 564,51 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 337,86 €
Gesamt	59 848,21 € - 60 902,37 €
Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga	
Olaparib	58 564,51 €
Abirateronacetat	1 456,96 €
Prednison oder Prednisolon	55,85 € - 70,19 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 337,86 €
Gesamt	61 361,02 € - 62 429,52 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Talazoparib + Enzalutamid + GnRH-Analoga	
Talazoparib	42 285,25 €
Enzalutamid	40 687,07 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 337,86 €
Gesamt	84 256,02 € - 85 310,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga	
Abirateronacetat	1 456,96 €
Prednison oder Prednisolon	55,85 € - 70,19 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 337,86 €
Gesamt	2 796,51 € - 3 865,01 €
Enzalutamid + GnRH-Analoga	
Enzalutamid	40 687,07 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 337,86 €
Gesamt	41 970,77 € - 43 024,93 €
Olaparib als Monotherapie + GnRH-Analoga	
Olaparib	58 564,51 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 337,86 €
Gesamt	59 848,21 € - 60 902,37 €
Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga	
Olaparib	58 564,51 €
Abirateronacetat	1 456,96 €
Prednison oder Prednisolon	55,85 € - 70,19 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 337,86 €
Gesamt	61 361,02 € - 62 429,52 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

- a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

- b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

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

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

Berlin, den 15. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 23.09.2024 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 2. Februar 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Talazoparib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Mai 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Talazoparib (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresisten



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Talazoparib
- **Handelsname:** Talzenna
- **Therapeutisches Gebiet:** Prostatakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-02-15-D-1026)

Modul 1

(PDF 464,00 kB)

Modul 2

(PDF 1,92 MB)

Modul 3

(PDF 1,02 MB)

Modul 4

(PDF 59,71 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 7,80 MB)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid:

- 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.

Stand der Information: Februar 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Talazoparib (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresisten 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.05.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 3,69 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 156,50 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2024
 - Mündliche Anhörung: 24.06.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 17.06.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.06.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Talazoparib - 2024-02-15-D-1026*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 24.06.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.06.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.06.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed** ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24. Juni 2024 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Talazoparib**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	05.06.2024
Janssen-Cilag GmbH	29.05.2024
Astellas Pharma GmbH	30.05.2024
MSD Sharp & Dohme GmbH	05.06.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.06.2024
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	05.06.2024
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	05.06.2024
AstraZeneca GmbH	05.06.2024
DGHO, DGU	11.06.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Pfizer Pharma GmbH						
Hr. Dr. Hubbe	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Langhammer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Kullack	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Böhme	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Janssen-Cilag GmbH (Johnson & Johnson)						
Fr. Heymann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Wortmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Astellas Pharma GmbH						
Hr. Dornstauder	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Schröder	ja	ja	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Hr. Dr. Menzler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Fr. Fischer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Fasan	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hr. Prof. Dr. Ludwig	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Dr. Wiedemann	ja	ja	ja	nein	nein	nein
AstraZeneca GmbH						
Fr. Fimm	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Merens	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO, DGU						
Hr. Prof. Dr. Grimm	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	05. Juni 2024
Stellungnahme zu	Talazoparib (Talzenna®)
Stellungnahme von	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Talazoparib wurde erstmals am 20. Juni 2019 als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Breast Cancer (BRCA)1/2-Mutationen in der Keimbahn zugelassen, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen¹. Das aktuelle Verfahren nach § 35a SGB V bezieht sich auf die Zulassungserweiterung vom 05.01.2024 von Talazoparib im Anwendungsgebiet (AWG) „Talzenna® wird in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) angewendet, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist“ [3]. Während dieser Kombinationsbehandlung wird eine Androgendeprivationstherapie (ADT) fortgeführt [3]. Eine kurative Behandlung ist in diesem Stadium nicht verfügbar [4, 5].</p> <p>Das Prostatakarzinom ist die zweithäufigste Todesursache durch Krebs bei Männern und die Prognose ist im Stadium des mCRPC mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 54 % ungünstig [6]. Trotz der bereits erzielten Fortschritte in der Therapie des mCRPC durch die Einführung neuer systemischer Therapien, wie neuartiger Hormontherapien (NHT) [7-11], besteht weiterhin der Bedarf an neuen Therapien, die die Überlebenszeit der Patienten verlängern. Aus diesem Bedarf heraus</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

¹ Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurde in den letzten Jahren eine Kombinationstherapie aus einem Poly(ADP-ribose)-Polymerase-Inhibitor (PARPi) und einer NHT für mehrere Präparate klinisch untersucht.</p> <p>In der aktuellen Konsultationsfassung der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom ist der Wandel hin zur Kombination aus PARPi und NHT sichtbar. Die Leitlinie empfiehlt, die Therapieentscheidung u. a. unter Berücksichtigung des homologe Rekombinationsreparatur (HRR)-Mutationsstatus und der Vortherapie zu treffen. Für asymptomatische oder mild symptomatische mCRPC-Patienten in der Erstlinie, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, werden nun vermehrt die Kombinationstherapien empfohlen. Neben den Kombinationsmöglichkeiten aus Niraparib und Abirateron (mit Prednison/Prednisolon) oder Olaparib und Abirateron (mit Prednison/Prednisolon) wurde auch die Kombination aus Talazoparib und Enzalutamid bereits mit aufgenommen [5].</p> <p>Pfizer sieht auf Basis der aus der Studie TALAPRO-2 verfügbaren Evidenz einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die Gesamtheit der mCRPC-Patienten ohne Vorbehandlung, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist (darunter für die Teilpopulation ohne HRR-Defizienz ebenfalls einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für die Teilpopulation der Patienten mit HRR-Defizienz einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen), und widerspricht dem vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vorgeschlagenen Ausmaß des Zusatznutzens.</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Studie TALAPRO-2, einer multizentrischen, randomisierten, verblindeten und placebokontrollierten Phase-III-Studie, zeigten sich ebenfalls die Vorteile der Kombinationstherapie. Hier führte die Kombination aus Talazoparib und Enzalutamid gegenüber einer Therapie mit Enzalutamid alleine (plus Placebo) zu statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen in verschiedenen Wirksamkeitsendpunkten [12]:</p> <ul style="list-style-type: none">• Patienten der Kohorte 1 (All-Comers, Patienten mit und ohne HRR-Defizienz) zeigten Vorteile für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrates sowie Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Verstopfung (krankheitsspezifische Symptomatik, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 [EORTC QLQ-C30]).• Für Patienten der Kohorte 1 eingeschränkt auf Patienten ohne HRR-Defizienz ergaben sich Vorteile für die Endpunkte PFS und Objektive Ansprechrates.• Für Patienten der Kohorte 2 (Patienten mit HRR-Defizienz) wurden Vorteile für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS, Objektive Ansprechrates, Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis für die Einzelkomponente Strahlentherapie am Knochen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in mehreren Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ)-PR25 (Prostatakarzinom-spezifisches Modul) sowie für die gesund-	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>heitsbezogene Lebensqualität in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Funktionsskalen zur kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 beobachtet.</p> <p>Demnach konnte die Kombinationsbehandlung mit Talazoparib und Enzalutamid bei mCRPC-Patienten im Vergleich zu einer Therapie mit Enzalutamid alleine unabhängig vom Mutationsstatus das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen, die Symptomatik lindern und die Lebensqualität erhalten. Bei Patienten mit HRR-Defizienz zeigten sich diese Vorteile noch deutlicher. Zusätzlich sank in dieser Patientengruppe das Risiko, in einem Zeitraum zu versterben, um 33 % und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verschlechterte sich im Vergleich zur Therapie mit Enzalutamid alleine langsamer.</p> <p>Den genannten Vorteilen steht für die drei Patientengruppen ein Behandlungsunterschied zuungunsten einer Therapie mit Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid in der Nutzendimension Verträglichkeit gegenüber. Dies ist weitestgehend erwartbar, da eine Kombinationstherapie mit einer Monotherapie verglichen wird. Zudem ist in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen, dass unerwünschte Ereignisse (UE) unter Therapie mit Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid insgesamt zwar häufiger auftreten als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), jedoch keinen maßgeblichen Einfluss auf das Krankheitserleben im Rahmen der patientenberichteten Symptomatik und der Lebensqualität haben. Es wurden keine neuen</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sicherheitssignale beobachtet. Die große Mehrheit der therapieassoziierten UE ist durch Therapieunterbrechung, Dosisreduktion und standardmäßig angewendete unterstützende Maßnahmen gut behandelbar.</p> <p>Die Kombination aus Talazoparib und Enzalutamid zeichnet sich zudem dadurch aus, dass sie die NHT Enzalutamid als Kombinationspartner verwendet, anders als Olaparib und Niraparib, die jeweils mit Abirateron kombiniert werden. Dies ist insbesondere für Patienten, die bereits zu einem früheren Zeitpunkt mit der NHT Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) behandelt wurden, von Vorteil, da sie nicht nur einen Wirkstoff mit neuem Wirkmechanismus erhalten, sondern auch die NHT wechseln können.</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme adressiert die PFIZER PHARMA GmbH die Kritikpunkte, die in der Dossierbewertung des IQWiG genannt wurden [1] und legt im Folgenden dar, warum für die Gesamtheit der mCRPC-Patienten ohne Vorbehandlung, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen, darunter für die Teilpopulation ohne HRR-Defizienz ebenfalls ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für die Teilpopulation der Patienten mit HRR-Defizienz ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, beansprucht wird:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Eine Meta-analytische Auswertung der Gesamtpopulation ist aus medizinischer und statistischer Sicht unangemessen.2. Die Operationalisierung der patientenberichteten Endpunkte (PRO) als dauerhafte Verschlechterung ist sachgerecht und der	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunkt bei der Dossierbewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.</p> <ol style="list-style-type: none">3. Verträglichkeit: Die aufgetretenen Nebenwirkungen sind bekannt und gut behandelbar.4. Die Behandlung der Knochenmetastasen ist in der Studie TALAPRO-2 leitliniengerecht umgesetzt.5. Das Kriterium „Patienten, für die eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist“ ist in der Studie TALAPRO-2 hinreichend erfüllt.6. Die durch das IQWiG vorgeschlagenen Patientenzahlen könnten zu einer relevanten Überschätzung der Zielpopulation führen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH


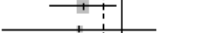
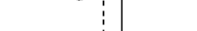


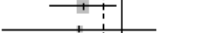
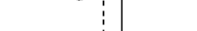


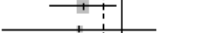
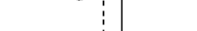

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I. 19	<p>1. Eine Meta-analytische Auswertung der Gesamtpopulation ist aus medizinischer und statistischer Sicht unangemessen.</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>„Teil 2 der Studie TALAPRO-2 umfasst 3 Kohorten. [...]“</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: [...] • Kohorte 2: [...] • Chinesische Extensionskohorte: [...] <p>Die Kohorten der Studie TALAPRO-2 wurden unter identischem statistischen Analyseplan und Studienprotokoll durchgeführt. Somit sind alle 3 Kohorten insgesamt als 1 Studie zu betrachten und die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation (N=1106 Patienten) wären grundsätzlich für die Nutzenbewertung heranzuziehen.“</p> <p><u>Anmerkung der PFIZER PHARMA GmbH:</u></p> <p>Eine formale Meta-Analyse der Kohorten 1 und 2 ist unangemessen. Aus medizinischer und statistischer Sicht erscheint vielmehr eine getrennte Auswertung der Populationen nach HRR-Status sinnvoll:</p> <p>Bis zu einem Drittel der mCRPC-Patienten weisen Defekte im DNA-Reparaturmechanismus auf [13, 14], welcher mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist [15]. Die Leitlinien empfehlen zudem explizit,</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Endpunktübergreifende Betrachtung</i></p> <p>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“.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vor der Einleitung einer systemischen Therapie des mCRPC, standardmäßig eine genetische Testung auf das Vorliegen einer homologen Rekombinationsdefizienz (HRD) vorzunehmen [5, 16]. Darüber hinaus werden die Therapieoptionen für mCRPC-Patienten ebenfalls in Abhängigkeit des Vorliegens einer HRR-Mutation ausgesprochen [5, 16]. Eine getrennte Auswertung der beiden Studienpopulationen ist somit sachgerecht und medizinisch angezeigt.</p> <p><u>Eine formale Meta-Analyse der Kohorten 1 und 2 wird aus folgenden statistischen Gesichtspunkten als unangemessen erachtet:</u></p> <p>Durch die unterschiedlichen Populationen der Kohorten 1 (All-Comers einschließlich HRR-defizient) und Kohorte 2 (HRR-defizient) ist eine Heterogenität der beiden Populationen gegeben. Die Populationen können hinsichtlich ihrer verschiedenen Mutationen nicht als hinreichend ähnlich angesehen werden. Darüber hinaus sind durch eine zusammenfassende Analyse, wie vom IQWiG vorgenommen, die Patienten mit HRR-Defizienz mit 39 % im gepoolten Datensatz (399 von 1.035 Patienten) im Vergleich zu Kohorte 1 mit 21 % (169 von 805 Patienten) überrepräsentiert und die Ergebnisse damit verzerrt.</p>	<p>Effektmodifikation bezüglich des Merkmals „HRR-Gen-Mutationsstatus“ eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit HRR-Defizienz und ohne HRR-Defizienz vorzunehmen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>Um die Daten der chinesischen Extensionskohorte einzuschließen, wurden folgende Meta-Analysen durchgeführt und mit der Stellungnahme eingereicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne HRR-Mutation: Kohorte 1 (N = 636) und chinesische Extensionskohorte (N = 61) • Patienten mit HRR-Mutation: Kohorte 2 (N = 399) und chinesische Extensionskohorte (N = 10) <p>Im Vergleich zu dem im Nutzendossier abgeleiteten Zusatznutzen ergeben sich dadurch für die Patienten ohne HRR-Mutation keine Änderungen bezüglich der Aussagen auf Endpunktebene.</p> <p>Für Patienten mit HRR-Mutation werden die Ergebnisse der Kohorte 2 aus dem Nutzendossier durch den Einschluss der chinesischen Extensionskohorte bestätigt, hinzu kommt ein statistisch signifikanter Vorteil von Talazoparib + Enzalutamid in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der kognitiven Funktion (Abbildung 1).</p> <div data-bbox="360 1166 1099 1342" style="text-align: center;"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>Hazard Ratio</th> <th>HR</th> <th>95%-KI</th> <th>Gewicht</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kohorte 2 [HRR deficient]</td> <td></td> <td>0,71</td> <td>[0,51; 1,00]</td> <td>97,2%</td> </tr> <tr> <td>China Extension [HRR deficient]</td> <td></td> <td>0,76</td> <td>[0,10; 5,51]</td> <td>2,8%</td> </tr> <tr> <td>Modell mit festen Effekten</td> <td></td> <td>0,71</td> <td>[0,51; 0,99]</td> <td>100,0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogenität: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0,95$</p> </div>	Population	Hazard Ratio	HR	95%-KI	Gewicht	Kohorte 2 [HRR deficient]		0,71	[0,51; 1,00]	97,2%	China Extension [HRR deficient]		0,76	[0,10; 5,51]	2,8%	Modell mit festen Effekten		0,71	[0,51; 0,99]	100,0%	
Population	Hazard Ratio	HR	95%-KI	Gewicht																		
Kohorte 2 [HRR deficient]		0,71	[0,51; 1,00]	97,2%																		
China Extension [HRR deficient]		0,76	[0,10; 5,51]	2,8%																		
Modell mit festen Effekten		0,71	[0,51; 0,99]	100,0%																		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Abbildung 1: Forest-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der kognitiven Funktion nach EORTC QLQ-C30 ≥ 10 Punkte (Meta-Analyse aus Studie TALAPRO-2 Kohorte 2 [HRR-defizient] und chinesische Extensionskohorte [HRR-defizient])</i></p> <p>Eine vollständige Darstellung der Meta-Analyse der Patienten ohne HRR-Mutation (Kohorte 1 und chinesische Extensionskohorte), sowie der Meta-Analyse der Patienten mit HRR-Mutation (Kohorte 2 und chinesische Extensionskohorte) findet sich im Anhang am Ende dieses Dokuments.</p> <p>Da das IQWiG die gesamte Studienpopulation als nutzenbewertungsrelevant ansieht, wurde ergänzend eine Meta-Analyse aus allen drei Kohorten durchgeführt und mit der Stellungnahme eingereicht.</p> <p>Die drei Kohorten sind wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: Patienten ohne HRR-Mutation (N = 636) • Kohorte 2: Patienten mit HRR-Mutation (N = 399) • Chinesische Extensionskohorte: (N = 71) <p>Für das Gesamtüberleben ergibt sich auch in dieser Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 0,82 [0,67; 0,99], p =0,04). (Abbildung 2).</p>	

	<p style="text-align: center;">Overall Survival (Months)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Population</th> <th style="text-align: center;">Hazard Ratio</th> <th style="text-align: center;">HR</th> <th style="text-align: center;">95%-KI</th> <th style="text-align: center;">Gewicht</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kohorte 1 [HRR non-deficient]</td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">0,93</td> <td style="text-align: center;">[0,73; 1,18]</td> <td style="text-align: center;">62,1%</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 2 [HRR deficient]</td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">0,67</td> <td style="text-align: center;">[0,47; 0,93]</td> <td style="text-align: center;">32,0%</td> </tr> <tr> <td>China Extension</td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">0,64</td> <td style="text-align: center;">[0,29; 1,41]</td> <td style="text-align: center;">5,9%</td> </tr> <tr> <td>Modell mit festen Effekten</td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">0,82</td> <td style="text-align: center;">[0,67; 0,99]</td> <td style="text-align: center;">100,0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogenität: $I^2 = 28\%$, $\tau^2 = 0,0231$, $p = 0,25$ Test für den Gesamteffekt: $p = 0,04$</p> <p>Abbildung 2: Plot für Gesamtüberleben (Meta-Analyse aus Studie TALAPRO-2 Kohorte 1 [ohne HRR-Defizienz] und Kohorte 2 [HRR-defizient] und chinesische Extensionskohorte)</p> <p>Die vollständigen Analysen zum Datenschnitt vom 15.11.2023 sind im „Anhang-2_Ergebnisse_Zusatzanalysen_STN.pdf“ zu finden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Ableitung des Zusatznutzens sollte getrennt nach HRR-Mutationstatus erfolgen. Daraus ergibt sich, für die Kohorte 1 ohne HRR-Defizienz ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für die Kohorte 2 (HRR-defizient) ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Für die Gesamtpopulation zeigt sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Talazoparib + Enzalutamid. Somit ist im Falle einer Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Gesamtpopulation ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen abzuleiten.</p>	Population	Hazard Ratio	HR	95%-KI	Gewicht	Kohorte 1 [HRR non-deficient]		0,93	[0,73; 1,18]	62,1%	Kohorte 2 [HRR deficient]		0,67	[0,47; 0,93]	32,0%	China Extension		0,64	[0,29; 1,41]	5,9%	Modell mit festen Effekten		0,82	[0,67; 0,99]	100,0%	
Population	Hazard Ratio	HR	95%-KI	Gewicht																							
Kohorte 1 [HRR non-deficient]		0,93	[0,73; 1,18]	62,1%																							
Kohorte 2 [HRR deficient]		0,67	[0,47; 0,93]	32,0%																							
China Extension		0,64	[0,29; 1,41]	5,9%																							
Modell mit festen Effekten		0,82	[0,67; 0,99]	100,0%																							
S. I.22, I.49, I.59 bis	<p>2. Die Operationalisierung der patientenberichteten Endpunkte (PRO) als dauerhafte Verschlechterung ist sachgerecht und der Endpunkt bei der Dossierbewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.</p>	<p><u>Endpunktübergreifende Beurteilung der Daten zu patientenberichteten Endpunkten (PRO):</u></p> <p>Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für die in der Studie TALAPRO-2 anhand der</p>																									

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.62	<p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>„Für die Endpunkte Schmerz (BPI-SF Item 3 und BPI-SF Item 9a–g), Symptomatik (erhoben über den EORTC QLQC30 und den EORTC QLQ-PR25), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-PR25) trägt zudem ein im Studienverlauf stark sinkender, zwischen den Therapiearmen differenzieller Rücklauf von Fragebogen zum hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse bei. [...]</p> <p>Die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollten zwar über den gesamten Studienzeitraum erhoben werden, die Beobachtungszeiten sind aber auch hier verkürzt [...]. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden. [...]</p> <p>Endpunkte zu Schmerz (BPI-SF) [...]</p> <p>Des Weiteren unterscheiden sich die Beobachtungszeiten für Kohorte 1 deutlich zwischen den Behandlungsarmen [...]. Die Operationalisierung der vom pU als dauerhaft bezeichneten Verschlechterung wird daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. [...]</p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) [...]</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)</i></p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch für diesen Endpunkt stellt der pU für die Responderanalysen die Operationalisierungen Zeit bis zur ersten Verschlechterung und Zeit bis zur vom pU als dauerhaft bezeichneten Verschlechterung dar. Weder in den Studienunterlagen noch in Modul 4 A ist beschrieben, wie die vom pU als dauerhaft bezeichnete Verschlechterung definiert ist. Zudem ist auch für diesen Endpunkt unklar, wie bei der vom pU als dauerhaft bezeichneten Verschlechterung mit fehlenden Werten (z. B. durch Abbruch, Tod) nach dem 1. Auftreten einer Verschlechterung umgegangen wurde und wie viele Patienten gegebenenfalls davon betroffen sind. Des Weiteren unterscheiden sich die Beobachtungszeiten für diesen Endpunkt in Kohorte 1 deutlich zwischen den Behandlungsarmen [...]. Daher wird für die Nutzenbewertung analog zum Vorgehen beim BPI-SF die Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen. [...]</p> <p>Symptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25) [...]</p> <p>Der pU legt auch für diese Endpunkte für die Responderanalysen die Operationalisierung Zeit bis zur ersten Verschlechterung und Zeit bis zur vom pU als dauerhaft bezeichneten Verschlechterung vor. Für diese Endpunkte ist folgende Definition in Modul 4 A für die vom pU als dauerhaft bezeichnete Verschlechterung angegeben: eine Verschlechterung um = 10 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn und keine nachfolgende Beurteilung unterhalb dieser Grenze. Wie bereits für die vorherigen Endpunkte beschrieben ist auch hier unklar, wie mit fehlenden Werten (z. B.</p>	<p>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.</p> <p><i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25)</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Bei Erwachsenen mit HRR-Defizienz zeigen sich Vorteile in den Symptomskalen „Schmerzen“ und „Symptome des Harntraktes“.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durch Abbruch, Tod) nach dem 1. Auftreten einer Verschlechterung umgegangen wurde und wie viele Patienten davon betroffen sind. Zudem unterscheiden sich die Beobachtungszeiten für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-PR25 für Kohorte 1 deutlich zwischen den Behandlungsarmen [...]. Daher wird auch für diese Endpunkte für die Nutzenbewertung jeweils die Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.“</p> <p><u>Anmerkung der PFIZER PHARMA GmbH:</u></p> <p>In Rahmen von anderen Nutzenbewertungen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) wurde in der Vergangenheit immer wieder kritisiert, dass Fragebögen wie der BPI-SF, EQ 5D 5L, EORTC QLQ-C30 oder EORTC QLQ-PR nicht über eine Progression hinaus erhoben wurden und die Endpunkterhebung in der Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben nicht geplant war (siehe beispielsweise [17-19]). In der Studie TALAPRO-2 wurde dieser Kritik nachgekommen. Die oben genannten Fragebögen wurden gemäß Studienprotokoll dabei zu Baseline (Woche 1) und anschließend alle 4 Wochen bis Woche 53 oder bis zur Progression, abhängig davon, welcher Zeitpunkt früher eintrat, erhoben. Nach Woche 53 erfolgte die Erhebung alle 8 Wochen oder bis zur Progression, abhängig davon, welcher Zeitpunkt früher eintrat. Nach einer Progression erfolgte die Erhebung alle 12 Wochen bis Studienende [20]. Betrachtet man die medianen Beobachtungsdauern in der Nachbeobachtungszeit der oben genannten Fragebögen, wird deutlich, dass diese in Kohorte 1 im Vergleich zum PFS um mindestens 3,7 Monate bzw.</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<p>6,2 Monate länger waren im Talazoparib + Enzalutamid bzw. Placebo + Enzalutamid Behandlungsarm. Für Kohorte 2 betragen die Beobachtungsdauern in der Nachbeobachtungszeit im Vergleich zum PFS mindestens 3,7 Monate für Talazoparib + Enzalutamid und mindestens 4,7 Monate für Placebo + Enzalutamid. Ausnahme bildeten in beiden Kohorten und Behandlungsarmen die Beobachtungsdauern zur Inkontinenzhilfe und Sexualfunktion.</p> <p>Tabelle 1: Beobachtungsdauern in der Nachbeobachtungszeit — RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2 Kohorte 1 [All-Comers])</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Talazoparib + Enzalutamid</th> <th>Placebo + Enzalutamid</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Maßgebliche Analyse</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (Monate)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>27,29 (11,33)</td> <td>25,97 (11,57)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min-Max)</td> <td>30,77 (0,03-48,79)</td> <td>30,36 (0,07-48,76)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Progressionsfreies Überleben nach BICR (Monate)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>19,74 (10,12)</td> <td>14,41 (10,21)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min-Max)</td> <td>19,35 (0,03-41,46)</td> <td>11,27 (0,03-41,40)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Schmerzen in den letzten 24 Stunden am schlimmsten (BPI-SF Frage 3) (Monate)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>23,20 (12,65)</td> <td>19,97 (12,51)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min-Max)</td> <td>26,09 (0,62-48,79)</td> <td>19,29 (0,07-48,76)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Funktionsstörungsindex (BPI-SF Interferenz-Index) (Monate)</td> </tr> </tbody> </table>		Talazoparib + Enzalutamid	Placebo + Enzalutamid	Maßgebliche Analyse			Gesamtüberleben (Monate)			MW (SD)	27,29 (11,33)	25,97 (11,57)	Median (Min-Max)	30,77 (0,03-48,79)	30,36 (0,07-48,76)	Progressionsfreies Überleben nach BICR (Monate)			MW (SD)	19,74 (10,12)	14,41 (10,21)	Median (Min-Max)	19,35 (0,03-41,46)	11,27 (0,03-41,40)	Schmerzen in den letzten 24 Stunden am schlimmsten (BPI-SF Frage 3) (Monate)			MW (SD)	23,20 (12,65)	19,97 (12,51)	Median (Min-Max)	26,09 (0,62-48,79)	19,29 (0,07-48,76)	Funktionsstörungsindex (BPI-SF Interferenz-Index) (Monate)			
	Talazoparib + Enzalutamid	Placebo + Enzalutamid																																				
Maßgebliche Analyse																																						
Gesamtüberleben (Monate)																																						
MW (SD)	27,29 (11,33)	25,97 (11,57)																																				
Median (Min-Max)	30,77 (0,03-48,79)	30,36 (0,07-48,76)																																				
Progressionsfreies Überleben nach BICR (Monate)																																						
MW (SD)	19,74 (10,12)	14,41 (10,21)																																				
Median (Min-Max)	19,35 (0,03-41,46)	11,27 (0,03-41,40)																																				
Schmerzen in den letzten 24 Stunden am schlimmsten (BPI-SF Frage 3) (Monate)																																						
MW (SD)	23,20 (12,65)	19,97 (12,51)																																				
Median (Min-Max)	26,09 (0,62-48,79)	19,29 (0,07-48,76)																																				
Funktionsstörungsindex (BPI-SF Interferenz-Index) (Monate)																																						

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																						
	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>22,13 (12,82)</td> <td>18,99 (12,43)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min-Max)</td> <td>23,05 (0,03-48,79)</td> <td>17,51 (0,03-45,08)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">EQ-5D-5L VAS (Monate)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>22,19 (12,77)</td> <td>18,86 (12,55)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min-Max)</td> <td>23,06 (0,03-48,79)</td> <td>17,48 (0,03-45,08)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Krankheitsspezifische Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (Monate)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>22,09 (12,82)</td> <td>18,83 (12,53)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min-Max)</td> <td>23,05 (0,03-48,79)</td> <td>17,48 (0,03-45,08)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Krankheitsspezifische Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 (Monate)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>22,06 (12,83)</td> <td>18,82 (12,54)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min-Max)</td> <td>23,05 (0,03-48,79)</td> <td>17,48 (0,03-45,08)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Inkontinenzhilfe (Monate)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>19,17 (12,78)</td> <td>16,66 (12,27)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min-Max)</td> <td>19,12 (0,03-48,79)</td> <td>14,05 (0,03-45,08)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (Monate)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>22,09 (12,82)</td> <td>18,83 (12,53)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min-Max)</td> <td>23,05 (0,03-48,79)</td> <td>17,48 (0,03-45,08)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Sexuelle Aktivität gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 (Monate)</td> </tr> </tbody> </table>	MW (SD)	22,13 (12,82)	18,99 (12,43)	Median (Min-Max)	23,05 (0,03-48,79)	17,51 (0,03-45,08)	EQ-5D-5L VAS (Monate)			MW (SD)	22,19 (12,77)	18,86 (12,55)	Median (Min-Max)	23,06 (0,03-48,79)	17,48 (0,03-45,08)	Krankheitsspezifische Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (Monate)			MW (SD)	22,09 (12,82)	18,83 (12,53)	Median (Min-Max)	23,05 (0,03-48,79)	17,48 (0,03-45,08)	Krankheitsspezifische Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 (Monate)			MW (SD)	22,06 (12,83)	18,82 (12,54)	Median (Min-Max)	23,05 (0,03-48,79)	17,48 (0,03-45,08)	Inkontinenzhilfe (Monate)			MW (SD)	19,17 (12,78)	16,66 (12,27)	Median (Min-Max)	19,12 (0,03-48,79)	14,05 (0,03-45,08)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (Monate)			MW (SD)	22,09 (12,82)	18,83 (12,53)	Median (Min-Max)	23,05 (0,03-48,79)	17,48 (0,03-45,08)	Sexuelle Aktivität gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 (Monate)			
MW (SD)	22,13 (12,82)	18,99 (12,43)																																																						
Median (Min-Max)	23,05 (0,03-48,79)	17,51 (0,03-45,08)																																																						
EQ-5D-5L VAS (Monate)																																																								
MW (SD)	22,19 (12,77)	18,86 (12,55)																																																						
Median (Min-Max)	23,06 (0,03-48,79)	17,48 (0,03-45,08)																																																						
Krankheitsspezifische Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (Monate)																																																								
MW (SD)	22,09 (12,82)	18,83 (12,53)																																																						
Median (Min-Max)	23,05 (0,03-48,79)	17,48 (0,03-45,08)																																																						
Krankheitsspezifische Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 (Monate)																																																								
MW (SD)	22,06 (12,83)	18,82 (12,54)																																																						
Median (Min-Max)	23,05 (0,03-48,79)	17,48 (0,03-45,08)																																																						
Inkontinenzhilfe (Monate)																																																								
MW (SD)	19,17 (12,78)	16,66 (12,27)																																																						
Median (Min-Max)	19,12 (0,03-48,79)	14,05 (0,03-45,08)																																																						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (Monate)																																																								
MW (SD)	22,09 (12,82)	18,83 (12,53)																																																						
Median (Min-Max)	23,05 (0,03-48,79)	17,48 (0,03-45,08)																																																						
Sexuelle Aktivität gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 (Monate)																																																								

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																
	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>22,06 (12,83)</td> <td>18,82 (12,54)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min-Max)</td> <td>23,05 (0,03-48,79)</td> <td>17,48 (0,03-45,08)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Sexualfunktion gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 (Monate)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>15,08 (11,14)</td> <td>11,36 (10,55)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min-Max)</td> <td>13,86 (0,03-37,78)</td> <td>8,31 (0,03-39,59)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 2: Beobachtungsdauern in der Nachbeobachtungszeit – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2 Kohorte 1 [HRR-defizient])</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Talazoparib + Enzalutamid</th> <th>Placebo + Enzalutamid</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Maßgebliche Analyse</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (Monate)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>22,86 (9,64)</td> <td>20,67 (9,63)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min-Max)</td> <td>22,44 (0,07-44,71)</td> <td>19,81 (1,35-41,59)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Progressionsfreies Überleben nach BICR (Monate)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>14,73 (8,76)</td> <td>10,92 (8,03)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min-Max)</td> <td>13,73 (0,03-38,60)</td> <td>8,94 (0,03-33,35)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Schmerzen in den letzten 24 Stunden am schlimmsten (BPI-SF Frage 3) (Monate)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>19,20 (10,63)</td> <td>15,73 (9,90)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min-Max)</td> <td>17,51 (1,87-44,65)</td> <td>14,72 (0,66-41,40)</td> </tr> </tbody> </table>	MW (SD)	22,06 (12,83)	18,82 (12,54)	Median (Min-Max)	23,05 (0,03-48,79)	17,48 (0,03-45,08)	Sexualfunktion gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 (Monate)			MW (SD)	15,08 (11,14)	11,36 (10,55)	Median (Min-Max)	13,86 (0,03-37,78)	8,31 (0,03-39,59)		Talazoparib + Enzalutamid	Placebo + Enzalutamid	Maßgebliche Analyse			Gesamtüberleben (Monate)			MW (SD)	22,86 (9,64)	20,67 (9,63)	Median (Min-Max)	22,44 (0,07-44,71)	19,81 (1,35-41,59)	Progressionsfreies Überleben nach BICR (Monate)			MW (SD)	14,73 (8,76)	10,92 (8,03)	Median (Min-Max)	13,73 (0,03-38,60)	8,94 (0,03-33,35)	Schmerzen in den letzten 24 Stunden am schlimmsten (BPI-SF Frage 3) (Monate)			MW (SD)	19,20 (10,63)	15,73 (9,90)	Median (Min-Max)	17,51 (1,87-44,65)	14,72 (0,66-41,40)	
MW (SD)	22,06 (12,83)	18,82 (12,54)																																																
Median (Min-Max)	23,05 (0,03-48,79)	17,48 (0,03-45,08)																																																
Sexualfunktion gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 (Monate)																																																		
MW (SD)	15,08 (11,14)	11,36 (10,55)																																																
Median (Min-Max)	13,86 (0,03-37,78)	8,31 (0,03-39,59)																																																
	Talazoparib + Enzalutamid	Placebo + Enzalutamid																																																
Maßgebliche Analyse																																																		
Gesamtüberleben (Monate)																																																		
MW (SD)	22,86 (9,64)	20,67 (9,63)																																																
Median (Min-Max)	22,44 (0,07-44,71)	19,81 (1,35-41,59)																																																
Progressionsfreies Überleben nach BICR (Monate)																																																		
MW (SD)	14,73 (8,76)	10,92 (8,03)																																																
Median (Min-Max)	13,73 (0,03-38,60)	8,94 (0,03-33,35)																																																
Schmerzen in den letzten 24 Stunden am schlimmsten (BPI-SF Frage 3) (Monate)																																																		
MW (SD)	19,20 (10,63)	15,73 (9,90)																																																
Median (Min-Max)	17,51 (1,87-44,65)	14,72 (0,66-41,40)																																																

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="331 440 1133 475">Funktionsstörungsindex (BPI-SF Interferenz-Index) (Monate)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 480 584 515">MW (SD)</td> <td data-bbox="584 480 869 515">18,04 (10,89)</td> <td data-bbox="869 480 1133 515">14,61 (9,92)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 520 584 555">Median (Min-Max)</td> <td data-bbox="584 520 869 555">15,82 (0,03-44,65)</td> <td data-bbox="869 520 1133 555">13,77 (0,03-41,40)</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="331 560 1133 595">EQ-5D-5L VAS (Monate)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="331 600 584 635">MW (SD)</td> <td data-bbox="584 600 869 635">18,12 (10,92)</td> <td data-bbox="869 600 1133 635">14,43 (9,96)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 639 584 675">Median (Min-Max)</td> <td data-bbox="584 639 869 675">16,21 (0,00-44,65)</td> <td data-bbox="869 639 1133 675">13,67 (0,03-41,40)</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="331 679 1133 715">Krankheitsspezifische Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (Monate)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="331 719 584 754">MW (SD)</td> <td data-bbox="584 719 869 754">18,08 (10,90)</td> <td data-bbox="869 719 1133 754">14,40 (9,95)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 759 584 794">Median (Min-Max)</td> <td data-bbox="584 759 869 794">16,21 (0,00-44,65)</td> <td data-bbox="869 759 1133 794">13,63 (0,03-41,40)</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="331 799 1133 834">Krankheitsspezifische Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 (Monate)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="331 839 584 874">MW (SD)</td> <td data-bbox="584 839 869 874">18,01 (10,92)</td> <td data-bbox="869 839 1133 874">14,40 (9,95)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 879 584 914">Median (Min-Max)</td> <td data-bbox="584 879 869 914">15,75 (0,00-44,65)</td> <td data-bbox="869 879 1133 914">13,63 (0,03-41,40)</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="331 919 1133 954">Inkontinenzhilfe (Monate)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="331 959 584 994">MW (SD)</td> <td data-bbox="584 959 869 994">15,66 (10,93)</td> <td data-bbox="869 959 1133 994">12,57 (9,54)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 999 584 1034">Median (Min-Max)</td> <td data-bbox="584 999 869 1034">13,80 (0,03-43,27)</td> <td data-bbox="869 999 1133 1034">10,56 (0,03-37,78)</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="331 1038 1133 1074">Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (Monate)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1078 584 1114">MW (SD)</td> <td data-bbox="584 1078 869 1114">18,08 (10,90)</td> <td data-bbox="869 1078 1133 1114">14,40 (9,95)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1118 584 1153">Median (Min-Max)</td> <td data-bbox="584 1118 869 1153">16,21 (0,00-44,65)</td> <td data-bbox="869 1118 1133 1153">13,63 (0,03-41,40)</td> </tr> </tbody> </table>	Funktionsstörungsindex (BPI-SF Interferenz-Index) (Monate)			MW (SD)	18,04 (10,89)	14,61 (9,92)	Median (Min-Max)	15,82 (0,03-44,65)	13,77 (0,03-41,40)	EQ-5D-5L VAS (Monate)			MW (SD)	18,12 (10,92)	14,43 (9,96)	Median (Min-Max)	16,21 (0,00-44,65)	13,67 (0,03-41,40)	Krankheitsspezifische Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (Monate)			MW (SD)	18,08 (10,90)	14,40 (9,95)	Median (Min-Max)	16,21 (0,00-44,65)	13,63 (0,03-41,40)	Krankheitsspezifische Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 (Monate)			MW (SD)	18,01 (10,92)	14,40 (9,95)	Median (Min-Max)	15,75 (0,00-44,65)	13,63 (0,03-41,40)	Inkontinenzhilfe (Monate)			MW (SD)	15,66 (10,93)	12,57 (9,54)	Median (Min-Max)	13,80 (0,03-43,27)	10,56 (0,03-37,78)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (Monate)			MW (SD)	18,08 (10,90)	14,40 (9,95)	Median (Min-Max)	16,21 (0,00-44,65)	13,63 (0,03-41,40)	
Funktionsstörungsindex (BPI-SF Interferenz-Index) (Monate)																																																								
MW (SD)	18,04 (10,89)	14,61 (9,92)																																																						
Median (Min-Max)	15,82 (0,03-44,65)	13,77 (0,03-41,40)																																																						
EQ-5D-5L VAS (Monate)																																																								
MW (SD)	18,12 (10,92)	14,43 (9,96)																																																						
Median (Min-Max)	16,21 (0,00-44,65)	13,67 (0,03-41,40)																																																						
Krankheitsspezifische Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (Monate)																																																								
MW (SD)	18,08 (10,90)	14,40 (9,95)																																																						
Median (Min-Max)	16,21 (0,00-44,65)	13,63 (0,03-41,40)																																																						
Krankheitsspezifische Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 (Monate)																																																								
MW (SD)	18,01 (10,92)	14,40 (9,95)																																																						
Median (Min-Max)	15,75 (0,00-44,65)	13,63 (0,03-41,40)																																																						
Inkontinenzhilfe (Monate)																																																								
MW (SD)	15,66 (10,93)	12,57 (9,54)																																																						
Median (Min-Max)	13,80 (0,03-43,27)	10,56 (0,03-37,78)																																																						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (Monate)																																																								
MW (SD)	18,08 (10,90)	14,40 (9,95)																																																						
Median (Min-Max)	16,21 (0,00-44,65)	13,63 (0,03-41,40)																																																						

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="3" style="background-color: #e0e0e0;">Sexuelle Aktivität gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 (Monate)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>18,01 (10,92)</td> <td>14,40 (9,95)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min-Max)</td> <td>15,75 (0,00-44,65)</td> <td>13,63 (0,03-41,40)</td> </tr> <tr> <th colspan="3" style="background-color: #e0e0e0;">Sexualfunktion gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 (Monate)</th> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>11,54 (9,86)</td> <td>9,26 (8,04)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min-Max)</td> <td>11,09 (0,03-35,88)</td> <td>8,31 (0,03-37,78)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bei den durchgeführten Responderanalysen lag der prozentuale Anteil der Patienten mit einem Progress nach Blinded Independent Central Review (BICR) für Kohorte 1 unter Talazoparib + Enzalutamid bei 41,3 % und für den Placebo + Enzalutamid-Behandlungsarm bei 50,1 %. Der prozentuale Anteil von Patienten mit mindestens einer weiteren PRO-Erhebung nach Progress, lag je nach Endpunkt im Talazoparib + Enzalutamid-Behandlungsarm zwischen 69,9 % und 67,5 % und im Placebo + Enzalutamid-Behandlungsarm zwischen 74,3 % und 73,3 %. Der prozentuale Anteil von Patienten mit mindestens zwei weiteren PRO-Erhebungen nach Progress lag, je nach Endpunkt, im Talazoparib + Enzalutamid-Behandlungsarm immer noch zwischen 58,4 % und 56,6 % und im Placebo + Enzalutamid-Behandlungsarm zwischen 61,9 % bzw. 60,4 %. In der Kohorte 2 lag der prozentuale Anteil der Patienten mit einem Progress nach BICR unter Talazoparib + Enzalutamid bei 37,0 % und für den Placebo + Enzalutamid-Behandlungsarm bei 55,3 %. Der</p>	Sexuelle Aktivität gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 (Monate)			MW (SD)	18,01 (10,92)	14,40 (9,95)	Median (Min-Max)	15,75 (0,00-44,65)	13,63 (0,03-41,40)	Sexualfunktion gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 (Monate)			MW (SD)	11,54 (9,86)	9,26 (8,04)	Median (Min-Max)	11,09 (0,03-35,88)	8,31 (0,03-37,78)	
Sexuelle Aktivität gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 (Monate)																				
MW (SD)	18,01 (10,92)	14,40 (9,95)																		
Median (Min-Max)	15,75 (0,00-44,65)	13,63 (0,03-41,40)																		
Sexualfunktion gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 (Monate)																				
MW (SD)	11,54 (9,86)	9,26 (8,04)																		
Median (Min-Max)	11,09 (0,03-35,88)	8,31 (0,03-37,78)																		

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>prozentuale Anteil von Patienten mit mindestens einer weiteren PRO-Erhebung nach Progress, lag je nach Endpunkt im Talazoparib + Enzalutamid-Behandlungsarm zwischen 62,2 % und 58,1 % und im Placebo + Enzalutamid-Behandlungsarm zwischen 78,1 %. Der prozentuale Anteil von Patienten mit mindestens zwei weiteren PRO-Erhebungen nach Progress lag je nach Endpunkt im Talazoparib + Enzalutamid-Behandlungsarm immer noch zwischen 48,6 % und 44,6 % und im Placebo + Enzalutamid-Behandlungsarm noch zwischen 68,2 % bzw. 65,5 %. Insgesamt lässt sich beobachten, dass nicht nur die Beobachtungszeiten der Fragebögen über die des PFS hinaus gehen, sondern in diesen Zeiträumen auch, wie im Protokoll vorgesehen [20], Daten erhoben wurden. Die vollständigen Analysen, wie viele Patienten mindestens eine oder mindestens zwei Erhebungen nach einem Progress hatten, zum Datenschnitt vom 28.03.2023 sind im „Anhang-2_Ergebnisse_Zusatzanalysen_STN.pdf“ zu finden.</p> <p>Sowohl für die Morbidität, als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat die PFIZER PHARMA GmbH Responderanalysen für die Endpunkte Schmerz (BPI-SF Item 3 und BPI-SF Item 9a–g), Symptomatik (erhoben über den EORTC QLQC30 und den EORTC QLQ-PR25), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-PR25) mit der Operationalisierung Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (EORTC QLQC30 und EORTC QLQ-PR25) bzw. 15 % (BPI-SF Item 3 und BPI-SF Item 9a–g und EQ-5D VAS), sowie ergänzend Responderanalysen mit der Operationalisierung Zeit bis zur ersten Verschlechterung</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>um ≥ 10 Punkte (EORTC QLQC30 und EORTC QLQ-PR25) bzw. 15 % (BPI-SF Item 3 und BPI-SF Item 9a–g und EQ-5D VAS) für die jeweiligen Kohorten dargestellt. Die PFIZER PHARMA GmbH erachtet beide Auswertungen als sinnvoll und die Bewertung der dauerhaften Verschlechterung als inhaltlich relevant. Gemäß der Definition aus den „Frequently Asked Questions“ des G-BA ist die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung definiert als der Schwellenwert der Response, welcher ab einer Erhebung und bei allen nachfolgenden Erhebungen bis Studienende überschritten wird [21].</p> <p>In der Studie TALAPRO-2 war die dauerhafte Verschlechterung für die Endpunkte Symptomatik (erhoben über den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-PR25), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-PR25) definiert als die Zeit zwischen Ran-domisierung und dem Datum der dauerhaften Verschlechterung, wobei die dauerhafte Verschlechterung als eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25) oder 15 % (EQ-5D VAS) im Vergleich zu Baseline definiert war, ohne dass im Rahmen einer nachfolgenden Beurteilung eine Erhöhung um < 10 Punkte oder 15 % im Vergleich zu Baseline erfasst wurde.</p> <p>Patienten, für die nach der ersten Verschlechterung keine Daten mehr vorlagen, wurden als dauerhaft verschlechtert gewertet und nicht zensiert.</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Verschlechterung für den Endpunkt Schmerz (BPI-SF Item 3 und BPI-SF Item 9a–g) war definiert als ein Anstieg um 15 % oder mehr gegenüber dem Ausgangswert in zwei aufeinanderfolgenden Visiten. Für eine dauerhafte Verschlechterung durfte nach dem Eintreten einer Verschlechterung keine Erhöhung über diesen Grenzwert mehr festgestellt werden. Da für das Eintreten der ersten Verschlechterung mindestens zwei aufeinanderfolgende Visiten betrachtet wurden, wurden Patienten, die nur eine Verschlechterung aufwiesen, zensiert.</p> <p>Bei den durchgeführten Responderanalysen lag der Anteil der Patienten, die aufgrund einer in zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Erhebungen anhaltender Verschlechterung ein Ereignis hatten in der Mehrzahl der Skalen über 50%. Für Skalen mit wenigen Ereignissen gab es Ausreißer nach unten, bei Skalen mit häufigeren Ereignissen lag der Anteil meist über 60 %. Die vollständigen Analysen zum Datenschnitt vom 28.03.2023 sind im „Anhang-2_Ergebnisse_Zusatzanalysen_STN.pdf“ zu finden.</p> <p>Die Analyse der dauerhaften Verschlechterung ist somit geeignet für die Nutzenbewertung. Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ist darüber hinaus auch die relevante Analyse, um die langfristigen Effekte der Therapie auf die Morbidität und Lebensqualität im Vergleich zwischen Interventions- und Vergleichsarm abschätzen zu können.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In der Studie TALAPRO-2 wurden die patientenberichteten Endpunkte (PRO) gemäß Protokoll bis zum Studienende erhoben. Die dokumentierten Beobachtungszeiten und Rücklaufquoten der PRO lassen eine Operationalisierung der Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zu. Die im Nutzendossier vorgelegten Ergebnisse der Analysen zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung sind somit bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.</p>	
S. I.93 – I.94	<p>3. Verträglichkeit: Die aufgetretenen Nebenwirkungen sind bekannt und gut behandelbar</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>„Für Patienten ohne HRR-Mutation zeigen sich ausschließlich negative Effekte in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (hier in unterschiedlichen Schweregradkategorien) mit geringem bis erheblichem Ausmaß. Insgesamt ergibt sich für Patienten ohne HRR-Mutation ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen. [...]“</p> <p>Für Patienten mit HRR-Mutation zeigt sich für die Morbiditätspunkte zum Schmerz (Stärkster Schmerz [BPI-SF Item 3] und Schmerzen [EORTC QLQ-C30]), sowie für Symptome des Harntraktes (EORTC QLQ-PR25) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. In der Kategorie gesundheitsbezogene</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche wegen UEs</i></p> <p>In der Metaanalyse zeigen sich bei den SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüchen wegen UEs statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid.</p> <p><i>Spezifische UEs</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lebensqualität zeigt sich für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) ebenfalls ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Es ist anzumerken, dass sich für den Endpunkt Gesamtüberleben bei der Betrachtung der Ergebnisse ein statistisch signifikanter Vorteil für die Patienten mit HRR-Mutation zeigt, es liegt jedoch kein statistisch signifikanter Interaktionstest vor.</p> <p>Demgegenüber stehen eine Reihe negativer Effekte in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen (hier in unterschiedlichen Schweregradkategorien) mit geringem bis erheblichem Ausmaß. Diese negativen Effekte stellen die positiven Effekte für Patienten mit HRR-Mutation gänzlich infrage. Insgesamt ist daher für Patienten mit HRR-Mutation ein Zusatznutzen nicht belegt.“</p> <p><u>Anmerkung der PFIZER PHARMA GmbH:</u></p> <p>Bei Talazoparib wie auch bei Enzalutamid handelt es sich um Wirkstoffe, die als Monotherapien bereits seit mehreren Jahren zugelassen und im Einsatz sind. Ihr Risikoprofil ist daher bekannt, und die auftretenden Nebenwirkungen sind gut dokumentiert und behandelbar. Talazoparib wird seit Juni 2020 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA 1/2-Mutationen in der Keimbahn mit einem HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom eingesetzt [3]. Enzalutamid wird in der Therapie des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC),</p>	<p>HRR-Defizienz zeigt sich darüber hinaus ein statistisch signifikanter Nachteil bei dem spezifischen UE „Schwindelgefühl“.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (nmCRPC), des mCRPC und seit kurzem auch beim nicht-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (nmHSPC) angewendet [22]. Die in der Studie TALAPRO-2 beobachteten unerwünschten Ereignisse entsprechen den bekannten Sicherheitssignalen. Die beobachteten Ereignisse stehen vielmehr im Einklang mit den für Talazoparib bzw. Enzalutamid bereits bekannten Sicherheitsprofilen [3, 22]. Auch die vom IQWiG ebenfalls erwähnten Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen sind bekannte und gut behandelbare Nebenwirkungen von Talazoparib [1, 3].</p> <p>Die große Mehrheit der beobachteten therapieassoziierten UE ist zudem durch Therapieunterbrechung, Dosisreduktion und standardmäßig angewendete unterstützende Maßnahmen gut behandelbar. Die Fachinformation von Talazoparib enthält entsprechende Empfehlungen bezüglich dieser Maßnahmen [3]. Darüber hinaus sind die behandelnden Ärzte aufgrund langjähriger Erfahrung mit Enzalutamid einerseits und mit PARPi andererseits erfahren im Umgang mit den bekannten, behandelbaren und kontrollierbaren Nebenwirkungen.</p> <p>Eine Anämie, eine bekannte Nebenwirkung von Talazoparib [3] wie auch von alternativen Therapieoptionen für das mCRPC wie Nirapa-</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rib in Kombination mit Abirateron (mit Prednisolon/Prednison) oder Olaparib in Kombination mit Abirateron (mit Prednison/Prednisolon) [23, 24], kann grundsätzlich sowohl durch die Tumorerkrankung selbst als auch durch die antineoplastischen Therapiemaßnahmen hervorgerufen werden. Bei rund 75 % der Patienten, die eine Tumorthherapie erhalten, tritt eine Anämie auf [25]. Aus diesem Grund werden Patienten unter Behandlung mit Talazoparib gemäß Fachinformation routinemäßig auf hämatologische Parameter und Symptome einer Anämie überwacht [3]. Auch schwere Anämien sind in der Regel medizinisch gut behandelbar. Sie werden durch die engmaschige Überwachung schnell erkannt und können durch Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten sowie eine Dosisreduktion bzw. eine Therapieunterbrechung rasch kontrolliert werden [26, 27]. In der Studie TALAPRO-2 hatten zudem fast die Hälfte (49 %) der Patienten in der Kohorte 1 (All-Comers) bereits zu Baseline eine leichtgradige bis mäßige Anämie. Insgesamt entwickelten 46 % eine schwere Anämie (Grad 3-4) nach einer medianen Behandlungsdauer von 3,3 Monaten. Nach einer gemäß Protokoll vorgenommenen Talazoparib-Dosisreduktion brachen jedoch nur 8,3 % der Patienten die Behandlung aufgrund von Anämien ab [28]. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass eine Anämie in der Regel vor allem zu</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beginn der Behandlung vermehrt auftritt und es sich nicht um ein dauerhaftes Sicherheitssignal handelt.</p> <p>Weiter ist anzunehmen, dass weitere der durch das IQWiG erwähnten Nebenwirkungen, wie z. B. das explizit zur Herabstufung des Zusatznutzens herangezogene Schwindelgefühl, in vielen Fällen in einem Zusammenhang mit der Anämie stehen. Schwindelgefühle sind ein bekanntes Folgesymptom einer Anämie [29]; aufgrund der guten Behandelbarkeit der Anämie ist also anzunehmen, dass sich in Folge auch die Schwindelsymptomatik bessert.</p> <p>Bei dem Endpunkt „Untersuchungen“ handelt es sich ebenfalls überwiegend um auffällige Laborparameter hämatologischer Natur. Zudem handelt es sich um Laborparameter, die in der Regel von Patienten nicht wahrgenommen werden. Diese werden nur dann relevant, wenn sich daraus Komplikationen entwickeln, die ärztlich behandelt werden müssen oder wenn sich daraus Auswirkungen auf den weiteren Behandlungsverlauf ergeben. Grundsätzlich kann aber davon ausgegangen werden, dass es sich bei den meisten dieser Ereignisse um vorübergehende Auswirkungen der Therapie handelt, denen durch Maßnahmen wie Therapieunterbrechung oder eine Dosisreduktion erfolgreich entgegengewirkt werden kann. Aus diesem Grund werden Patienten unter Behandlung mit Talazoparib gemäß</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fachinformation routinemäßig auf hämatologische Parameter und Symptome einer Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie hin überwacht [3].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Bei den durch das IQWiG erwähnten Nachteilen in der Verträglichkeit unter der Behandlung mit Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid handelt es sich um bereits bekannte und darüber hinaus gut kontrollierbare Nebenwirkungen, die im Rahmen der Anwendung von Talazoparib als Monotherapie bei Brustkrebspatientinnen bereits beobachtet wurden [3]. Sowohl Talazoparib als auch Enzalutamid sind Wirkstoffe, die seit Jahren sicher angewendet werden. Durch die langjährige Erfahrung der Ärzte im Umgang mit Talazoparib und anderen PARPi ist von einer Kontrollierbarkeit und einer weitgehenden Reversibilität der Nebenwirkungen auszugehen. Es ist unplausibel, dass die dokumentierten positiven Effekte dadurch vollständig nivelliert werden, sodass sich in der Gesamtabwägung weiterhin für Patienten ohne Vorbehandlung und bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen, darunter für die Teilpopulation ohne HRR-Defizienz ebenfalls ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für die</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Teilpopulation der Patienten mit HRR-Defizienz ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt.	
S. I.46	<p>4. Die Behandlung der Knochenmetastasen ist in der Studie TALAPRO-2 leitliniengerecht umgesetzt</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>„Gemäß der Hinweise des G-BA im Dokument zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen während der Studie vorausgesetzt (z. B. Einsatz von Bisphosphonaten, Denosumab, Bestrahlung). Gemäß Studienprotokoll der Studie TALAPRO-2 war eine palliative Strahlentherapie oder Operation jedoch erst nach einer radiografischen Progression und Konsultation des Sponsors erlaubt. Es bleibt unklar ob bzw. bei wie vielen Patienten die Einschränkung des Einsatzes einer palliativen Strahlentherapie und einer Operation dazu geführt hat, dass Knochenmetastasen ggf. nicht adäquat behandelt wurden. Andere Begleitbehandlungen von Knochenmetastasen (z. B. Bisphosphonate und Denosumab) waren nicht eingeschränkt. Die bestehende Unsicherheit wird in der Aussagesicherheit berücksichtigt. Die beschriebene Einschränkung beim Einsatz einer palliativen Strahlentherapie oder Operation wirkt sich zudem auf die Interpretierbarkeit anderer Endpunkte (z. B. BPI-SF) aus, da den Pa-</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tienten dadurch bis zur Progression nur eine eingeschränkte (Schmerz-)Therapie zur Behandlung von Knochenmetastasen zur Verfügung stand.“</p> <p><u>Anmerkung der PFIZER PHARMA GmbH:</u></p> <p>Das IQWiG beschreibt eine nach seiner Ansicht bestehende Unsicherheit hinsichtlich der adäquaten Begleitbehandlung von Patienten mit Knochenmetastasen, welche darauf begründet wird, dass im Protokoll der Studie TALAPRO-2 eine palliative Strahlentherapie oder Operation erst nach einer radiografischen Progression und Konsultation des Sponsors erlaubt gewesen sei. Diese Bedenken sind nicht nachvollziehbar. Zum einen wurde durch die Ein- und Ausschlusskriterien des Studienprotokolls sichergestellt, dass Patienten, bei denen bereits vor Randomisierung ein palliativer Bestrahlungsbedarf bestanden hätte, gar nicht erst in die Studie aufgenommen worden wären [20]. Bei den Patienten, die unter der Studienbehandlung stabil waren, ist zunächst davon auszugehen, dass sie keine derartigen Maßnahmen benötigten. Sobald sich bei Patienten mit vorbestehenden Knochenmetastasen eine neu oder verstärkt auftretende Schmerzsymptomatik manifestiert hätte, wäre dies ja als klinischer Progress gewertet worden und jegliche palliativen Maßnahmen erlaubt gewesen. Zum anderen war eine medikamentöse palliative Behandlung zu jedem Zeitpunkt der Studie uneingeschränkt erlaubt [20]. Bedenkt man zusätzlich, dass auch die deutsche S3-Leitlinie lediglich fordert, Patienten mit ossären Metastasen sollten eine oder mehrere der</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieoptionen medikamentöse Schmerztherapie, lokale Bestrahlung und operative Intervention (in der Regel in Kombination mit Bestrahlung) angeboten werden [5], kann von einer möglichen Unterversorgung der betroffenen Patienten innerhalb der Studie TALAPRO-2 nicht ausgegangen werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die palliative Versorgung von Patienten mit Knochenmetastasen innerhalb der Studie TALAPRO-2 wurde leitlinienkonform umgesetzt und entsprach den Hinweisen des G-BA. Es gibt keine Hinweise auf eine mögliche Unterversorgung der betroffenen Patienten innerhalb der Studie und somit auch keine Unsicherheiten, die sich, wie durch das IQWiG angedeutet, auf die Aussagesicherheit der Studienergebnisse oder die Interpretierbarkeit einzelner Endpunkte auswirken könnten.</p>	
S. I.20 – S.I. 21	<p>5. Das Kriterium „Patienten, für die eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist“ ist in der Studie TALAPRO-2 hinreichend erfüllt</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u> „Talazoparib + Enzalutamid ist zugelassen für erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht</p>	<p><i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Einschränkung der Studienpopulation bezüglich Indikation für Chemotherapie</i></p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>indiziert ist. In der Studie TALAPRO-2 war dies kein explizites Einschlusskriterium. Es war lediglich vorgegeben, dass nur Patienten mit einem BPI-SF Item 3 (stärkster Schmerz) < 4 (entsprechend keiner oder einer milden Symptomatik) eingeschlossen werden. Aus den Einschlusskriterien der Studie TALAPRO-2 lässt sich nicht eindeutig entnehmen, ob für alle Patienten der Studienpopulation die Zulassungsbeschränkung „Chemotherapie klinisch nicht indiziert“ erfüllt ist. Insgesamt verbleibt eine Unsicherheit, ob auch Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, für die eine Chemotherapie klinisch indiziert gewesen wäre. Vor dem Hintergrund, dass keine klaren Kriterien vorliegen, wann eine Chemotherapie klinisch indiziert ist, und unter Einbezug der verfügbaren Angaben zu Symptomatik und Vorbehandlung der eingeschlossenen Patienten wird in der vorliegenden Situation jedoch davon ausgegangen, dass dieser Anteil in einem Bereich liegt, der es zulässt, die metaanalytisch zusammengefasste Auswertung aller Patienten aus Kohorte 1 und Kohorte 2 (ohne Überlappung) für die vorliegende Fragestellung heranzuziehen. In der Gesamtschau wird diese Unsicherheit bei der Aussagesicherheit berücksichtigt.“</p>	<p>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.</p> <p>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 ≤ 3, eingeschlossen werden.</p> <p>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.</p> <p>Weiterhin verbleibt unklar, ob für die Patienten mit vorheriger Taxan-haltiger Chemotherapie gegebenenfalls eine weitere Chemotherapie klinisch indiziert gewesen wäre (insbesondere mit Cabazitaxel).</p> <p>Es verbleibt somit eine Unsicherheit dahingehend, ob auch Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, für die eine Chemotherapie klinisch indiziert gewesen wäre.</p>

Anmerkung der PFIZER PHARMA GmbH:

Für die Behandlungsfähigkeit von Patienten mit einer Chemotherapie gibt es in der deutschen S3-Leitlinie keine eindeutigen Kriterien [4, 5]. Es ist anzumerken, dass der Zusatz „zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist“ sowie „zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet“ bereits für die Behandlung dieser Patienten mit Enzalutamid festgelegt wurde [22]. Aufgrund der Kombination mit Enzalutamid besteht diese Einschränkung somit auch für die Kombination aus Talazoparib und Enzalutamid. Darüber hinaus wurde der Aspekt der Eignung der Patienten für eine Chemotherapie bereits im Rahmen des Zulassungsverfahrens für die vorliegende Indikationserweiterung von Talazoparib bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ausführlich diskutiert und führte so letztlich zu der Formulierung des vorliegenden Anwendungsgebiets in der finalen Form [30]. Möglichen Unsicherheiten bezüglich dieses Aspekts sollte somit bereits hinreichend Rechnung getragen worden sein.

Vorgeschlagene Änderung:

Aufgrund der oben genannten Argumente besteht hinsichtlich des Zusatzes „Chemotherapie nicht indiziert“ im Label und der Frage, ob die in der Studie TALAPRO-2 eingeschlossenen Patienten diese Vorgabe erfüllen keine erkennbare Unsicherheit. Eine solche sollte somit auch nicht herangezogen werden, um die Aussagesicherheit

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der aus der Studie abgeleiteten Ergebnisse zum Zusatznutzen herabzustufen.	
S. II.9	<p>6. Die durch das IQWiG vorgeschlagenen Patientenzahlen könnten zu einer relevanten Überschätzung der Zielpopulation führen</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>„Der pU ermittelt die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation teils in Anlehnung an die Herleitung im Dossier zum Wirkstoff Olaparib im gleichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2023 sowie dem zugehörigen Addendum. [...]“</p> <p>Diese Diskrepanz resultiert im Wesentlichen aus der abweichenden Ausgangspopulation in Schritt 1 (Patienten mit Prostatakarzinom), die im jetzigen Verfahren mithilfe von Fallzahlen des ZfKD prognostiziert wurden. Die Ausgangspopulation der oben erwähnten Anzahlen aus dem Addendum wurden hingegen auf Basis einer Routinedatenanalyse ermittelt. Die nachfolgenden Anteilswerte in den Schritten 2 und 3 stammen sowohl in der vorliegenden Herleitung als auch in der Herleitung des Verfahrens zu Olaparib aus derselben Routinedatenanalyse.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Da die Ermittlung der Patientenzahl in der vorliegenden Herleitung auf verschiedenen Quellen beruht, bestehen größere Unsicherheiten zur Übertragbarkeit der herangezogenen Anteilswerte auf die Ausgangspopulation. Somit sind die Anzahlen aus dem Addendum zu Olaparib (9319 bis 12 218 Patienten) aus methodischer Sicht geeigneter für eine Annäherung an die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation. Weiterhin bleiben die beschriebenen Unsicherheiten der Anteilswerte in den Schritten 2 bis 4 bestehen.“</p> <p><u>Anmerkung der PFIZER PHARMA GmbH:</u></p> <p>Ausgangsbasis für die im vorliegenden Nutzendossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation sind die Zahlen in der Krebsregisterdatenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD). Ausgehend von der 10- bzw. 25-Jahresprävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland in den Jahren bis 2019 wurden die Schätzwerte für das Jahr 2023 ermittelt. Dabei wurde aus dem ermittelten Wert zur 10-Jahresprävalenz die Untergrenze und dem Wert zur 25-Jahresprävalenz die Obergrenze gebildet. Daraus ergibt sich im Nutzendossier eine Spanne von 553.293 bis 772.711 an Prostatakrebs Erkrankte [31]. Das IQWiG kritisiert die gewählte Ausgangsbasis nicht explizit als „unterschätzt“, gibt aber</p>	

an, es wäre „aus methodischer Sicht geeigneter für eine Annäherung“, anstelle der Zahlen des ZfKD dieselbe Routinedatenanalyse als Grundlage heranzuziehen, die bereits im vorangegangenen Bewertungsverfahren zu Olaparib im selben Anwendungsgebiet herangezogen wurde (und auch im vorliegenden Nutzendossier in den weiteren Schritten zur Herleitung der Patientenzahlen herangezogen wird). Hierzu ist mehreres anzumerken:

- Die betreffende Routinedatenanalyse wurde durch das Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) im Jahre 2023 durchgeführt und basiert auf einem Datenpool aus ca. 60 verschiedenen Krankenkassen in Deutschland, aus denen eine in Bezug auf Alter und Geschlecht für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe von ca. 4 Millionen gesetzlich Versicherten extrahiert wurde [32].
- Innerhalb dieser Stichprobe wurden im Rahmen des Bewertungsverfahrens zu Olaparib 39.126 Patienten mit Prostatakarzinom im Jahr 2021 ermittelt und daraus eine Anzahl von 1.048.010 Patienten mit Prostatakarzinom in Deutschland hochgerechnet [33]. Diese Anzahl liegt auch den durch das IQWiG genannten Zahlen im vorliegenden Bewertungsverfahren zugrunde [32].
- Die im ZfKD berichteten Zahlen stammen direkt aus der flächendeckenden klinischen Krebsregistrierung in Deutschland gemäß Krebsfrüherkennungs- und registergesetz (KFRG) und werden vor ihrer Veröffentlichung einer Überprüfung

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hinsichtlich mehrerer Qualitätskriterien unterzogen; darunter eine flächendeckende Krebsregistrierung seit mindestens zehn Jahren und eine geschätzte Vollzähligkeit über die letzten fünf Jahre von $\geq 90\%$ [6]. Sie bilden unter anderem die Grundlage für die zweijährlich erscheinende Publikation des Robert Koch-Instituts (RKI) zum epidemiologischen Krebsgeschehen, „Krebs in Deutschland“. In der überwiegenden Zahl aller Nutzenbewertungsverfahren in onkologischen Anwendungsgebieten werden die in „Krebs in Deutschland“ bzw. in der Datenbank des ZfKD berichteten Daten als Grundlage für die epidemiologischen Patientenzahlenberechnungen herangezogen und auch akzeptiert (siehe beispielsweise [34-38]).</p> <ul style="list-style-type: none"> Die anhand der InGef-Routinedatenanalyse ermittelte Schätzzahl von 1.048.010 Patienten mit Prostatakarzinom in Deutschland liegt um mehr als 135 % oberhalb der anhand der ZfKD-Datenbank ermittelten Obergrenze basierend auf der 25-Jahresprävalenz, die den Zahlen im Nutzendossier zu Talazoparib zugrunde legt. Bereits im Bewertungsverfahren zu Olaparib beanstandete das IQWiG ein Heranziehen der 25-Jahresprävalenz als mögliche Überschätzung, da darin zunehmend Patienten enthalten sein könnten, die 	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>inzwischen geheilt seien [39]. Dessen ungeachtet bildet die deutlich <u>höher</u> liegende Zahl von 1.048.010 Patienten aus der InGef-Routinedatenanalyse die Grundlage zur Berechnung sowohl der Ober- als auch der <u>Untergrenze</u> der vom IQWiG für die Patientenzahl im vorliegenden Anwendungsgebiet genannten Spanne. Als Konsequenz liegt selbst die Untergrenze dieser Spanne (9.319 Patienten) oberhalb der im Nutzendossier zu Talazoparib ermittelten Obergrenze von 9.013 Patienten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sowohl die aus der ZfKD-Datenbank als auch die anhand der InGef-Routinedatenanalyse abgeleiteten Zahlen für die Gesamtzahl der Patienten mit Prostatakarzinom in Deutschland stellen jeweils Schätzwerte für einen absoluten Zahlenwert dar. In allen nachgelagerten Schritten der Herleitung geht es darum, geschätzte Anteilswerte für Teilpopulationen auf diesen absoluten Wert zu übertragen. Es ist nicht ersichtlich, warum es „aus methodischer Sicht geeigneter für eine Annäherung“ sein soll, Anteilswerte auf einen absoluten Wert zu übertragen, der aus der gleichen Erhebung ermittelt wurde wie die Anteilswerte selbst. 	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die PFIZER PHARMA GmbH gibt zu bedenken, dass die durch das IQWiG genannten Patientenzahlen eine deutliche Erhöhung der im vorliegenden Nutzendossier auf rechnerisch und methodisch nachvollziehbarem Wege auf Grundlage der in Deutschland in onkologischen Indikationen als maßgeblich anerkannten epidemiologischen Datengrundlage ermittelten Zahlen darstellen. Dadurch könnte eine relevante Überschätzung und damit eine zusätzliche Unsicherheit generiert werden, die durch Berücksichtigung der ZfKD-Daten zumindest bei der Ermittlung der Untergrenze) der Zahlenspanne besser abgebildet werden könnte.</p>	

Stellungnahme zum Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.3-4	<p><u>Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren [2]:</u></p> <p>„Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:</p> <p>a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben.</p> <p>Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Talazoparib im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt:</p> <p>Enzalutamid (Xtandi 40 mg Weichkapseln)</p> <p>b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht</p>	<p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p>c) <u>Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>Referenzen: Fachinformation zu Talazoparib (Talzenna); Talzenna 0,1 mg Hartkapseln, Talzenna 0,25 mg, Hartkapseln, Talzenna 1 mg Hartkapseln; Stand: Juli 2024</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben.</p> <p>Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Talazoparib im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt:</p> <p>Enzalutamid (Xtandi 40 mg Weichkapseln)“</p> <p><u>Anmerkung der PFIZER PHARMA GmbH:</u></p> <p>Wir möchten Sie darauf hinweisen, dass der Unterlagenschutz des Kombinationspartners Enzalutamid (40 mg Weichkapseln) zum 21.06.2024 ausläuft [40]. Damit ist Enzalutamid (40 mg Weichkapseln) zum Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses über die Nutzenbewertung zu Talazoparib im Anwendungsgebiet Prostatakarzinom kein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen mehr.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Ab dem Zeitpunkt des Auslaufens des Unterlagenschutzes von Enzalutamid (Xtandi, 40 mg Weichkapseln) zum 21.06.2024, entfällt die rechtliche Grundlage für die Benennung von</p>	<p>b) <u>Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>Referenzen: Fachinformation zu Talazoparib (Talzenna); Talzenna 0,1 mg Hartkapseln, Talzenna 0,25 mg, Hartkapseln, Talzenna 1 mg Hartkapseln; Stand: Juli 2024</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kombinationstherapien nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V und der Entwurf ist zurückzunehmen.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Talazoparib (Prostatakarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Projekt: A24-22 - Version: 1.0 - Stand: 13.05.2024 - IQWiG-Berichte – Nr. 1783. 2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1058/#nutzenbewertung>. [Zugriff am: 24.05.2024]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V - Wirkstoff des zu bewertenden Arzneimittels: Talazoparib. 2024.
3. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation: Talzenna®. Stand: Januar 2024.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL. 2021. Verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>. [Zugriff am: 24.05.2024]
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), . Konsultationsfassung S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 7.01 – März 2024 AWMF-Registernummer: 043-022OL. 2024.
6. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html. [Zugriff am: 24.05.2024]
7. Chowdhury S, Bjartell A, Lumen N, Maroto P, Paiss T, Gomez-Veiga F, et al. Real-World Outcomes in First-Line Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Prostate Cancer Registry. *Target Oncol.* 2020;15(3):301-15.
8. Francini E, Gray KP, Shaw GK, Evan CP, Hamid AA, Perry CE, et al. Impact of new systemic therapies on overall survival of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in a hospital-based registry. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019;22(3):420-7.
9. Westgeest HM, Kuppen MCP, van den Eertwegh AJM, de Wit R, Bergman AM, van Moorselaar RJA, et al. The effects of new life-prolonging drugs for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients in a real-world population. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021;24(3):871-9.
10. Svensson J, Lissbrant IF, Gauffin O, Hjälm-Eriksson M, Kilany S, Fagerlund K, et al. Time spent in hormone-sensitive and castration-resistant disease states in men with advanced prostate cancer, and its health economic impact: registry-based study in Sweden. *Scand J Urol.* 2021;55(1):1-8.
11. George DJ, Sartor O, Miller K, Saad F, Tombal B, Kalinovsky J, et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in a Real-world Clinical Practice Setting in the United States. *Clin Genitourin Cancer.* 2020;18(4):284-94.

12. Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Talazoparib (Talzenna®) - Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Patienten mit einer Kombination aus Talazoparib und Enzalutamid - Modul 4 A. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7487/2024_02_02_Modul4A_Talazoparib.pdf. [Zugriff am: 24.05.2024]
13. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015;161(5):1215-28.
14. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1697-708.
15. Olmos D LD, Alameda D, Cattrini C, Romero-Laorden N, Lozano, Lopez-Casas PP, Capone C, Vanden Broecke AM, Trevisan M, Van Sanden S, Jürgens A, Herrera-Imbroda B, Castro E. Presence of somatic/germline homologous recombination repair (HRR) mutations and outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) receiving first-line (1L) treatment stratified by BRCA status. American Society of Clinical Oncology 2023.
16. Cornford P TD, van den Bergh R.C.N., Briers E, Patient Advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), Eberli D, De Meerleer G, De Santis M, Gillissen S, Henry A.M., van Leenders G.J.L.H. , Oldenburg J, van Oort I.M., Oprea-Lager D.E. , Ploussard G, Roberts M, Rouvière O, Schoots I.G., Stranne J., Wiegel T., Guidelines Associates: Van den Broeck T, Brunckhorst O, Farolfi A, Gandaglia G, Grivas N, Lardas M, Liew M, Linares Espinós E, Willemse P-P.M., Guidelines Office: Darragh J, Smith E, Schouten N. Guidelines on Prostate Cancer. 2024. Verfügbar unter: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2024_2024-04-09-132035_yppy_2024-04-16-122605_lqpk.pdf. [Zugriff am: 04.06.2024]
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ixazomib. 1 Februar 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5191/2021-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Ixazomib_D-753.pdf. [Zugriff am: 24.05.2024]
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung in Kombination mit Bevacizumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung) - Projekt: A22-117 - Version: 1.0 - Stand: 30.01.2023 - IQWiG-Berichte – Nr. 1510. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6223/2022-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Olaparib_D-885.pdf. [Zugriff am: 24.05.2024]
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung) Projekt: A22-137 - Version: 1.0 - Stand: 27.03.2023 - IQWiG-Berichte – Nr. 1530. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6333/2023-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib_D-899.pdf. [Zugriff am: 24.05.2024]

20. Pfizer. Studienprotokoll TALAPRO-2 (C3441021). 2022.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung - Fragen pharmazeutischer Unternehmer Dossiererstellung - Was muss bei der Dossiererstellung für die Auswertung von Responderanalysen als Ereigniszeitanalyse beachtet werden? 2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#was-muss-bei-der-dossiererstellung-fur-die-auswertung-von-responderanalysen-als-ereigniszeitanalyse-beachtet-werden>. [Zugriff am: 24.05.2024]
22. Astellas Pharma Europe B. V. Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten. Stand: April. 2024.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, BRCA1/2-Mutationen, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Prednis(ol)on). Vom 2. Mai 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10460/2024-02-05_AM-RL-XII_Niraparib_Abirateronacetat_D-998_TrG.pdf. [Zugriff am: 24.05.2024]
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Abirateron und/oder Prednison) Vom 6. Juli 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9616/2023-07-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-900_TrG.pdf. [Zugriff am: 24.05.2024]
25. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), . S3-Leitlinie Leitlinie Supportive Therapie bei Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnenonkologischen PatientInnen - Langversion 1.3 – Februar 2020 AWMF-Registernummer: 032/054OL. 2020.
26. Agarwal N, Azad AA, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Heinrich D, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;291-303.
27. Hurvitz SA, Gonçalves A, Rugo HS, Lee KH, Fehrenbacher L, Mina LA, et al. Talazoparib in Patients with a Germline BRCA-Mutated Advanced Breast Cancer: Detailed Safety Analyses from the Phase III EMBRACA Trial. *Oncologist*. 2020;25(3):e439-e50.
28. Azad A, Fizazi K, Matsubara N, Saad F, Giorgi UD, Joung JY, et al. Talazoparib (TALA) plus enzalutamide (ENZA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Safety analyses from the randomized, placebo (PBO)-controlled, phase 3 TALAPRO-2 study. *J Clin Oncol*. 2023;41(16_suppl):5053.
29. National Heart Lung and Blood Institut. Your Guide to Anemia. 2021. Verfügbar unter: <https://www.nhlbi.nih.gov/resources/your-guide-anemia>. [Zugriff am: 24.05.2024]
30. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) für Talzena®. 2023.

31. Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Talazoparib (Talzenna®) - Modul 3 A - Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Patienten mit einer Kombination aus Talazoparib und Enzalutamid 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7486/2024_02_02_Modul3A_Talazoparib.pdf. [Zugriff am: 24.05.2024]
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Olaparib (Prostatakarzinom) - 2. Addendum zum Projekt A23-03 - Projekt: G23-13 - Version: 1.0 - Stand: 15.06.2023 - IQWiG-Berichte – Nr. 1574. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6575/2023-07-06_Addendum-IQWiG-Patientenzahlen_Olaparib_D-900.pdf. [Zugriff am: 24.05.2024]
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Olaparib Vom 6. Juli 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9768/2023-07-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-900_ZD.pdf. [Zugriff am: 24.05.2024]
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostata-karzinom (mHSPC)) Vom 20. August 2020. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/525/>. [Zugriff am: 24.05.2024]
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enzalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie) Vom 19. November 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8038/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_TrG.pdf. [Zugriff am: 24.05.2024]
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Darolutamid (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Docetaxel und Androgendeprivationstherapie) Vom 21. September 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9782/2023-09-21_AM-RL-XII_Darolutamid_D-928_TrG.pdf. [Zugriff am: 24.05.2024]
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung) Vom 03. Juni 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7567/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-615_TrG.pdf. [Zugriff am: 24.05.2024]

38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) Vom 6. April 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf [Zugriff am: 24.05.2024]
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Olaparib (Prostatakarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Projekt: A23-03 - Version: 1.0 - Stand: 12.04.2023 - IQWiG-Berichte – Nr. 1537. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6342/2023_01_15_Nutzenbewertung-IQWiG_Olaparib-D-900.pdf. [Zugriff am: 24.05.2024]
40. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Invented name Xtandi - Procedure No. EMEA/H/C/002639/II/0008 - Marketing authorisation holder (MAH): Astellas Pharma Europe B.V. 2014. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 31.05.2024]

Anhang

Anhang 1: Ergebnisse der Meta-Analysen aus Kohorte 1 (ohne HRR-Defizienz) mit der chinesischen Extensionskohorte (ohne HRR-Defizienz) und Kohorte 2 (HRR-defizient) mit der chinesischen Extensionskohorte (HRR-defizient)

Der Einschluss der chinesischen Extensionskohorte erfolgte unabhängig vom Vorliegen einer HRR-Mutation 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 Placebo + 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, wovon 10 Patienten eine HRR-Mutation aufweisen. Somit ergibt sich eine Überlappung von 54 Patienten, die sowohl in Kohorte 1 als auch in der chinesischen Extensionskohorte enthalten sind.

Für die hier dargestellten Ergebnisse wurden folgende Meta-Analysen durchgeführt:

- Patienten ohne HRR-Defizienz: Patienten aus der im Dossier dargestellten Kohorte 1 (317 im Talazoparib + Enzalutamid-Arm sowie 319 im Placebo + Enzalutamid-Arm) mit Patienten aus der chinesischen Extensionskohorte (32 im Talazoparib + Enzalutamid-Arm sowie 29 im Placebo + Enzalutamid-Arm)
- Patienten mit HRR-Defizienz: Patienten aus der im Dossier dargestellten Kohorte 2 (200 im Talazoparib + Enzalutamid-Arm sowie 199 im Placebo + Enzalutamid-Arm) mit Patienten aus der chinesischen Extensionskohorte (6 im Talazoparib + Enzalutamid-Arm sowie 4 im Placebo + Enzalutamid-Arm)

1. Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 1: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 1 [ohne HRR-Defizienz] und chinesische Extensionskohorte [ohne HRR-Defizienz])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Gesamtüberleben (Monaten)	0,0%	<0,001	0,457	0,90 [0,71; 1,14], 0,3958

Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2
HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 2: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 2 [HRR-defizient] und chinesische Extensionskohorte [HRR-defizient])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Gesamtüberleben (Monaten)	0,0%	<0,001	0,968	0,66 [0,47; 0,93], 0,0171
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2 HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Maßgebliche Analyse

Die Analyse des Gesamtüberlebens zeigt in der Meta-Analyse für die Patienten ohne HRR-Defizienz keinen signifikanten Effekt (HR 95 %-KI: 0,90 [0,71; 1,14], p = 0,3958) zugunsten der Behandlung mit Talazoparib + Enzalutamid. Das Risiko, im Beobachtungszeitraum zu versterben, ist für Patienten unter Behandlung mit Talazoparib + Enzalutamid um 10 % gegenüber dem Vergleichsarm reduziert.

Die Meta-Analyse des Gesamtüberlebens der Patienten mit HRR-Defizienz zeigt einen signifikanten Effekt (HR 95 %-KI: 0,66 [0,47; 0,93], p = 0,0171), zugunsten der Behandlung mit Talazoparib + Enzalutamid. Das Risiko, im Beobachtungszeitraum zu versterben, war für Patienten unter Behandlung mit Talazoparib + Enzalutamid um 34 % gegenüber dem Vergleichsarm reduziert.

2. Progressionsfreies Überleben – RCT

Tabelle 3: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 1 [ohne HRR-Defizienz] und chinesische Extensionskohorte [ohne HRR-Defizienz])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Progressionsfreies Überleben nach BICR (Monate)	8,6%	0,010	0,295	0,69 [0,55; 0,86], 0,0012
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2 BICR: Blinded Independent Central Review; HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 4: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 2 [HRR-defizient] und chinesische Extensionskohorte [HRR-defizient])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Progressionsfreies Überleben nach BICR (Monate)	0,0%	<0,001	0,533	0,45 [0,34; 0,61], <0,0001
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2 BICR: Blinded Independent Central Review; HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.				

Maßgebliche Analyse

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens nach BICR zeigt in der Meta-Analyse für die Patienten ohne HRR-Defizienz einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Behandlung mit Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 0,69 [0,55; 0,86], $p < 0,0012$).

Die Meta-Analyse des progressionsfreien Überlebens nach BICR der Patienten mit HRR-Defizienz zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Behandlung mit Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 0,45 [0,34; 0,61], $p < 0,0001$).

3. Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis – RCT

Tabelle 5: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 1 [ohne HRR-Defizienz] und chinesische Extensionskohorte [ohne HRR-Defizienz])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (Monate)	NA%	NA	NA	0,89 [0,65; 1,21], 0,4611
Zeit bis zum ersten symptomatischen Knochenbruch (Monate)	NA%	NA	NA	1,43 [0,82; 2,49], 0,2117
Zeit bis zur ersten Operation am Knochen (Monate)	NA%	NA	NA	0,76 [0,38; 1,53], 0,4393
Zeit bis zur ersten Strahlentherapie am Knochen (Monate)	NA%	NA	NA	0,77 [0,53; 1,12], 0,1672
Zeit bis zur ersten Rückenmarkskompression (Monate)	NA%	NA	NA	0,88 [0,46; 1,69], 0,7016

Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2
 HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 6: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 2 [HRR-defizient] und chinesische Extensionskohorte [HRR-defizient])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (Monate)	NA%	NA	NA	0,68 [0,45; 1,03], 0,0677
Zeit bis zum ersten symptomatischen Knochenbruch (Monate)	NA%	NA	NA	1,17 [0,59; 2,34], 0,6514
Zeit bis zur ersten Operation am Knochen (Monate)	NA%	NA	NA	0,56 [0,20; 1,57], 0,2678
Zeit bis zur ersten Strahlentherapie am Knochen (Monate)	NA%	NA	NA	0,55 [0,33; 0,90], 0,0187
Zeit bis zur ersten Rückenmarkskompression (Monate)	NA%	NA	NA	0,88 [0,39; 1,96], 0,7545

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2 HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Maßgebliche Analyse

Für die Analyse Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis traten in der chinesischen Extensionskohorte für die Patienten ohne HRR-Defizienz keine Events im Placebo + Enzalutamid-Arm auf. Dadurch entsprechen die Ergebnisse der Meta-Analyse den im Dossier dargestellten Ergebnissen.

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis traten in der chinesischen Extensionskohorte für die Patienten mit HRR-Defizienz keine Events im Placebo + Enzalutamid-Arm auf. Dadurch entsprechen die Ergebnisse der Meta-Analyse den im Dossier dargestellten Ergebnissen.

4. Zeit bis zum Opiatgebrauch bei tumorbedingten Schmerzen – RCT

Tabelle 7: Ergebnisse für Zeit bis zum Opiatgebrauch bei Prostatakrebsschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 1 [ohne HRR-Defizienz] und chinesische Extensionskohorte [ohne HRR-Defizienz])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Zeit bis zum Opiatgebrauch bei Prostatakrebsschmerzen (Monate)	0,0%	<0,001	0,344	0,91 [0,70; 1,19], 0,4915
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2 HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 8: Ergebnisse für Zeit bis zum Opiatgebrauch bei Prostatakrebsschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 2 [HRR-defizient] und chinesische Extensionskohorte [HRR-defizient])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Zeit bis zum Opiatgebrauch bei Prostatakrebsschmerzen (Monate)	0,0%	<0,001	0,791	0,90 [0,63; 1,29], 0,5694
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2 HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Maßgebliche Analyse

Die Analyse der Zeit bis zum Opiatgebrauch bei tumorbedingten Schmerzen zeigt in der Meta-Analyse für die Patienten ohne HRR-Defizienz keinen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Behandlung mit Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 0,91 [0,70; 1,19], p = 0,4915).

Die Meta-Analyse der Zeit bis zum Opiatgebrauch bei tumorbedingten Schmerzen der Patienten mit HRR-Defizienz zeigt die Analyse der Zeit bis zum Opiatgebrauch bei tumorbedingten Schmerzen keinen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Behandlung mit Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 0,90 [0,63; 1,29], p = 0,5694).

5. BPI-SF – RCT

Tabelle 9: Ergebnisse für BPI-SF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 1 [ohne HRR-Defizienz] und chinesische Extensionskohorte [ohne HRR-Defizienz])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Schmerz BPI-SF ≥ 2 Punkte (Monate)	NA%	NA	NA	1,11 [0,76; 1,60], 0,5907
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Schmerz BPI-SF ≥ 15% (Monate)	0,0%	<0,001	0,668	1,43 [1,03; 1,98], 0,0347
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Schmerz BPI-SF Interferenz-Index ≥ 2 Punkte (Monate)	0,0%	<0,001	0,662	1,37 [1,02; 1,84], 0,0387
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Schmerz BPI-SF Interferenz-Index ≥ 15% (Monate)	0,0%	<0,001	0,378	1,16 [0,89; 1,52], 0,2755
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2 BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF: Stuhlfrequenz				

Tabelle 10: Ergebnisse für BPI-SF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 2 [HRR-defizient] und chinesische Extensionskohorte [HRR-defizient])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Schmerz BPI-SF ≥ 2 Punkte (Monate)	0,0%	<0,001	0,823	0,56 [0,32; 0,96], 0,0349
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Schmerz BPI-SF ≥ 15% (Monate)	0,0%	<0,001	0,751	0,64 [0,40; 1,02], 0,0590
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Schmerz BPI-SF Interferenz-Index ≥ 2 Punkte (Monate)	NA%	NA	NA	0,64 [0,41; 0,99], 0,0470
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Schmerz BPI-SF Interferenz-Index ≥ 15% (Monate)	NA%	NA	NA	0,62 [0,42; 0,91], 0,0150
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2 BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF: Stuhlfrequenz				

Maßgebliche Analyse

Die Analyse der Zeit zum BPI-SF (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des BPI-SF Frage 3, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des BPI-SF Interferenz-Index) zeigt in der Meta-Analyse für die Patienten ohne HRR-Defizienz keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des BPI-SF Frage 3 ≥ 2 Punkte der Patienten mit HRR-Defizienz zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Behandlung mit Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 0,56 [0,32; 0,96], $p = 0,0349$). Die Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des BPI-SF Frage 3 ≥ 15 % zeigt keinen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Behandlung mit Talazoparib + Enzalutamid. Für die Analysen zum Interferenz-Index traten keine Events im Placebo + Enzalutamid-Arm auf. Dadurch entsprechen die Ergebnisse der Meta-Analyse den im Dossier dargestellten Ergebnissen.

6. EQ-5D-5L VAS – RCT

Tabelle 11: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 1 [ohne HRR-Defizienz] und chinesische Extensionskohorte [ohne HRR-Defizienz])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ^2	p-Wert	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EQ 5D-VAS $\geq 15\%$ (Monate)	0,0%	<0,001	0,588	0,81 [0,60; 1,08], 0,1450
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2 EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala				

Tabelle 12: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 2 [HRR-defizient] und chinesische Extensionskohorte [HRR-defizient])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ^2	p-Wert	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EQ 5D-VAS $\geq 15\%$ (Monate)	NA%	NA	NA	0,70 [0,48; 1,05], 0,0819
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2 EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala				

Die Analyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS ≥ 15 % zeigt in der Meta-Analyse für die Patienten ohne HRR-Defizienz keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die Meta-Analyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS ≥ 15 % der Patienten mit HRR-Defizienz zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

7. Krankheitsspezifische Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 – RCT

Tabelle 13: Ergebnisse für krankheitsspezifische Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 1 [ohne HRR-Defizienz] und chinesische Extensionskohorte [ohne HRR-Defizienz])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ^2	p-Wert	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Fatigue nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	0,0%	<0,001	0,550	0,99 [0,80; 1,23], 0,9289
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Übelkeit und des Erbrechens nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	NA%	NA	NA	1,05 [0,72; 1,54], 0,7976
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Schmerz nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	47,8%	0,090	0,166	0,90 [0,70; 1,15], 0,3877
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Dyspnoe nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	0,0%	<0,001	0,333	1,03 [0,77; 1,37], 0,8447
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Schlaflosigkeit nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	0,0%	<0,001	0,621	0,92 [0,67; 1,25], 0,5802
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Appetitlosigkeit nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	10,3%	0,014	0,291	1,01 [0,77; 1,33], 0,9525
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Verstopfung nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	0,0%	<0,001	0,915	0,87 [0,62; 1,22], 0,4239
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Diarrhö nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	NA%	NA	NA	0,85 [0,54; 1,36], 0,5070
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in der Finanzielle Schwierigkeiten nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	27,5%	0,078	0,240	1,21 [0,83; 1,76], 0,3264

Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-Core 30); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 14: Ergebnisse für krankheitsspezifische Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 2 [HRR-defizient] und chinesische Extensionskohorte [HRR-defizient])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Fatigue nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	0,0%	<0,001	0,755	0,79 [0,59; 1,06], 0,1140
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Übelkeit und des Erbrechens nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	0,0%	<0,001	0,905	0,60 [0,36; 1,00], 0,0513
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Schmerz nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	NA%	NA	NA	0,53 [0,38; 0,76], 0,0004
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Dyspnoe nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	0,0%	<0,001	0,868	0,56 [0,37; 0,85], 0,0071
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Schlaflosigkeit nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	0,0%	<0,001	0,969	0,75 [0,48; 1,17], 0,2001
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Appetitlosigkeit nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	0,0%	<0,001	0,880	0,57 [0,39; 0,83], 0,0031
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Verstopfung nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	0,0%	<0,001	0,852	0,54 [0,36; 0,82], 0,0038
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Diarrhö nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	NA%	NA	NA	0,55 [0,30; 1,00], 0,0490
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in der Finanzielle Schwierigkeiten nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	0,0%	<0,001	0,445	0,84 [0,51; 1,40], 0,5104
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-Core 30); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Maßgebliche Analyse

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 in der Meta-Analyse für die Patienten ohne HRR-Defizienz zeigt sich für kein Symptom ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 in der Meta-Analyse der Patienten mit HRR-Defizienz zeigt sich für folgende Symptome ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Behandlung mit Talazoparib + Enzalutamid:

- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Schmerzes nach EORTC QLQ-C30 ≥ 10 Punkte (HR 95 %-KI: 0,53 [0,38; 0,76], $p = 0,0004$)
- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Dyspnoe nach EORTC QLQ-C30 ≥ 10 Punkte (HR 95 %-KI: 0,56 [0,37; 0,85], $p = 0,0071$)
- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Appetitlosigkeit nach EORTC QLQ-C30 ≥ 10 Punkte (HR 95 %-KI: 0,57 [0,39; 0,83], $p = 0,0031$)
- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Verstopfung nach EORTC QLQ-C30 ≥ 10 Punkte (HR 95 %-KI: 0,54 [0,36; 0,82], $p = 0,0038$)
- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Diarrhö nach EORTC QLQ-C30 ≥ 10 Punkte (HR 95 %-KI: 0,55 [0,30; 1,00], $p = 0,0490$).

Für die Symptome Schmerz und Diarrhö traten keine Events im Placebo + Enzalutamid-Arm auf. Dadurch entsprechen die Ergebnisse der Meta-Analyse den im Dossier dargestellten Ergebnissen.

Für alle anderen Symptome liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor.

8. Krankheitsspezifische Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 – RCT

Tabelle 15: Ergebnisse für krankheitsspezifische Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 1 [ohne HRR-Defizienz] und chinesische Extensionskohorte [ohne HRR-Defizienz])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ^2	p-Wert	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung bzgl. Symptome des Harntraktes nach EORTC QLQ-PR25 ≥ 10 Punkte (Monate)	NA%	NA	NA	1,00 [0,69; 1,45], 0,9819
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung bzgl. Darmsymptome nach EORTC QLQ-PR25 ≥ 10 Punkte (Monate)	NA%	NA	NA	0,86 [0,52; 1,41], 0,5384
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung bzgl. hormonbehandlungsbezogene Symptome nach EORTC QLQ-PR25 ≥ 10 Punkte (Monate)	NA%	NA	NA	1,06 [0,76; 1,47], 0,7443
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung bzgl. Inkontinenzhilfe nach EORTC QLQ-PR25 ≥ 10 Punkte (Monate)	NA%	NA	NA	0,79 [0,43; 1,48], 0,4640

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; QLQ-PR25: Quality of Life Questionnaire - Prostatakarzinom-spezifisches Modul; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.				

Tabelle 16: Ergebnisse für krankheitsspezifische Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 2 [HRR-defizient] und chinesische Extensionskohorte [HRR-defizient])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung bzgl. Symptome des Harntraktes nach EORTC QLQ-PR25 ≥ 10 Punkte (Monate)	NA%	NA	NA	0,54 [0,32; 0,90], 0,0189
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung bzgl. Darmsymptome nach EORTC QLQ-PR25 ≥ 10 Punkte (Monate)	NA%	NA	NA	0,46 [0,24; 0,88], 0,0191
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung bzgl. hormonbehandlungsbezogene Symptome nach EORTC QLQ-PR25 ≥ 10 Punkte (Monate)	0,0%	<0,001	0,749	0,90 [0,59; 1,39], 0,6470
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung bzgl. Inkontinenzhilfe nach EORTC QLQ-PR25 ≥ 10 Punkte (Monate)	NA%	NA	NA	1,07 [0,48; 2,39], 0,8624
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; QLQ-PR25: Quality of Life Questionnaire - Prostatakarzinom-spezifisches Modul; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.				

Maßgebliche Analyse

Für den Fragebogen EORTC QLQ-PR25 in der Meta-Analyse für die Patienten ohne HRR-Defizienz zeigt sich für kein Symptom ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-PR25 in der Meta-Analyse der Patienten mit HRR-Defizienz zeigt sich für folgende Symptome ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Behandlung mit Talazoparib + Enzalutamid:

- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung bzgl. Symptome des Harntraktes nach EORTC QLQ-PR25 ≥ 10 Punkte (HR 95 %-KI: 0,54 [0,32; 0,90], p = 0,0189)
- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung bzgl. Darmsymptome nach EORTC QLQ-PR25 ≥ 10 Punkte (HR 95 %-KI: 0,46 [0,24; 0,88], p = 0,0191)

Für beide Symptome traten keine Events im Placebo + Enzalutamid-Arm auf. Dadurch entsprechen die Ergebnisse der Meta-Analyse den im Dossier dargestellten Ergebnissen.

Für alle anderen Symptome liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor.

9. Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 – RCT

Tabelle 17: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 1 [ohne HRR-Defizienz] und chinesische Extensionskohorte [ohne HRR-Defizienz])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	0,0%	<0,001	0,984	0,96 [0,75; 1,22], 0,7286
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der körperlichen Funktion nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	0,0%	<0,001	0,756	1,11 [0,88; 1,41], 0,3695
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Rollenfunktion nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	0,0%	<0,001	0,398	1,16 [0,92; 1,48], 0,2130
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der emotionalen Funktion nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	60,4%	0,259	0,112	1,04 [0,76; 1,41], 0,8273
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der kognitiven Funktion nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	27,8%	0,044	0,239	1,18 [0,92; 1,50], 0,1897
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der sozialen Funktion nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	0,0%	<0,001	0,704	1,13 [0,87; 1,46], 0,3693

Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-Core 30); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 18: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 2 [HRR-defizient] und chinesische Extensionskohorte [HRR-defizient])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	NA%	NA	NA	0,74 [0,53; 1,04], 0,0834

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der körperlichen Funktion nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	0,0%	<0,001	0,381	0,65 [0,47; 0,90], 0,0088
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Rollenfunktion nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	0,0%	<0,001	0,548	0,67 [0,48; 0,94], 0,0201
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der emotionalen Funktion nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	0,0%	<0,001	0,579	0,50 [0,33; 0,73], 0,0004
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der kognitiven Funktion nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	0,0%	<0,001	0,950	0,71 [0,51; 0,99], 0,0456
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der sozialen Funktion nach EORTC-QLQ C30 ≥ 10 Punkte (Monate)	0,0%	<0,001	0,805	0,72 [0,51; 1,01], 0,0605

Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-Core 30); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Maßgebliche Analyse

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 in der Meta-Analyse für die Patienten ohne HRR-Defizienz zeigt sich weder beim globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 in der Meta-Analyse der Patienten mit HRR-Defizienz zeigt sich beim globalen Gesundheitsstatus kein statistisch signifikanter Effekt. In den folgenden Funktionsskalen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Behandlung mit Talazoparib + Enzalutamid:

- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der körperlichen Funktion nach EORTC QLQ-C30 ≥ 10 Punkte (HR 95 %-KI: 0,65 [0,47; 0,90], p = 0,0088)
- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Rollenfunktion nach EORTC QLQ-C30 ≥ 10 Punkte (HR 95 %-KI: 0,67 [0,48; 0,94], p = 0,0201)
- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der emotionalen Funktion nach EORTC QLQ-C30 ≥ 10 Punkte (HR 95 %-KI: 0,50 [0,33; 0,73], p = 0,0004)
- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der kognitiven Funktion nach EORTC QLQ-C30 ≥ 10 Punkte (HR 95 %-KI: 0,71 [0,51; 0,99], p = 0,0456)

Für alle anderen Funktionsskalen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor.

10. Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 – RCT

Tabelle 19: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 1 [ohne HRR-Defizienz] und chinesische Extensionskohorte [ohne HRR-Defizienz])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der sexuellen Aktivität nach EORTC QLQ-PR25 ≥ 10 Punkte (Monate)	NA%	NA	NA	0,79 [0,46; 1,37], 0,4066
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; QLQ-PR25: Quality of Life Questionnaire - Prostatakarzinom-spezifisches Modul; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 20: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-PR25 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 2 [HRR-defizient] und chinesische Extensionskohorte [HRR-defizient])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der sexuellen Aktivität nach EORTC QLQ-PR25 ≥ 10 Punkte (Monate)	NA%	NA	NA	1,30 [0,65; 2,59], 0,4555
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; QLQ-PR25: Quality of Life Questionnaire - Prostatakarzinom-spezifisches Modul; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Maßgebliche Analyse

Für den Fragebogen EORTC QLQ-PR25 in der Meta-Analyse für die Patienten ohne HRR-Defizienz zeigt sich in keiner Funktionsskala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-PR25 in der Meta-Analyse der Patienten mit HRR-Defizienz liegt für keine der Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor.

11. Unerwünschte Ereignisse – RCT

Für unerwünschte Ereignisse werden Meta-Analysen nur dargestellt, wenn für beide Populationen ein HR berechnet werden konnte und dieses statistisch signifikant ist.

Tabelle 21: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse - Maßgebliche Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 1 [ohne HRR-Defizienz] und chinesische Extensionskohorte [ohne HRR-Defizienz])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
UE aller Grade	76,8%	0,159	0,038	1,49 [1,28; 1,74], <0,0001
Schwerwiegende UE (SUE)	0,0%	<0,001	0,363	1,46 [1,14; 1,87], 0,0028
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,0%	<0,001	0,952	2,40 [1,98; 2,92], <0,0001
Nichtschwere UE (CTCAE-Grad < 3)	78,8%	0,178	0,030	1,45 [1,24; 1,70], <0,0001

Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 22: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 1 [ohne HRR-Defizienz] und chinesische Extensionskohorte [ohne HRR-Defizienz])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
UE, die zum Therapieabbruch von Talazoparib/Placebo und/oder Enzalutamid führten	48,1%	0,175	0,165	1,62 [1,12; 2,36], 0,0109

Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2
HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 23: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse - Sensitivitätsanalyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 1 [ohne HRR-Defizienz] und chinesische Extensionskohorte [ohne HRR-Defizienz])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
UE aller Grade ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	76,8%	0,159	0,038	1,49 [1,28; 1,74], <0,0001
Schwerwiegende UE (SUE) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	5,1%	0,004	0,305	1,43 [1,12; 1,84], 0,0046
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,0%	<0,001	0,963	2,39 [1,97; 2,91], <0,0001
Nichtschwere UE (CTCAE-Grad < 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	78,8%	0,178	0,030	1,45 [1,24; 1,70], <0,0001
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, die zum Therapieabbruch von Talazoparib/Placebo und/oder Enzalutamid führten	62,2%	0,338	0,104	1,61 [1,10; 2,34], 0,0134

Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 24: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse - Maßgebliche Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 2 [HRR-defizient] und chinesische Extensionskohorte [HRR-defizient])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	75,6%	1,424	0,043	1,90 [1,45; 2,49], <0,0001
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 25: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse - Sensitivitätsanalyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 2 [HRR-defizient] und chinesische Extensionskohorte [HRR-defizient])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	75,9%	1,448	0,042	1,92 [1,46; 2,52], <0,0001
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Maßgebliche Analyse

Für die Meta-Analyse für die Patienten ohne HRR-Defizienz zeigt sich in der Gesamtrate der UE (jegliche Grade) ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 1,49 [1,28; 1,74], p < 0,0001). Bei Betrachtung der SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 1,46 [1,14; 1,87], p = 0,0028). Bei schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 2,40 [1,98; 2,92], p < 0,0001). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zwischen den beiden Behandlungsarmen bei UE, die zum Therapieabbruch von Talazoparib/ Placebo und/oder Enzalutamid führen (HR 95 %-KI: 1,62 [1,12; 2,36], p = 0,0109).

Für die Meta-Analyse der HRR-defizienten Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 1,90 [1,45; 2,49], p < 0,0001).

Sensitivitätsanalyse

Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden in der Meta-Analyse für die Patienten ohne HRR-Defizienz UE, die der Krankheitsprogression zugeordnet werden konnten, ausgeschlossen. Für die Gesamtrate der UE (jegliche Grade) unter Ausschluss progressionsbezogener Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 1,49 [1,28; 1,74], p < 0,0001). Bei Betrachtung der SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von

Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 1,43 [1,12; 1,84], $p = 0,0046$). Bei schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 2,39 [1,97; 2,91], $p < 0,0001$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zwischen den beiden Behandlungsarmen bei UE, die zum Therapieabbruch von Talazoparib/Placebo und/oder Enzalutamid führen (HR 95 %-KI: 1,61 [1,10; 2,34], $p = 0,0134$).

Für die Meta-Analyse der HRR-defizienten Patienten zeigt sich bei schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 1,92 [1,46; 2,52], $p < 0,0001$).

Tabelle 26: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 1 [ohne HRR-Defizienz] und chinesische Extensionskohorte [ohne HRR-Defizienz])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ^2	p-Wert	
AESI: Neutropenie/Anzahl Neutrophile erniedrigt	32,7%	0,145	0,223	7,26 [4,67; 11,29], <0,0001
AESI: Frakturen	0,0%	<0,001	0,564	1,60 [1,10; 2,32], 0,0130

Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2
AESI: UE von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 27: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 2 [HRR-defizient] und chinesische Extensionskohorte [HRR-defizient])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ^2	p-Wert	
AESI: Neutropenie/Anzahl Neutrophile erniedrigt	83,8%	4,179	0,013	4,66 [2,62; 8,32], <0,0001

Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2
AESI: UE von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Maßgebliche Analyse

In der Meta-Analyse für die Patienten ohne HRR-Defizienz bei spezifischen UE zu Neutropenie/verminderte Neutrophilenzahl zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 7,26 [4,67; 11,29], $p < 0,0001$). Für Frakturen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 1,60 [1,10; 2,32], $p = 0,0130$).

Für die Meta-Analyse der HRR-defizienten Patienten bei spezifischen UE zu Neutropenie/verminderte Neutrophilenzahl zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 4,66 [2,62; 8,32], $p < 0,0001$).

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 28: Ergebnisse für UE aller Grade nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 1 [ohne HRR-Defizienz] und chinesische Extensionskohorte [ohne HRR-Defizienz])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,0%	<0,001	0,479	5,32 [4,10; 6,89], <0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie	0,0%	<0,001	0,575	6,05 [4,60; 7,94], <0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	38,6%	0,040	0,202	1,50 [1,23; 1,82], <0,0001
Untersuchungen	78,0%	0,221	0,033	2,52 [2,04; 3,12], <0,0001
Untersuchungen: Lymphozytenzahl erniedrigt	0,0%	<0,001	0,395	2,44 [1,50; 3,98], 0,0003
Untersuchungen: Neutrophilenzahl erniedrigt	32,7%	0,146	0,223	7,26 [4,67; 11,29], <0,0001
Untersuchungen: Thrombozytenzahl vermindert	0,0%	<0,001	0,479	7,99 [4,73; 13,50], <0,0001
Untersuchungen: Leukozytenzahl erniedrigt	22,8%	0,073	0,255	9,65 [5,41; 17,23], <0,0001

Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2
 HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 29: Ergebnisse für UE aller Grade nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 2 [HRR-defizient] und chinesische Extensionskohorte [HRR-defizient])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	81,5%	1,214	0,020	4,61 [3,21; 6,62], <0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie	83,1%	1,360	0,015	4,93 [3,38; 7,20], <0,0001
Untersuchungen	64,9%	0,664	0,092	1,72 [1,31; 2,27], 0,0001
Untersuchungen: Neutrophilenzahl erniedrigt	83,6%	4,132	0,014	4,60 [2,58; 8,20], <0,0001
Untersuchungen: Leukozytenzahl erniedrigt	0,0%	<0,001	0,558	2,35 [1,31; 4,21], 0,0040
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie	0,0%	<0,001	0,401	0,58 [0,37; 0,90], 0,0158

Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2
 HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis

Maßgebliche Analyse

Als häufige UE nach SOC und PT wurden UE, die bei mindestens 10 % der Patienten oder bei mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, definiert. Bei Betrachtung der häufigen UE zeigen sich folgende statistisch signifikante Effekte:

Meta-Analyse für die Patienten ohne HRR-Defizienz

In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 5,32 [4,10; 6,89], $p < 0,0001$). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lässt sich vor allem auf den zugehörigen PT Anämie zurückführen. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 6,05 [4,60; 7,94], $p < 0,0001$).

In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 1,50 [1,23; 1,82], $p < 0,0001$).

Für die SOC Untersuchungen (HR 95 %-KI: 2,52 [2,04; 3,12], $p < 0,0001$) ergibt sich ein signifikanter Effekt zuungunsten von Talazoparib + Enzalutamid. Signifikante Effekte zuungunsten Talazoparib + Enzalutamid in der SOC Untersuchungen ergeben sich für PT Lymphozytenzahl erniedrigt (HR 95 %-KI: 2,44 [1,50; 3,98], $p = 0,0003$), Neutrophilenzahl erniedrigt (HR 95 %-KI: 7,26 [4,67; 11,29], $p < 0,0001$), Thrombozytenzahl vermindert (HR 95 %-KI: 7,99 [4,73; 13,50], $p < 0,0001$) und Leukozytenzahl erniedrigt (HR 95 %-KI: 9,65 [5,41; 17,23], $p < 0,0001$).

Meta-Analyse der HRR-defizienten Patienten

In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 4,61 [3,21; 6,62], $p < 0,0001$). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lässt sich vor allem auf den zugehörigen PT Anämie zurückführen. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 4,93 [3,38; 7,20], $p < 0,0001$).

Für die SOC Untersuchungen (HR 95 %-KI: 1,72 [1,31; 2,27], $p < 0,0001$) ergibt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Talazoparib + Enzalutamid. Signifikante Effekte zuungunsten von Talazoparib + Enzalutamid in der SOC Untersuchungen ergeben sich für PT Neutrophilenzahl erniedrigt (HR 95 %-KI: 4,60 [2,58; 8,20], $p < 0,0001$), und PT Leukozytenzahl erniedrigt (HR 95 %-KI: 2,35 [1,31; 4,21], $p = 0,0040$).

Für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ergibt sich ein signifikanter Effekt zugunsten von Talazoparib + Enzalutamid für den PT Arthralgie (HR 95 %-KI: 0,58 [0,37; 0,90], $p = 0,0158$).

Tabelle 30: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 1 [ohne HRR-Defizienz] und chinesische Extensionskohorte [ohne HRR-Defizienz])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ^2	p-Wert	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	80,8%	0,649	0,022	11,75 [7,17; 19,27], <0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie	80,6%	0,638	0,023	11,61 [7,08; 19,03], <0,0001
Untersuchungen	0,0%	<0,001	0,405	4,41 [2,90; 6,72], <0,0001

Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis

Maßgebliche Analyse

Als häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT wurden UE, die bei mindestens 5 % der Patienten oder bei mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, definiert. Bei Betrachtung der häufigen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich folgende statistisch signifikante Effekte:

Meta-Analyse für die Patienten ohne HRR-Defizienz

In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 11,75 [7,17; 19,27], $p < 0,0001$). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lässt sich vor allem auf den zugehörigen PT Anämie zurückführen. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 11,61 [7,08; 19,03], $p < 0,0001$).

Für die SOC Untersuchungen (HR 95 %-KI: 4,41 [2,90; 6,72], $p < 0,0001$) ergibt sich ein signifikanter Effekt zuungunsten von Talazoparib + Enzalutamid.

Meta-Analyse der HRR-defizienten Patienten

Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Tabelle 31: Ergebnisse für schwerwiegende UE (SUE) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TALAPRO-2, Meta-Analyse von Kohorte 1 [ohne HRR-Defizienz] und chinesische Extensionskohorte [ohne HRR-Defizienz])

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ^2	p-Wert	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	79,4%	2,791	0,027	7,58 [2,59; 22,17], 0,0002
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie	79,1%	2,735	0,029	7,53 [2,57; 22,03], 0,0002

Endpunkt	Heterogenität			HR [95%-KI], p-Wert
	I ²	τ ²	p-Wert	
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie TALAPRO-2 HR: Hazard-Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Maßgebliche Analyse

Als häufige SUE nach SOC und PT wurden UE, die bei mindestens 5 % der Patienten oder bei mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, definiert. Bei Betrachtung der SUE zeigen sich folgende statistisch signifikante Effekte:

Meta-Analyse für die Patienten ohne HRR-Defizienz

In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 7,58 [2,59; 22,17], p = 0,0002). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lässt sich vor allem auf den zugehörigen PT Anämie zurückführen. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Talazoparib + Enzalutamid (HR 95 %-KI: 7,53 [2,57; 22,03], p = 0,0002).

Meta-Analyse der HRR-defizienten Patienten

Für SUE wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Anhang 2: Ergebnisse der Zusatzanalysen zur Stellungnahme

- Meta-Analysen der 3 Kohorten – Kohorte 1, Kohorte 2 und chinesische Extensionskohorte
- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung bei mindestens 2 aufeinanderfolgenden Verschlechterungen – Kohorte 1 und Kohorte 2
- Anteil der PRO-Erhebungen nach Progression – Kohorte 1 und Kohorte 2

Die Ergebnisse der Zusatzanalysen zur Stellungnahme werden in folgendem PDF „Anhang-2_Ergebnisse_Zusatzanalysen_STN.pdf“ dargestellt.

5.2 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	16.05.2024
Stellungnahme zu	Talzenna® - Talazoparib/Enzalutamid Vorgangsnummer 2024-02-15-D-1026
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berechtigung zur Stellungnahme:</p> <p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden zu der am 15. Mai 2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Talazoparib/Enzalutamid (Talzena®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>Janssen ist Zulassungsinhaber von Niraparib/Abirateron (Akeega®) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist Janssen berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.59	<p>Endpunkt „Symptomatische skelettbezogene Ereignisse“</p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung: <i>„Zum einen ist unklar, ob alle Einzelkomponenten patientenrelevant sind, da für die Einzelkomponenten „Operation am Knochen“ und „Strahlentherapie am Knochen“ nicht beschrieben ist, dass diese an eine Symptomatik geknüpft waren.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Für den Endpunkt „Symptomatische skelettbezogene Ereignisse“ in der Studie TALAPRO-2 ist allein aus medizinischen Gründen bereits davon auszugehen, dass die durch den Studienarzt dokumentierten Ereignisse aller Subkomponenten jeweils für sich an eine Symptomatik geknüpft waren.</p> <p>Zudem stellen die Einzelkomponenten des Endpunktes „Operation am Knochen“ und „Strahlentherapie am Knochen“ im gegenständlichen Anwendungsgebiet eindeutige assoziierte therapeutische Konsequenzen skelettbezogener Ereignisse dar, in der Regel zur Linderung von Symptomen.</p>	<p><i>Symptomatische skelettbezogene Ereignisse</i></p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptomatischer Knochenbruch - Rückenmarkskompression - Operation am Knochen - Strahlentherapie am Knochen <p>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</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Einbezug dieser symptomlindernden therapeutischen Konsequenzen in den kombinierten Endpunkt stellt dabei sicher, dass alle patientenrelevanten Aspekte symptomatischer skelettbezogener Ereignisse in der Auswertung Berücksichtigung finden.</p> <p>Janssen-Cilag ist daher der Auffassung, dass alle vier Subkomponenten des Endpunktes „symptomatische skelettbezogene Ereignisse“ patientenrelevante Ereignisse erfassen und der kombinierte Endpunkt vollständig geeignet ist, um einen Zusatznutzen abzuleiten.</p>	<p>interpretierbar, sodass der kombinierte Endpunkt in der vorliegenden Operationalisierung nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</p> <p>Die Einzelkomponenten „symptomatischer Knochenbruch“ und „Rückenmarkskompression“ des kombinierten Endpunkts sind von der Einschränkung nicht betroffen und werden als separate Endpunkte zur Bewertung herangezogen.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH

Datum	05.06.2024
Stellungnahme zu	Talazoparib / Talzenna®
Stellungnahme von	<i>Astellas Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Astellas Pharma GmbH nimmt zu der am 15. Mai 2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, 2024) zu dem Wirkstoff Talazoparib (Talzenna®) in Kombination mit Enzalutamid für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (<i>metastatic castrationresistant prostate cancer</i>, mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abschnitt 1.3.2 S. 1.57ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Fehlender Einbezug der patientenrelevanten Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Objektive Ansprechrate (BICR)</p> <p>In der Bewertung des IQWiGs werden die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Objektive Ansprechrate (BICR) nicht eingeschlossen. Eine Rationale zur nicht-Berücksichtigung dieser patientenrelevanten Endpunkte wird nicht unterbreitet (IQWiG 2024).</p> <p>Position von Astellas:</p> <p>Astellas folgt der Argumentation des pUs (Pfizer 2024) und sieht die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Objektive Ansprechrate (BICR) im vorliegenden Anwendungsgebiet als unmittelbar patientenrelevant an.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse zu den Endpunkten Progressionsfreies Überleben und Objektive Ansprechrate (BICR) sollen in der Nutzenbewertung von Talazoparib (Talzenna®) herangezogen werden.</p>	<p>Progressionsfreies Überleben</p> <p>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- (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, Version 1.1</i>) 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 (<i>Blinded Independent Central Review, BICR</i>) vorgenommen.</p> <p>Unter Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid ist das PFS im Vergleich zu Enzalutamid statistisch signifikant verlängert.</p> <p>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 Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall potenziell von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.</p> <p>Das verlängerte PFS unter Talazoparib war in der Studie TALAPRO-2 nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität 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 Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.</p> <p>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.</p>
S. I.94 Z. 14- 20	<p>Beurteilung des Risiko-Nutzen Verhältnisses:</p> <p>In seiner Zusammenfassung kommt das IQWiG zur Einschätzung: ‘Zusammenfassend gibt es für Patienten ohne HRR-Mutation mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Talazoparib + Enzalutamid gegenüber Enzalutamid.’ (IQWiG 2024).</p> <p>Anmerkung Astellas:</p> <p>Die Beurteilung des Risiko-Nutzen Profils eines Medikamentes bzw. einer Indikationserweiterung obliegt der Zulassungsbehörde EMA. In ihrem öffentlichen Untersuchungsbericht kommt die EMA unter 2.5.10., den ‚Conclusions on the clinical safety‘ zu der Einschätzung:</p>	<p><i>a2) Erwachsene mit HRR-Defizienz</i></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>‘Overall, the safety profile of talazoparib is well characterised and consistent with previous data from talazoparib monotherapy. However, distinctive for the combination of talazoparib with enzalutamide from the perspective of an elderly study population with metastatic prostate cancer is the higher incidence of anaemia, including high grade. In addition, an increased rate of VTE was observed when talazoparib is given as add-on to enzalutamide. Additional safety data in HRR-deficient population included in Cohort 2 of the pivotal Study 1021 and supportive Study 1006 one does not suggest a different safety profile from the one seen in Cohort 1 where the majority of patients were HRR-proficient (ca 80%). No signal of increased toxicity-related mortality when talazoparib was administered as add-on to enzalutamide + GNRH analogue was detected.’ (EMA 2023)</i></p> <p>Seitens der EMA werden keine Unterschiede im Safety Profil der Patienten mit bzw. ohne HRR-Mutation gesehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Hinsichtlich der Beurteilung von Risiko und Nutzen ist der Einschätzung der EMA zu folgen. Es liegt ein positives Nutzen/ Risiko Verhältnis vor.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -PR25) zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile bei den schweren UEs, schwerwiegenden UEs, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail bei spezifischen UEs.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zur Behandlung von Erwachsenen mit unvorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit HRR-Defizienz ein Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit Enzalutamid nicht belegt ist.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (2024). Talazoparib (Prostatakarzinom): Nutzenbewertung gemäß 35a SGB V. (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7488/2024-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Talazoparib_D-1026.pdf) Zugriff am 29. Mai 2024
2. Pfizer Pharma GmbH. (2024). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß 35a SGB V. Talazoparib (Talzenna®). Modul 1. (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7484/2024_02_02_Modul1_Talazoparib.pdf) Zugriff am 29. Mai 2024
3. European Medicines Agency. (2023). Assessment Report Talzenna. Procedure No. EMEA/H/C/004674/X/0015/G. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/talzenna-epar-public-assessment-report_en.pdf) Zugriff am 29. Mai 2024

5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	05.06.2024
Stellungnahme zu	Talazoparib/Talzenna®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 05.01.2024 hat die Europäische Kommission für Talazoparib die Zulassung in „... Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)..., bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist“ erteilt.</p> <p>Nach Ansicht von MSD bezieht sich der Wortlaut dieser Indikation klar auf Erstlinienpatienten im metastasierten kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), für die keine Chemotherapie indiziert ist und die daher auch keine Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>In der Festsetzung der zVT unterscheidet der G-BA nach unserem Verständnis die Anwendung in der 1. Therapielinie ohne Vorbehandlung im metastasierten (mCRPC) Setting (Fragestellung 1) und nach Vorbehandlung mit Chemotherapie im metastasierten Setting, was eine Behandlung im Hormonsensitiven Stadium (mHSPC) umfassen könnte oder bereits eine Behandlung in der 2. Therapielinie (Fragestellung 2).</p> <p>Die Studie TALAPRO-2 untersucht jedoch nur Patienten ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting. Der pU hat folgerichtig eine therapie-naive mCRPC Erstlinienpopulation im Dossier dargestellt.</p> <p>MSD schlägt vor, die Fragestellung 2 aus der Nutzenbewertung auszuklammern.</p>	<p>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 Androgendeprivation („abwartendes Vorgehen“) getroffen worden ist. Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT) wird daher im vorliegenden Fall nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

5.5 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.06.2024
Stellungnahme zu	Talazoparib (Talzenna)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Mai 2024 eine Nutzenbewertung zu Talazoparib (Talzena) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Talazoparib wird in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) angewendet, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. Hierbei unterscheidet der G-BA zwischen Erwachsenen mit A) unvorbehandeltem und B) vorbehandeltem mCRPC. Als zweckmäßige Vergleichstherapie werden Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid, Olaparib als Monotherapie sowie in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon aufgeführt. Das IQWiG unterscheidet in der ersten Fragestellung zwischen Patienten ohne HRR-Mutation, wobei es einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen feststellt, sowie Patienten mit HRR-Mutation, bei denen es den Zusatznutzen als nicht belegt ansieht. Für Patientengruppe B sieht es ebenfalls den Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bzw. einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Empfehlung des IQWiG zum Zusatznutzen widerspricht AM-NutzenV</p> <p>Die der Nutzenbewertung zugrunde gelegte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Komparator der maßgeblichen Zulassungsstudie. In einer solchen Konstellation widerspricht die Feststellung des IQWiG zum Ausmaß des Zusatznutzens (Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen) der Vorgabe in § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-</p>	<p><i>a2) Erwachsene mit HRR-Defizienz</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>NutzenV, wonach die Nutzenbewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf. Die Aussage eines gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehenden geringeren Nutzens beinhaltet somit als solche einen Verstoß gegen diese Bindungswirkung, weil sie sich auf die Relation in der Bewertung des neuen Arzneimittels im Vergleich zum Komparator in der Zulassungsentscheidung bezieht. Ergänzend ist die klärende Begründung zum §5 Abs. 7 der AMNutzenv aufzuführen, wonach es heißt: „Ist der Komparator der Zulassungsstudie identisch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist durch die Zulassung sichergestellt, dass das zu bewertende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unterlegen ist.“</p>	<p>statistisch signifikanten Interaktionstest im Vergleich zur Subgruppe der Erwachsenen ohne HRR-Defizienz. Vor diesem Hintergrund wird keine separate Ableitung eines Zusatznutzens vorgenommen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -PR25) zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile bei den schweren UEs, schwerwiegenden UEs, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail bei spezifischen UEs.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung liegen somit ausschließlich Nachteile bei den Nebenwirkungen vor. In einer Abwägungsentscheidung stellt der G-BA</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	05. Juni 2024
Stellungnahme zu	Talazoparib (Talzenna®)
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (nachfolgend Daiichi Sankyo) nimmt als pharmazeutischer Hersteller von onkologischen Präparaten Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V von Talazoparib/Talzenna® (Vorgangsnummer 2024-02-15-D-1026) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Bericht-Nr. 1783) in der folgenden Indikation: in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><u>Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <p>Daiichi Sankyo folgt der Einschätzung des IQWiG nicht, dass der Endpunkt progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS) als nicht patientenrelevant einzustufen ist und führt dazu folgendes aus:</p> <p>Ein wichtiges Ziel bei der Therapie einer palliativen Erkrankung wie dem mCRPC ist die möglichst lange Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und das Hinauszögern der damit assoziierten patientenrelevanten Folgen. Sowohl für mCRPC-Patienten, die trotz metastasierter Erkrankung bisher keine oder nur milde Symptome hatten, als auch für mCRPC-Patienten, die bereits symptomatisch waren und deren Symptomatik sich verschlimmert, ist eine Progression der Erkrankung somit unmittelbar relevant, da sie mit einer Verschlechterung des Krankheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health-related quality of life,</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>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 (<i>Blinded Independent Central Review, BICR</i>) vorgenommen.</p> <p>Unter Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid ist das PFS im Vergleich zu Enzalutamid statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem vorliegenden Endpunkt rPFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>HRQoL) einhergeht (Pfizer Pharma GmbH, 2024). Eine Krankheitsprogression zudem die Notwendigkeit weiterer Behandlungen, welche im Allgemeinen mit einer geringeren Wirksamkeit und einer erhöhten Toxizität verbunden sind, zur Folge.</p> <p>Die Verlängerung des PFS trägt darüber hinaus zu einer Verringerung der Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. Untersuchungen zeigen einen direkten Zusammenhang des PFS mit der HRQoL in onkologischen Indikationen (Thong et al., 2009).</p> <p>Die EMA erkennt eine Verlängerung des PFS als eigenständiges relevantes Kriterium des Patientennutzens an, sofern das Ausmaß des Behandlungserfolgs eventuelle Toxizitäts- oder Verträglichkeitsprobleme übersteigt und PFS und Gesamtüberleben (overall survival, OS) keinen gegensätzlichen Effekt zeigen (European Medicines Agency (EMA), 2017). Diese Einschätzung wird von Vertretern des BfArM geteilt, die die progressionsfreie Überlebenszeit auch ohne belastbare Daten zum OS als klinisch relevanten Endpunkt erachten, der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels gleichermaßen adressiert (Enzmann and Broich, 2013). Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA, das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), bewertet in einer Stellungnahme seiner Scientific Advisory Group for Oncology (SAG-O) zur Revision der Anticancer Guideline das PFS ebenfalls als klinisch relevanten eigenständigen Endpunkt. Dies solle auch ohne dokumentierte Verbesserung des OS gelten, solange keine nachteilige Wirkung auf das OS gegeben sei. Dies beruht aus Sicht der SAG-O auf der Bedeutung, die eine Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik sowie der Notwendigkeit von Folgetherapien besitzt, die häufig mit einer</p>	<p>„Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall potenziell von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.</p> <p>Das verlängerte PFS unter Talazoparib war in der Studie TALAPRO-2 nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität 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 Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.</p> <p>Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Talazoparib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – radiologisch bestimmte</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitsprogression korrelieren (European Medicines Agency (EMA), 2012). Die Zeit bis zur symptomatischen Tumorprogression wird nicht nur über das PFS, sondern auch über das subjektive Empfinden des Patienten beurteilt. Dies unterstreicht den Zusammenhang zwischen PFS und patientenberichteter HRQoL. Ein längeres PFS ist für Patienten mit einer längeren Zeitspanne bei besserer HRQoL assoziiert. Die Lebensqualität wird in der Nutzenbewertung medizinischer Interventionen als unmittelbar patientenrelevante Zielgröße bewertet (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2019, Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022). PFS kann somit in Übereinstimmung mit europäischen Zulassungsbehörden und dem aktuellen Erkenntnisstand als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet werden.</p> <p>Die Zeit bis zur symptomatischen Tumorprogression wird nicht nur über das PFS, sondern auch über das subjektive Empfinden des Patienten beurteilt. Dies unterstreicht den Zusammenhang zwischen PFS und patientenberichteter HRQoL. Ein längeres PFS ist für Patienten mit einer längeren Zeitspanne bei besserer HRQoL assoziiert. Die Lebensqualität wird in der Nutzenbewertung medizinischer Interventionen als unmittelbar patientenrelevante Zielgröße bewertet (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2019, Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022). PFS kann somit in Übereinstimmung mit europäischen Zulassungsbehörden und dem aktuellen Erkenntnisstand als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet werden.</p>	<p>Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien – mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass PFS einen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt, insbesondere in der Versorgung von Patienten mit mCRPC, darstellt. Eine signifikante Verlängerung des PFS ist für die Patienten von unmittelbarer Relevanz und sollte somit zur Ableitung des Zusatznutzens von Talazoparib herangezogen werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2019. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) zuletzt geändert durch Art. 6 G v. 19.7.2023 | Nr. 197
2. European Medicines Agency (EMA). 2017. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [Zugriff am 04.06.2024]
3. European Medicines Agency (EMA). 2012. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf [Zugriff am 04.06.2024]
4. Enzmann, H. & Broich, K. 2013. Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 107(2), 120-8.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2008. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2024 B6 in Kraft getreten am 20. Februar 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf [Zugriff am 04.06.2024]
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2023. Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf> [Zugriff am 04.06.2024]
7. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Talazoparib (Talzenna®); Pfizer Pharma GmbH; Modul 4 „Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen“; Stand 02.02.2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7487/2024_02_02_Modul4A_Talazoparib.pdf [Zugriff am 03.06.2024]
8. Thong, M. S., Mols, F., Coebergh, J. W., Roukema, J. A. & van de Poll-Franse, L. V. 2009. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *J Cancer Surviv*, 3(3), 164-73.

5.7 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	05. Juni 2024
Stellungnahme zu	Talazoparib (Prostatakarzinom), Nr. 1783, A24-22, Version 1.0, Stand: 13.05.2024
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Talazoparib ist ein Inhibitor der PARP-Enzyme PARP-1 und PARP-2. PARP-Enzyme sind an zellulären Signalwegen für die DNA-Schadensantwort beteiligt, z. B. für DNA-Reparatur, Gentranskription und Zelltod. PARP-Inhibitoren (PARPi) wirken sich über zwei Mechanismen zytotoxisch auf Krebszellen aus: durch Inhibition der katalytischen Aktivität der PARP und durch das sogenannte „PARP trapping“, d. h. die Verhinderung der Dissoziation der an einen PARPi gebundenen PARP-Proteine von der DNA-Läsion, wodurch DNA-Reparatur, -Replikation und -Transkription verhindert und somit die Apoptose und/oder der Zelltod verursacht werden. Die Behandlung von Krebszelllinien mit Defekten in DNA-Reparaturgenen mit Talazoparib als Einzelwirkstoff führt zu einer erhöhten Konzentration von γH2AX, einem Marker für DNA-Doppelstrangbrüche, sowie zu einer verringerten Zellproliferation und erhöhten Apoptose. Die antitumorale Aktivität von Talazoparib wurde auch in einem aus Patientenmaterial abgeleiteten Xenograft(patient-derived xenograft, PDX)-Brustkrebsmodell mit BRCA-Mutation nach vorhergehender Patientenbehandlung mit einem platinbasierten Regime sowie in einem Androgenrezeptor(AR)-positiven Prostatakarzinom-Xenograft-Modell beobachtet. In diesen PDX-Modellen verringerte Talazoparib das Tumorwachstum und erhöhte die γH2AX-Konzentration und Apoptose im Tumor.</p> <p>Die antitumorale Wirkung der kombinierten Inhibition der PARP- und AR-Aktivität basiert auf den folgenden Mechanismen: Die Hemmung der AR-Signalübertragung unterdrückt die Expression von Genen für die homologe Rekombinationsreparatur (HRR), einschließlich BRCA1, was</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zu einer Sensitivität gegenüber einer PARP-Inhibition führt. Es hat sich gezeigt, dass für eine maximale AR-Funktion eine PARP1-Aktivität erforderlich ist. Somit könnte eine PARP-Inhibition die AR-Signalübertragung verringern und die Sensitivität gegenüber AR-Signalinhibitoren erhöhen.</p> <p>Eine klinische Resistenz gegenüber einer AR-Blockade wird manchmal mit einer Codeletion von RB1 und BRCA2 in Verbindung gebracht, die wiederum mit einer Sensitivität gegenüber einer PARP-Inhibition zusammenhängt (1).</p> <p>In dem vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung wird Talazoparib + Enzalutamid (TE) bei Erwachsenen mit vorbehandeltem und unvorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, bewertet.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p><u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Talazoparib + Enzalutamid (TE)</p> <table border="1" data-bbox="327 711 1207 1380"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 711 472 778">Fragestellung</th> <th data-bbox="472 711 752 778">Indikation</th> <th data-bbox="752 711 1207 778">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="327 778 472 1380">1</td> <td data-bbox="472 778 752 1380">Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist^{b,c,d}</td> <td data-bbox="752 778 1207 1380"> <ul style="list-style-type: none"> • 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) A. 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 </td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist ^{b,c,d}	<ul style="list-style-type: none"> • 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) A. 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 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a						
1	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist ^{b,c,d}	<ul style="list-style-type: none"> • 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) A. 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 						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
			<p>eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)</p> <p>B. oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist) <p>C. oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). 	
	2	Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist ^{b,e}	<p>Patientenindividuelle Therapie^f unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist) unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des BRCA1/2-Mutationsstatus.</p>	
	<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA 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. Darüber hinaus wird eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen während der Studie vorausgesetzt (z. B. Einsatz von Bisphosphonaten, Denosumab, Bestrahlung).</p> <p>c. Die vorliegend bestimmte ZVT umfasst gemäß G-BA mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die 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. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>d. Bei der Bestimmung der ZVT wird davon ausgegangen, dass die Patienten bereits eine Vortherapie mittels Docetaxel oder NHA in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können.</p> <p>e. Bei der Bestimmung der ZVT wird 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.</p> <p>f. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass Studienärztinnen und -ärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des genannten Kriteriums ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Sollte nur eine Single- Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p>		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="331 395 1205 469" style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> ADT: Androgendeprivationstherapie, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NHA: neuartige hormonelle Substanz </div> <p>Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu.</p>	
	<p><u>Eingereichte Daten</u></p> <p><u>Fragestellung 1</u></p> <p>Es wurden Daten aus der zulassungsrelevanten, noch laufenden, multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie der Phase III, TALAPRO-2 (2–4), zum Vergleich von TE mit Enzalutamid + Placebo (EP) bei Erwachsenen mit mCRPC in der Erstlinie, eingereicht.</p> <p>Die Studie besteht aus drei Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1 umfasst die Patienten ohne HRR-Mutation oder unbekanntem Mutationsstatus. • Kohorte 2 umfasst die Patienten mit HRR-Mutation. • Kohorte 3 ist eine Extensionskohorte und umfasst nur chinesische Patienten, als Auflage der chinesische Zulassungsbehörden. Diese Kohorte umfasst 125 Patienten. <p>Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) nur Daten zu einer Teilpopulation der Studie für diese Nutzenbewertung eingereicht, nämlich der Patienten der Kohorten 1 und 2.</p> <p>Allerdings wurden 169 Patienten mit HRR-Mutation zunächst in Gruppe 1 randomisiert und finden sich sowohl in Kohorte 1 als auch in Kohorte 2 wieder. Ähnlich verhält es sich mit 54</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>chinesischen Patienten, die sowohl in Kohorte 1 und Kohorte 3 enthalten sind (IQWiG Dossierbewertung S. I.42-43).</p> <p>Aus diesem Grund hat das IQWiG eine Metaanalyse der 1035 Patienten ohne Überlappung durchgeführt. Es entfielen 402 Patienten auf den TE-Arm, wobei 85/402 (21 %) eine HRR-Mutation hatten und 403 Patienten entfielen auf den EP-Arm, wobei 84/403 (21 %) eine HRR-Mutation hatten.</p> <p>Der Großteil der Patienten (70 %) hatte einen Gleason-Score ≥ 8 bei Diagnosestellung.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war das radiologisch bestätigte progressionsfreie Überleben (rPFS). Sekundäre Endpunkte waren unter anderem Gesamtüberleben (OS), Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und unerwünschte Ereignisse (UE).</p> <p>Es wurden nur Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status von 0 oder 1 (guter Allgemeinzustand) eingeschlossen.</p> <p>Insgesamt besteht Unsicherheit, ob auch Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, für die eine Chemotherapie klinisch indiziert gewesen wäre und für die Enzalutamid entsprechend keine geeignete ZVT darstellt. TE ist zugelassen für erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. In der Studie TALAPRO-2 war dies kein explizites Einschlusskriterium. Es war lediglich vorgegeben, dass nur Patienten mit einem BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) Item 3 (stärkster Schmerz) < 4 (entsprechend keiner oder einer milden</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Symptomatik) eingeschlossen werden. Die adäquate Behandlung von Knochenmetastasen in der Studie TALAPRO-2 ist ebenfalls unklar.</p> <p>Eingeschlossene Endpunkte</p> <p><u>Gesamtüberleben (OS)</u></p> <p>Für den Endpunkt OS zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Patienten mit HRR-Mutation zeigt sich bei der Betrachtung der Ergebnisse ein statistisch signifikanter Vorteil, es liegt jedoch kein statistisch signifikanter Interaktionstest vor.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Für die Endpunkte symptomatischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression und Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) zeigt sich in der Metaanalyse ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor, somit besteht hier ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TE.</p> <p><u>Symptomatik</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Endpunkte Fatigue, Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von TE.</p> <p>Für den Endpunkt Schmerzen zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor. Für Patienten mit HRR-Mutation ergibt sich somit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TE.</p> <p>Für die Endpunkte Darmsymptome und hormonbehandlungsbezogene Symptome, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt Symptome des Harntraktes zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor. Für Patienten mit HRR-Mutation ergibt sich somit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TE.</p> <p><u>Gesundheitszustand</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><u>HRQoL</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von TE. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor, für diese Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TE.</p> <p>Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor. Für die Patienten mit HRR-Mutation ergibt sich ein Zusatznutzen von TE, für die Patienten ohne HRR-Mutation ergibt sich allerdings ein geringerer Nutzen von TE.</p> <p>Für den Endpunkt Rollenfunktion zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von TE für Patienten ohne HRR-Mutation.</p> <p>Für die Endpunkte emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion und Sexualität zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><u>UE</u></p> <p>Für die Endpunkte schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad \geq</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3), Abbruch wegen UE, Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE), Anämie (schwere UE) und Untersuchungen (schwere UE) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von TE.</p> <p><u>Fragestellung 2</u></p> <p>Zu dieser Fragestellung wurden keine relevanten Daten eingereicht, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der Unsicherheiten, ob für alle Patienten der Studienpopulation eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert war und ob für alle Patienten eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen möglich war, ist reduziert. Insgesamt können aufgrund dieser Einschränkung auf Basis der vorliegenden Informationen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte ausgesprochen werden.</p> <p>Für den Endpunkt OS zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Patienten mit HRR-Mutation zeigt sich bei der Betrachtung der Ergebnisse ein statistisch signifikanter Vorteil, es liegt jedoch kein statistisch signifikanter Interaktionstest vor.</p> <p>Bei den weiteren Endpunkten zeigt sich auch kein klarer Vorteil für TE. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TE im Vergleich zu PE, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>	<p>a) <u>Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht der AkdÄ ist somit für Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist kein Zusatznutzen für TE vorhanden.</p> <p>Allerdings zeigte sich in der TALAPRO-2-Studie für die Patienten mit BRCA1/2-Mutationen ein um 80 % niedrigeres Risiko für eine Progression oder Tod, bei den Patienten in der nicht-BRCA1/2-Gruppe war dieses Risiko nur um 32 % reduziert (2). Daher wäre es empfehlenswert, den Beschluss auf zwei Jahre zu befristen, damit weitere Daten zu der Gruppe der Patienten mit BRCA1/2-Mutationen vorgelegt werden können, da diese eventuell von einer Behandlung mit Talazoparib profitieren könnten.</p> <p>Für Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist (Fragestellung 2) ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>	<p>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:</p> <p><i>a1) Erwachsene ohne HRR-Defizienz</i></p> <p>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.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik liegen Nachteile in den Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“, „Fatigue“, „Dyspnoe“ und „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 vor.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>„Stärkster Schmerz“ und „Beeinträchtigung durch Schmerz“ (jeweils erhoben mit dem BPI-SF) sind nicht beurteilbar.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile bei den schweren UEs, schwerwiegenden UEs, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail bei spezifischen UEs.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p><i>a2) Erwachsene mit HRR-Defizienz</i></p> <p>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.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -PR25) zeigen sich positive Effekte der Therapie mit Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid in den</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -PR25) zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile bei den schweren UEs, schwerwiegenden UEs, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail bei spezifischen UEs.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>unvorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit HRR-Defizienz ein Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit Enzalutamid nicht belegt ist.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist für Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist (Fragestellung 1) ein Zusatznutzen für TE nicht belegt. Es wird empfohlen, den Beschluss auf zwei Jahre zu befristen.</p> <p>Für Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist (Fragestellung 2) ist ein Zusatznutzen für Talazoparib nicht belegt.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Talazoparib:</p> <p>„Talzena wird in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) angewendet, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.“</p> <p>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:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben</u></p> <p>und</p> <p>b) <u>Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben</u></p> <p>zu a)</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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:</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>a) <u>Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben</u></p> <p><u>a1) Erwachsene ohne HRR-Defizienz</u></p> <p><u>a2) Erwachsene mit HRR-Defizienz</u></p> <p><u>zu a1)</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Prostatakarzinom ohne HRR-Defizienz einen geringeren Nutzen aufweist als eine Monotherapie mit Enzalutamid.</p> <p>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.</p> <p><u>zu a2)</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine bewertungs-relevanten Unterschiede.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich für Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid gegenüber Enzalutamid Nachteile feststellen.</p> <p>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.</p> <p><u>zu b)</u></p> <p>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.</p> <p>Zu dieser Patientengruppe liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation "Talzenna® 0,1 mg/0,25 mg/ 1mg Hartkapseln". Stand: Januar; 2024.
2. Fizazi K, Azad AA, Matsubara N, Carles J, Fay AP, Giorgi U de et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med* 2024; 30(1):257–64. doi: 10.1038/s41591-023-02704-x.
3. Agarwal N, Azad AA, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Heinrich D et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2023; 402(10398):291–303. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01055-3.
4. Agarwal N, Azad A, Shore ND, Carles J, Fay AP, Dunshee C et al. Talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: TALAPRO-2 phase III study design. *Future Oncol* 2022; 18(4):425–36. doi: 10.2217/fon-2021-0811.

5.8 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	05.06.2024
Stellungnahme zu	Talazoparib (Talzenna®) – Vorgangsnummer 2024-02-15-D-1026
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Friesenweg 26 22763 Hamburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der am 15.05.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Talazoparib (Talzenna®) Stellung.</p> <p>Talazoparib wird, unter anderem, angewendet in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.</p> <p>AstraZeneca ist der Hersteller des Wirkstoffs Olaparib (Lynparza®), welcher unter anderem ebenfalls für die Behandlung des Prostatakarzinoms angewendet wird, als</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombinationstherapie mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, <p>und als</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und 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. <p>Aufgrund dieser Aspekte ist AstraZeneca vom Verfahren zu Talazoparib betroffen.</p> <p>Kommentierung des Endpunktes Zeit bis zum Opiatgebrauch bei tumorbedingten Schmerzen durch das IQWiG</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Nutzendossier in Modul 4 den Endpunkt Zeit bis zum Opiatgebrauch bei tumorbedingten</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schmerzen als patientenrelevanten Endpunkt in der Nutzendimension Morbidität dar und berichtet die entsprechenden Ergebnisse aus der Studie TALAPRO-2.</p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG findet sich keine Erwähnung respektive Kommentierung dieses präspezifizierten Endpunktes. Aus Sicht von AstraZeneca wäre allerdings eine diesbezügliche Kommentierung hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung und methodischer Aspekte der Auswertung angezeigt, unabhängig davon ob die Ergebnisse einen Zusatznutzen ableiten lassen oder nicht.</p>	

Literaturverzeichnis

5.9 Stellungnahme DGHO, DGU

Datum	11. Juni 2024
Stellungnahme zu	Talazoparib
Stellungnahme von	DGHO, DGU

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Talazoparib ist ein weiteres Verfahren zu einem PARP-Inhibitor beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC). Talazoparib ist zugelassen in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung von Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. Der G-BA hat zwei Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><i>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Subgruppen</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">keine vorherige Therapie des mCRPC</td> <td rowspan="2">- Abirateron - Enzalutamid - Olaparib - Olaparib + Abirateron</td> <td rowspan="2">beträchtlich</td> <td rowspan="2">Hinweis</td> <td>ohne HRR Mutation</td> <td>geringer</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>mit HRR Mutation</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>vorherige Behandlung des mCRPC</td> <td>- Patienten-individuelle Therapie (Abirateron, Enzalutamid, Olaparib, Olaparib + Abirateron)</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td></td> <td>nicht belegt</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine vorherige Therapie des mCRPC	- Abirateron - Enzalutamid - Olaparib - Olaparib + Abirateron	beträchtlich	Hinweis	ohne HRR Mutation	geringer	-	mit HRR Mutation	nicht belegt	-	vorherige Behandlung des mCRPC	- Patienten-individuelle Therapie (Abirateron, Enzalutamid, Olaparib, Olaparib + Abirateron)	beträchtlich	Hinweis		nicht belegt		<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>		
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																																	
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																															
keine vorherige Therapie des mCRPC	- Abirateron - Enzalutamid - Olaparib - Olaparib + Abirateron	beträchtlich	Hinweis	ohne HRR Mutation	geringer	-																															
				mit HRR Mutation	nicht belegt	-																															
vorherige Behandlung des mCRPC	- Patienten-individuelle Therapie (Abirateron, Enzalutamid, Olaparib, Olaparib + Abirateron)	beträchtlich	Hinweis		nicht belegt																																

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In den aktuellen Leitlinien wird bei Patienten mit mCRPC die Therapie-steuernde Bestimmung des HRR-Status empfohlen. Dadurch findet eine stärkere Differenzierung der Vergleichstherapie statt. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist TALAPRO-2, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 805 Patienten (Kohorte 1) zum Vergleich von Enzalutamid + Talazoparib vs Enzalutamid. Die Subpopulation von Patienten mit Defekt der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) (Kohorte 2) umfasste 399 Patienten. • In TALAPRO-2 führte Enzalutamid + Talazoparib gegenüber Enzalutamid zur statistisch signifikanten Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens, nicht der Gesamtüberlebenszeit. Bei Auswertung von Kohorte 2 zeigte sich ein positiver Einfluss von Enzalutamid + Talazoparib auf die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der Effekt war vor allem durch die Population von Patienten mit BRCA-Mutation getriggert. • Die Nebenwirkungen von Talazoparib sind substanzklassenspezifisch. Im Vordergrund bei Talazoparib steht die Anämie. • Im Bericht des IQWiG findet eine Aufrechnung von Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Nebenwirkungen statt, hier fehlt eine adäquate und validierte Methodik. Die daraus resultierende IQWiG-Bewertung eines geringeren Zusatznutzens bei Patienten ohne 	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>HRR-Defekt gegenüber der ZVT und eines nicht belegten Zusatznutzens für Patienten mit HRR-Defekt ist klinisch nicht nachvollziehbar.</p> <ul style="list-style-type: none"> In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Olaparib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Die Kombination von Enzalutamid mit Talazoparib erweitert die therapeutischen Optionen beim mCRPC. Unklar ist, welche Patienten ohne HRR-Defekt von Talazoparib profitieren, und in welchem Ausmaß.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Prostatakrebs ist der häufigste Krebs des Mannes, für das Jahr 2022 wurden etwa 70.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern in Deutschland prognostiziert. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren. Der interindividuelle Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen Krankheitsbildern ohne Beeinträchtigung von Lebenserwartung und –qualität bis zu akuten Verläufen mit früher, vor allem ossärer Metastasierung.</p> <p>In fast allen Stadien der Erkrankung stehen heute verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Die Auswahl orientiert sich an individuellen Risikofaktoren, Komorbidität und den Präferenzen des Patienten. In lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, in fortgeschrittenen Stadien palliativ mit dem Ziel der Lebensverlängerung bei guter Lebensqualität.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollten die therapeutischen Optionen und das therapeutische Vorgehen interdisziplinär im Tumorboard beraten und festgelegt werden [1, 2].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Das mCRPC ist biologisch heterogen. Bei bis zu einem Drittel der Patienten werden in den Tumorzellen genetische Aberrationen gefunden, die den physiologischen Mechanismus der DNS-Reparatur beeinflussen. Hierzu gehören vor allem (in alphabetischer Reihenfolge): ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, HDAC2 und PALB2 [3-5]. BRCA1/2-Mutationen machen etwa ein Drittel der Aberrationen aus. Sie können sowohl hereditär bei Trägern von Keimbahnmutationen sein als auch einen somatischen Ursprung mit einer erworbenen, auf das Tumorgewebe beschränkten Alteration haben. Relevant ist die Testung auf HRR-Defekte durch die Verfügbarkeit von Inhibitoren der Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP Inhibitoren, PARPi) geworden. Zur Testung empfohlen wird Tumorgewebe aus einer Metastase. Alternativ kann (weniger invasiv) auch das Material des Primärtumors untersucht werden. Letzteres birgt allerdings die Gefahr, dass molekulare Veränderungen, die erst während der metastatischen Tumorprogression auftreten, verpasst werden.</p> <p>Die aktuelle S3 Leitlinie zum Prostatakarzinom empfiehlt eine Testung auf Defekte der homologen Rekombination und stratifiziert die Therapieempfehlungen nach dem Nachweis von Defekten, spezifisch den Nachweis von BRCA 1/2 Mutationen. Das reflektiert zum einen die Ergebnisse der klinischen Studien zu PARP-Inhibitoren mit Hinweisen auf eine besondere</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
<p>Sensitivität von HRD-positiven Patienten und z. T. auch die spezifischen Zulassungsbedingungen.</p> <p>Talazoparib ist ein oraler PARP-Inhibitor. Es ist seit Juni 2019 zugelassen für die Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei Patientinnen mit Nachweis einer <i>gBRCA</i>-Mutation. Jetzt erfolgte die nicht an den BRCA-Mutationsstatus gekoppelte Zulassung für das mCRPC. Daten der Zulassungsstudie sind in Tabelle 2 zusammengefasst:</p> <p>Tabelle 2: Talazoparib + Enzalutamid beim mCRPC</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Risiko- gruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>rPFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜLZ⁵ (HR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">TALAPRO-2 [6], Dossier</td> <td>mCRPC, alle</td> <td>Enzalutamid + Placebo</td> <td>Enzalutamid + Talazoparib</td> <td>805</td> <td>43,8 vs 61,7⁶</td> <td>21,9 vs n.e. 0,63⁷ p < 0,0001</td> <td>38,2 vs n.e.⁸ 0,84 n. s.</td> </tr> <tr> <td>mCRPC, HRR defizient</td> <td>Enzalutamid + Placebo</td> <td>Enzalutamid + Talazoparib</td> <td>399</td> <td>39,1 vs 67,1</td> <td>13,8 vs n.e. 0,45 p < 0,0001</td> <td>30,8 vs 41,9 0,67 p = 0,0182</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – radiologisches Ansprechen in %; ³ rPFÜ – radiologisches, progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n.e. – Median nicht erreicht;</p>		Studie	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	rPFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)	TALAPRO-2 [6], Dossier	mCRPC, alle	Enzalutamid + Placebo	Enzalutamid + Talazoparib	805	43,8 vs 61,7 ⁶	21,9 vs n.e. 0,63 ⁷ p < 0,0001	38,2 vs n.e. ⁸ 0,84 n. s.	mCRPC, HRR defizient	Enzalutamid + Placebo	Enzalutamid + Talazoparib	399	39,1 vs 67,1	13,8 vs n.e. 0,45 p < 0,0001	30,8 vs 41,9 0,67 p = 0,0182						
Studie	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	rPFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)																							
TALAPRO-2 [6], Dossier	mCRPC, alle	Enzalutamid + Placebo	Enzalutamid + Talazoparib	805	43,8 vs 61,7 ⁶	21,9 vs n.e. 0,63 ⁷ p < 0,0001	38,2 vs n.e. ⁸ 0,84 n. s.																							
	mCRPC, HRR defizient	Enzalutamid + Placebo	Enzalutamid + Talazoparib	399	39,1 vs 67,1	13,8 vs n.e. 0,45 p < 0,0001	30,8 vs 41,9 0,67 p = 0,0182																							

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auf der Basis der Daten von TALAPRO-2 wurde Talazoparib in Kombination im Juni 2023 von der FDA für Patienten mit mCRPC und HRR-Defekt zugelassen, im Januar 2024 von der EMA für die gesamte Indikation.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Olaparib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Die Festlegung des G-BA entspricht der breiten Indikation von Talazoparib + Enzalutamid und den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Diese differenzieren allerdings jetzt nach Nachweis eines HRR-Defektes. Für Patienten mit Nachweis einer BRCA1/2-Mutation erweitert sich die Vergleichstherapie dann um die Kombination Niraparib + Abirateron.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist TALAPRO-2, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. In TALAPRO-2 war eine Vorbehandlung zusätzlich zur ADT entsprechend der Einschlusskriterien nur in geringem Umfang möglich. Ca. 29 % der Patienten erhielten Docetaxel in der metastasierten, hormonsensitiven Situation.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist einer der wichtigsten Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie.</p> <p>In der Gesamtstudie fand sich zum Datenschnitt und nach medianen Beobachtungsdauer von etwa 27 Monaten in TALAPRO-2 keine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit in der Gesamtstudienpopulation.</p> <p>In der Gruppe der Patienten mit HRR-Defekt wurde die Überlebenszeit mit 41,9 vs 30,8 Monaten statistisch signifikant verlängert (HR 0,67; p=0,0182).</p>	<p>Das Gesamtüberleben war in der Studie TALAPRO-2 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>In der Metaanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>In TALAPRO-2 war das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFÜ) der primäre Endpunkt. Der Endpunkt rPFÜ entspricht dem allgemein anerkannten Vorgehen in Studien beim mCRPC. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Talazoparib mit einem signifikanten Unterschied im rPFÜ in der Gesamtpopulation (HR 0,63) und Gruppe der Patienten mit HRR-Defekt (HR 0,45).</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>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- (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, Version 1.1</i>) 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 (<i>Blinded Independent Central Review, BICR</i>) vorgenommen.</p> <p>Unter Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid ist das PFS im Vergleich zu Enzalutamid statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem vorliegenden Endpunkt rPFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall potenziell von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.</p> <p>Das verlängerte PFS unter Talazoparib war in der Studie TALAPRO-2 nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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 Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.</p> <p>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 Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.</p> <p>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-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>BA hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unberührt.</p> <p><i>Symptomatische skelettbezogene Ereignisse</i></p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptomatischer Knochenbruch - Rückenmarkskompression - Operation am Knochen - Strahlentherapie am Knochen <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>„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.</p> <p>Die Einzelkomponenten „symptomatischer Knochenbruch“ und „Rückenmarkskompression“ des kombinierten Endpunkts sind von der Einschränkung nicht betroffen und werden als separate Endpunkte zur Bewertung herangezogen.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in TALAPRO-2 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 sowie des BPI-SF zur Schmerzbewertung erhoben. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtpopulation, aber zugunsten von Talazoparib bei den Patienten mit HRR-Defekt in den Kategorien „Zeit bis zur dauerhaften</p>	<p><u>Endpunktübergreifende Beurteilung der Daten zu patientenberichteten Endpunkten (PRO):</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verschlechterung“, „Körperliche Funktion“ und „emotionale Funktion“. Bei der Schmerzbewertung waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen erkennbar.</p>	<p>gesundheitsbezogene Lebensqualität Analysen zur „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“, „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ und die Mittelwertdifferenzen zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)</i></p> <p>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.</p> <p><i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25)</i></p> <p>Die Symptomatik wird in der Studie TALAPRO-2 mittels der Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 erhoben.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen über die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zum Responsekriterium 10 Punkte herangezogen.</p> <p>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.</p> <p>Bei Erwachsenen mit HRR-Defizienz zeigen sich Vorteile in den Symptomskalen „Schmerzen“ und „Symptome des Harntraktes“.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>Der Gesundheitsstatus wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D erhoben. Für die Nutzenbewertung wird die</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte herangezogen.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25</i></p> <p>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.</p> <p>Bei Erwachsenen ohne HRR-Defizienz zeigen sich statistisch signifikante Nachteile in den Funktionsskalen „globaler Gesundheitsstatus“, „körperliche Funktion“ und „Rollenfunktion“.</p> <p>Bei Erwachsenen mit HRR-Defizienz zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil bei der Funktionsskala „körperliche Funktion“.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
		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.																			
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Eine tabellarische Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse findet sich in der Publikation, und in Tabelle 3.</p> <p><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [6]</i></p> <table border="1" data-bbox="297 1161 1375 1372"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Talazoparib + enzalutamide (N = 198)</th> <th colspan="2">Placebo + enzalutamide (N = 199)</th> </tr> <tr> <th>All grades</th> <th>Grade ≥3</th> <th>All grades</th> <th>Grade ≥3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Adverse event</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Any adverse event</td> <td>196 (99)</td> <td>134 (68)</td> <td>191 (96)</td> <td>79 (40)</td> </tr> </tbody> </table>		Talazoparib + enzalutamide (N = 198)		Placebo + enzalutamide (N = 199)		All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	Adverse event					Any adverse event	196 (99)	134 (68)	191 (96)	79 (40)	<p><i>SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche wegen UEs</i></p> <p>In der Metaanalyse zeigen sich bei den SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüchen wegen UEs statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid.</p> <p><i>Spezifische UEs</i></p> <p>Im Detail zeigen sich in der Metaanalyse statistisch signifikante Unterschiede bei den spezifischen UEs „Infektionen und parasitäre</p>
	Talazoparib + enzalutamide (N = 198)		Placebo + enzalutamide (N = 199)																		
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3																	
Adverse event																					
Any adverse event	196 (99)	134 (68)	191 (96)	79 (40)																	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Treatment-related adverse event	180 (91)	105 (53)	144 (72)	28 (14)	<p>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“.</p> <p>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.</p>
Serious adverse event	60 (30)	54 (27)	40 (20)	32 (16)		
Serious and treatment-related adverse event	27 (14)	23 (12)	0	0		
Adverse event resulting in dose interruption of:						
Talazoparib/placebo ^b	114 (58)	·	34 (17)	·		
Enzalutamide ^c	67 (34)	·	31 (16)	·		
Adverse event resulting in dose reduction of:						
Talazoparib/placebo ^b	103 (52)	·	11 (6)	·		
Enzalutamide ^c	28 (14)	·	12 (6)	·		
Adverse event resulting in permanent drug discontinuation of:						
Talazoparib/placebo ^b	20 (10)	·	14 (7)	·		
Enzalutamide ^c	15 (8)	·	14 (7)	·		

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Grade 5 adverse event	3 (2) ^d	·	5 (3) ^d	·	
	Most common adverse events (all grades in ≥10% of patients) ^e					
	Anemia	128 (65)	81 (41)	31 (16)	9 (5)	
	Fatigue	66 (33)	3 (2)	53 (27)	2 (1)	
	Neutropenia	64 (32)	37 (19)	13 (7)	2 (1)	
	Thrombocytopenia	49 (25)	14 (7)	5 (3)	1 (<1)	
	Nausea	41 (21)	3 (2)	34 (17)	1 (<1)	
	Decreased appetite	40 (20)	2 (1)	28 (14)	2 (1)	
	Back pain	39 (20)	3 (2)	44 (22)	2 (1)	
	Leukopenia	37 (19)	11 (6)	15 (8)	0	
	Hypertension	36 (18)	16 (8)	38 (19)	16 (8)	
	Asthenia	31 (16)	4 (2)	29 (15)	0	
	Constipation	26 (13)	0	33 (17)	0	
	Fall	26 (13)	4 (2)	24 (12)	3 (2)	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
	<table border="1" data-bbox="297 531 1377 826"> <tr> <td>Arthralgia</td> <td>25 (13)</td> <td>0</td> <td>44 (22)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>24 (12)</td> <td>0</td> <td>22 (11)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hot flush</td> <td>23 (12)</td> <td>0</td> <td>28 (14)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Dizziness</td> <td>20 (10)</td> <td>1 (<1)</td> <td>15 (8)</td> <td>2 (1)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>12 (6)</td> <td>0</td> <td>22 (11)</td> <td>1 (<1)</td> </tr> </table> <p data-bbox="297 901 1377 1021">Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 war im Talazoparib-Arm erhöht: 27 vs 16%. Häufigste Nebenwirkung war Anämie, 36% der Patienten benötigten eine Erythrozytentransfusion.</p> <p data-bbox="297 1045 1377 1133">Die Rate von Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, war unter Talazoparib höher als im Kontroll-Arm mit 18 vs 14% [11].</p>					Arthralgia	25 (13)	0	44 (22)	0	Diarrhea	24 (12)	0	22 (11)	0	Hot flush	23 (12)	0	28 (14)	0	Dizziness	20 (10)	1 (<1)	15 (8)	2 (1)	Headache	12 (6)	0	22 (11)	1 (<1)	
Arthralgia	25 (13)	0	44 (22)	0																											
Diarrhea	24 (12)	0	22 (11)	0																											
Hot flush	23 (12)	0	28 (14)	0																											
Dizziness	20 (10)	1 (<1)	15 (8)	2 (1)																											
Headache	12 (6)	0	22 (11)	1 (<1)																											
	<p data-bbox="297 1173 1377 1204">4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p data-bbox="297 1236 1377 1316">Der Bericht des IQWiG ist sehr umfangreich. Die zusätzliche Bildung einer Subgruppe auf der Basis des HRR-Status ist sinnvoll. Eine Methodik für den primären</p>					<p data-bbox="1433 1189 2072 1220"><i>Endpunktübergreifende Betrachtung</i></p> <p data-bbox="1433 1244 2072 1372">In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „HRR-Gen-Mutationsstatus“ zeigten sich für die Endpunkte Symptomatik („Schmerz“ sowie „Symptome des Harntraktes“ erhoben mittels</p>																									

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

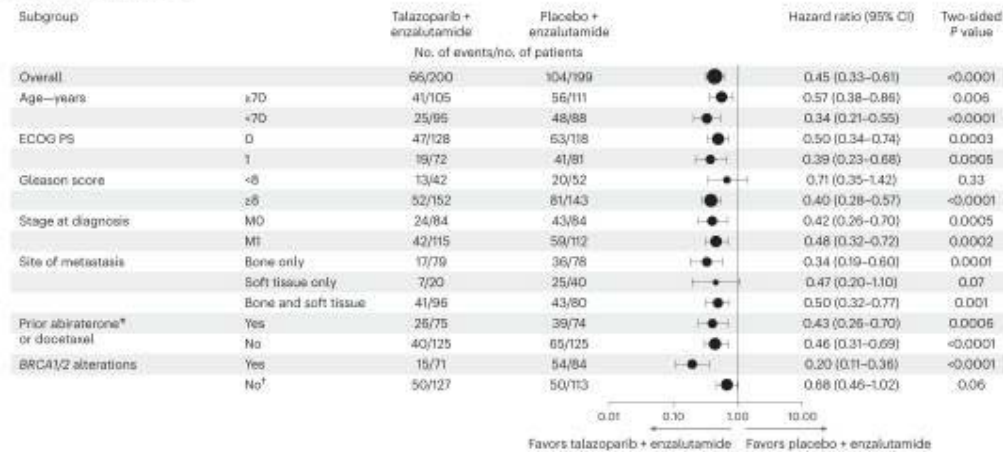
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienendpunkt „radiologisches progressionsfreies Überleben“ steht nicht zur Verfügung.</p> <p>Die in der Population der Patienten mit HRR-Defizienz durchgeführte, subjektive Aufrechnung der Verlängerung der Überlebenszeit, der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Verbesserung von Parametern der Lebensqualität gegenüber den Nebenwirkungen ist nicht nachvollziehbar.</p> <p>Die Terminologie „HRR-Mutation“ ist ungewöhnlich. Die Mutationen finden sich in den relevanten Genen, dies führt zu HRR-Defekten.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.</p>	<p>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“.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

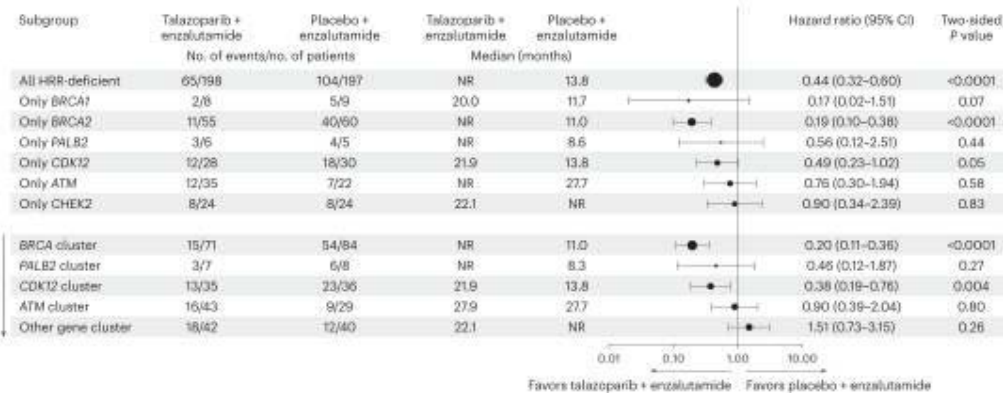
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Olaparib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Talazoparib Prostatakarzinom 3</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Talazoparib wird regelhaft in Kombination mit Enzalutamid appliziert.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>7. Diskussion</p> <p>PARP-Inhibitoren gehören zu den Hoffnungsträgern der zielgerichteten Therapie. Das Konzept einer Hemmung der intrazellulären Reparatur von Chemotherapie-induzierten DNS-Schäden ist klinisch relevant und vielfältig anwendbar. Die hohen Erwartungen werden zunehmend erfüllt. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind folgende Fragen zu diskutieren:</p> <p><u>Welche Patienten profitieren von Talazoparib?</u></p> <p>Die EMA hat sich für eine breite, die FDA für eine restriktive Zulassung entschieden. Eine gute Diskussionsbasis bietet die Subgruppenanalyse des radiologischen, progressionsfreien Überlebens (rPFS) aus der Primärpublikation, siehe Abbildung 1.</p> <p><i>Tabelle 4: Multiparametrischen Analyse des rPFS []</i></p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Talazoparib:</p> <p>„Talzena wird in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) angewendet, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.“</p> <p>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:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben</u></p>

a By baseline characteristics



b By selected gene subgroups*



Die klinischen Parameter im oberen Teil der Abbildung (a) zeigen nur geringe Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Bei den genetischen Subgruppen im unteren Teil der Abbildung (b) wird der Vorteil zugunsten von Talazoparib am deutlichsten bei Patienten im BRCA-Cluster und insbesondere bei Patienten mit

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>BRCA2-Mutation erkennbar (HR 0,19; p<0,0001). Ebenfalls profitieren möglicherweise Patienten im CDK12-Cluster.</p> <p><u>Welcher ist der beste PARP-Inhibitor?</u></p> <p>Mangels direkt vergleichender Daten kann derzeit keine Entscheidung zwischen Niraparib/Abirateron (Fixkombination) [8], Olaparib/Abirateron [9] und Talazoparib/Enzalutamid getroffen werden.</p> <p><u>Management von Nebenwirkungen</u></p> <p>Bei den hämatologischen Nebenwirkungen von Talazoparib handelt es sich um Substanzklassen-Effekte. Charakteristisch ist die Suppression der Hämatopoese, im Vordergrund steht bei Talazoparib die Erythropoese. In Kombination mit dem Erythropoese-supprimierenden Effekt der Androgendeprivation ist die Anämie besonders zu beachten. Hier ist ein sorgfältiges Management einschl. Beobachtung und Vermeidung weiterer Anämie-fördernder Defizite (Eisenmangel, Folsäure/Vitamin-B12-Mangel) erforderlich.</p>	<p>(Patienten ohne HRR-Defizienz) und 2 (Patienten mit HRR-Defizienz) zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>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:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben</u></p> <p style="padding-left: 20px;">a1) <u>Erwachsene ohne HRR-Defizienz</u></p> <p style="padding-left: 20px;">a2) <u>Erwachsene mit HRR-Defizienz</u></p> <p><u>zu a1)</u></p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Betrachtung der Ergebnisse bei Erwachsenen ohne HRR-Defizienz zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>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.</p> <p>Insbesondere aufgrund der Unsicherheit, inwieweit für alle Patienten in der Studie</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>TALAPRO-2 eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert war resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein „Anhaltspunkt“ für einen Zusatznutzen.</p> <p><u>zu a2)</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich für Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid gegenüber Enzalutamid Nachteile feststellen.</p> <p>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.</p> <p><u>zu b)</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst eine patientenindividuelle Auswahl von</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Zu dieser Patientengruppe liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Prostate cancer, EAU guideline 2023. [EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023 2023-03-27-131655 pdvy.pdf \(d56bochluxqnz.cloudfront.net\)](#)
2. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, 2024. [AWMF Leitlinienregister](#)
3. Pritchard C, Mateo J, Walsh M, Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. The New England journal of medicine. 2016;375:443-453. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27433846/>
4. Sokolova A, Cheng H. Genetic Testing in Prostate Cancer. Curr Oncol Rep. 2020;22(1):5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31974718/>
5. Olmos D, Lorente D, Alameda D, Cattrini C, Romero-Laorden N, Lozano R, et al. Presence of somatic/germline homologous recombination repair (HRR) mutations and outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) receiving first-line (1L) treatment stratified by BRCA status. Journal of Clinical Oncology. 2023;41:5003-5003. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5003
6. Fizazi K, Azad A, Matsubara N, Carles J, Fay A, De Giorgi U, et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. Nat Med. 2024;30(1):257-264. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38049622/>
7. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
8. Chi K, Rathkopf D, Smith M, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2023;41(18):3339-3351. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36952634/>
9. Saad F, Clarke N, Oya M, Shore N, Procopio G, Guedes J, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023;24(10):1094-1108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37714168/>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Talazoparib

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 24. Juni 2024

von 10:00 Uhr bis 10:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Herr Dr. Hubbe

Herr Dr. Langhammer

Herr Kullack

Frau Böhme

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Dr. Wiedemann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Urologie**:

Herr Prof. Dr. Grimm

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Frau Heymann

Frau Wortmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Astellas Pharma GmbH**:

Herr Dornstauder

Frau Schröder

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Hahmann

Herr Dr. Menzler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH**:

Frau Fischer

Frau Dr. Fasan

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Fimm

Frau Merens

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben wieder Montag, Anhörungstag, jetzt zu Talazoparib, neues Anwendungsgebiet. Grundlage ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Mai 2024, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Pfizer Pharma, die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, der Verband forschender Arzneimittelhersteller und als weitere pharmazeutische Unternehmer Astellas Pharma, AstraZeneca, Daiichi, Janssen-Cilag und MSD.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Pfizer Pharma müssten anwesend sein: Herr Dr. Hubbe, Herr Dr. Langhammer, Herr Kullack und Frau Böhme, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Dr. Wiedemann, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann – Fragezeichen –, für Johnson & Johnson, vormals Janssen-Cilag GmbH, Frau Heymann – Fragezeichen – und Frau Wortmann – Fragezeichen –, für Astellas Pharma Herr Dornstauder und Frau Schröder, für MSD Sharp & Dohme Frau Hahmann – Fragezeichen – und Herr Dr. Menzler, für Daiichi Sankyo Deutschland Frau Fischer

(Frau Dr. Fasan, Daiichi Sankyo Deutschland: Sie lässt sich entschuldigen. Sie ist krank.)

und Frau Dr. Fasan, für AstraZeneca Frau Fimm und Frau Merens sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ich frage noch einmal nach Herrn Wörmann. – Nein, er fehlt. – Ist sonst noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, zur Dossierbewertung und zum neuen Anwendungsgebiet insgesamt etwas zu sagen. Danach werden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Pfizer? – Frau Böhme, bitte schön.

Frau Böhme (Pfizer Pharma): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Zunächst möchte ich kurz meine Kollegen vorstellen, die heute mit mir anwesend sind: Herr Dr. Stefan Langhammer verantwortet als Medizinischer Direktor den Bereich Nieren- und Lungenkrebs sowie Immuno- und Uroonkologie.

Herr Dr. Langhammer (Pfizer Pharma): Guten Morgen!

Frau Böhme (Pfizer Pharma): Herr Dr. Marcus Hubbe ist Senior Medical Affairs Scientist im Team von Herrn Langhammer und für medizinische Aspekte verantwortlich.

Herr Dr. Hubbe (Pfizer Pharma): Guten Morgen in die Runde!

Frau Böhme (Pfizer Pharma): Herr Max Kullack ist Manager Health Technology Assessment und für das Nutzendossier verantwortlich.

Herr Kullack (Pfizer Pharma): Guten Morgen!

Frau Böhme (Pfizer Pharma): Mein Name ist Sarah Böhme. Ich leite bei Pfizer das Team, das für alle Projekte im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung verantwortlich ist. Ihr Einverständnis vorausgesetzt, sehr geehrter Herr Vorsitzender, werden Herr Langhammer und ich uns die einführenden Worte aufteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Böhme (Pfizer Pharma): Vielen Dank. – Talazoparib wurde erstmals im Juni 2019 als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Brustkrebs zugelassen.

Gegenstand der heutigen Anhörung ist die Zulassungserweiterung von Talazoparib vom 5. Januar dieses Jahres in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. Der Zulassung liegt die randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie TALAPRO-2 zugrunde, in der die Kombination aus Talazoparib und Enzalutamid gegenüber der Monotherapie mit Enzalutamid verglichen wurde. In die Studie wurden sowohl Patienten mit einem Defekt in den homologen rekombinanten Reparaturgenen, kurz HRR, als auch Patienten ohne einen solchen Defekt eingeschlossen.

Das IQWiG sieht in seiner Dossierbewertung auf der Basis der Ergebnisse der TALAPRO-2 einen geringeren Nutzen der Kombination von Talazoparib und Enzalutamid, also einen Schaden bei Patienten ohne eine Mutation in den HRR-Genen. Bei Patienten mit einer Mutation in den HRR-Genen sieht das IQWiG einen Zusatznutzen nicht belegt. Das IQWiG erachtet dabei eine Gesamtauswertung der Kohorten der TALAPRO-2 unabhängig vom Mutationsstatus als sachgerecht und leitet daher den Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen einer Metaanalyse mutierter und nicht mutierter Patienten ab. Die Differenzierung des Zusatznutzens nimmt es allein für patientenberichtete Endpunkte vor, bei denen sich eine Heterogenität in der Metaanalyse zeigte. Der statistisch signifikante Vorteil im Gesamtüberleben mit einer medianen Verlängerung von elf Monaten bei Patienten mit einer HRR-Mutation bleibt dabei durch das IQWiG unberücksichtigt.

Pfizer widerspricht dem Vorschlag des IQWiG zum Ausmaß des Zusatznutzens. Wir sehen es aus medizinischen Gründen als angebracht an, die Ergebnisse der Studie TALAPRO-2 getrennt nach Mutationsstatus zu betrachten. Für Patienten ohne eine Mutation in den HRR-Genen sehen wir auf Basis der Vorteile im progressionsfreien Überleben sowie in der objektiven Ansprechrate einen geringen Zusatznutzen. Für Patienten mit einer Mutation in den HRR-Genen sehen wir auf Basis der Vorteile im Gesamtüberleben, in den Morbiditätseindpunkten sowie patientenberichteten Endpunkten einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Das Verträglichkeitsprofil der Kombinationstherapie ist im Wesentlichen durch die Anämien gekennzeichnet. Insgesamt sind die Nebenwirkungen bekannt und gut behandelbar. Die Kombination von Talazoparib und Enzalutamid stellt somit eine wichtige Therapieoption für die Patienten im Anwendungsgebiet dar. Die Vorteile sind dabei in der Population der Patienten mit HRR-Mutation ausgeprägter. – Ich übergebe damit an meinen Kollegen Dr. Langhammer für weitere medizinische Aspekte.

Herr Dr. Langhammer (Pfizer Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Im Folgenden stelle ich das Anwendungsgebiet mit einem Fokus aus der medizinischen Sicht dar. Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Männern in Deutschland, und das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom, wir sprechen hier kurz vom mCRPC, ist das unheilbare Endstadium dieser Erkrankung. Daher besteht hierfür weiterhin ein sehr hoher Bedarf, wirksamere Therapieoptionen zu entwickeln. Die Standardtherapie beim mCRPC war bis vor Kurzem eine Kombination aus einer Hormonentzugstherapie, einer sogenannten Androgendeprivationstherapie, und dem Chemotherapeutikum Docetaxel oder einer weiteren antihormonell wirksamen Therapie, einer sogenannten neuen hormonellen Therapie, kurz NHT.

Durch einen weiteren Fortschritt in der Krebsforschung konnte diese Standardtherapie in den letzten Jahren durch die Hinzunahme von Inhibitoren des PARP-Enzyms zu einer Dreifachkombinationstherapie ergänzt und verbessert werden. Das PARP-Enzym spielt eine wichtige Rolle bei Reparaturvorgängen in Tumorzellen und unterstützt damit das Tumorstadium in diesen Zellen.

In dieser Stellungnahme gehen wir auf diese moderne Dreifachkombinationstherapie für Patienten mit einem metastasierten und kastrationsresistenten Prostatakarzinom weiter ein. Dabei geht es um die Kombination aus einem Hormonentzugspräparat, dem gegen den Androgenrezeptor selektiven und auch zielgerichteten Wirkstoff Enzalutamid, und dem gegen

das PARP-Enzym selektiven und ebenfalls zielgerichteten Wirkstoff Talazoparib. Die wichtige Bedeutung dieser Dreifachkombinationstherapie für mCRPC-Patienten geht ebenfalls aus der kürzlich angepassten S3-Leitlinie der Medizinischen Fachgesellschaft für das Prostatakarzinom hervor. Darin wird für mCRPC-Patienten nicht nur explizit die Mutationstestung von Genen zur homologen Rekombinationsreparatur, kurz HRR, empfohlen, sondern auch eine differenzierte Therapie in Abhängigkeit des jeweiligen Ergebnisses. Dies hat mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit einen erheblichen Einfluss auf den Therapieerfolg und das weitere Leben des Patienten mit dieser Erkrankung.

Auch in der hier besprochenen klinischen Studie TALAPRO-2 wurde bei mCRPC-Patienten mit einer Mutation in einem Gen zur homologen Rekombinationsreparatur ein signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben mit dieser Dreifachtherapie erreicht. Meine Kollegin hat es genannt, eine klinisch relevante Verlängerung um elf Monate. Damit spielt der Medikamentenwirkstoff Talazoparib eine wichtige Rolle in der Versorgung dieser Patienten.

Für uns als pharmazeutischer Unternehmer ist es daher hier und heute ein Kernanliegen, dass der Gemeinsame Bundesausschuss der Empfehlung der ausgewiesenen deutschen medizinischen Experten auf dem Gebiet des Prostatakarzinoms folgt und die Patientengruppen auch in Bezug auf Mutationen von Genen in der homologen Rekombinationsreparatur betrachtet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Böhme und Herr Langhammer, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an Herrn Grimm und die Vertreter der AkdÄ. Frau Böhme hat es gesagt, in der Nutzenbewertung hat das IQWiG eine Effektmodifikation nach dem HRR-Mutationsstatus gesehen. Das wurde von Frau Böhme adressiert. Demnach zeigt sich für Patienten ohne HRR-Defizienz nach den Kriterien des IQWiG ein geringerer Nutzen, für Patienten mit einer HRR-Defizienz insgesamt kein Zusatznutzen. Wir sehen – auch das wurde adressiert – beim Endpunkt Gesamtüberleben einen Vorteil bei den Patienten mit HRR-Defizienz.

In Ihrer Stellungnahme führen Sie aus, dass dieser Vorteil durch Patienten mit BRCA1/2-Mutationen getragen wird. Es stellt sich die Frage, wie Sie insbesondere vor diesem Hintergrund den Stellenwert von Talazoparib gegenüber den weiteren PARP-Inhibitoren klinisch einordnen, auch unter Berücksichtigung der breit gefassten Zulassung von Talazoparib, ohne Einschränkung auf HRR-defiziente Patienten. Herr Professor Grimm, vielleicht können Sie uns hier ein Stück weit mitnehmen.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Die PARP-Inhibitoren sind im Grunde genommen letztlich alle eine zielgerichtete Therapie, und die HRR-Gene sind die Zielgene dafür, wobei nicht alle HRR-Gene gleich sind. In der TALAPRO-2-Studie war eine zweite Kohorte mit rund 400 Patienten, bei denen man jeweils die HRR-Mutation charakterisiert hat. Man sieht relativ deutlich, dass das bei bestimmten HRR-Genen gut funktioniert, und es gibt welche, zum Beispiel ATM, wo das, auch wenn sie mutiert sind, wahrscheinlich keinen Effekt hat. Wenn wir die Kohorte ohne HRR-Mutationen nehmen, sehen wir einen Effekt auf das progressionsfreie Überleben. Das spricht aus meiner Sicht dafür, dass in dieser Population praktisch Genveränderungen vorliegen, die wir bisher nicht erkannt haben, die diesen Effekt hervorrufen. Den sehen wir bei den anderen PARP-Inhibitoren auch.

Das heißt aus meiner Sicht, wir haben Kohorten bei der Kombinationstherapie, die durch die EMA zugelassen ist – das gilt nicht nur für Talazoparib, sondern auch für Olaparib –, wo wir einen Effekt sehen, der wahrscheinlich auf nicht bekannte Veränderungen zurückzuführen ist. Wir haben HRR-Mutationen, von denen die meisten druggable sind und bei denen das wirkt. Es gibt aber einzelne HRR-Gen-Mutationen, bei denen das nicht funktioniert, zum Beispiel ATM, was durchaus eine gewisse Rolle spielt. So würde ich das aus medizinischer Sicht sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Herr Dr. Wiedemann, Herr Ludwig, möchten Sie ergänzen?

Herr Dr. Wiedemann (AkdÄ): Das IQWiG hat durch die Metaanalyse etwas sehr Vernünftiges gemacht, nämlich nachgewiesen, dass in den Daten etwa jeder fünfte Patient, jeder fünfte Mann solche Mutationen von BRCA hat. Wenn man die Daten mit diesem sehr komplexen Design ganz nüchtern betrachtet, findet man heraus, dass es die Patienten sein könnten, die von Talazoparib tatsächlich profitieren. Dafür gibt es Anhaltspunkte, aber warum keine Beweise? Beweise gibt es deshalb nicht, weil in der Studie in den Einschlusskriterien nicht ausdrücklich ausgeschlossen wurde, dass Patienten, die eine Chemotherapie brauchen, hier nicht enthalten sein dürfen. Das ist ein großer Mangel für den klinisch tätigen Arzt. Wenn man sich darauf verlassen will, muss das zuverlässig sein. Das ist aber in der Studie TALAPRO-2 nicht passiert.

Das andere Problem dieser Studie ist, dass die Behandlung der Knochenmetastasen nicht in irgendeiner Weise für den Kliniker nachvollziehbar geregelt worden ist. Das sind zwei große Schwächen bei diesem Krankheitsbild. Es könnte sein – und es gibt Anhaltspunkte, die aber statistisch noch nicht ausreichend bearbeitet sind, deshalb Anhaltspunkte –, dass die HRR-mutierten Männer mit diesem Prostatakarzinom tatsächlich in einer Weise, die Sie gerade vorgetragen haben, profitieren. Dafür bräuchten wir aber mehr Daten. Das heißt, aus Sicht unserer Arbeitsgruppe in der Arzneimittelkommission könnte eine Befristung, um mehr Daten zu erlangen, sinnvoll sein. Alle Patienten mit diesen Krankheitsbildern, die vorbehandelt sind, und alle Patienten, die diese Mutation nicht haben, profitieren unserer Ansicht nach nicht von dieser Behandlung.

Auf der anderen Seite gibt es nicht nur Anhaltspunkte, sondern Beweise dafür, dass die Toxizität der Kombinationstherapie zugenommen hat. Insofern kann man etwas deutlich sagen, diese Patienten profitieren nicht, sondern wir beschädigen diese Patienten, wenn wir in dieser Situation Talazoparib geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Wiedemann. – Herr Ludwig, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich habe im Prinzip keine Ergänzung. Ich glaube, das ist vom Design her insgesamt sehr kompliziert, und gerade das Argument von Herrn Wiedemann und auch von anderen, dass ohne BRCA1-Mutation möglicherweise eher ein negativer Effekt auftritt, ist sehr wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. Ich habe jetzt eine Frage von Herrn Sievers, dann eine Replik von Herrn Hubbe von Pfizer auf das, was angesprochen wurde. Aber zunächst Herr Sievers.

Herr Sievers: Herr Grimm, Sie haben gesagt, dass es sich hierbei um eine zielgerichtete Therapie handelt. Wir haben eine Frage zur Testung des HRR-Status. Wie kompliziert ist diese Testung? Wie häufig bleibt der Status am Ende unbekannt? Kommt es in der Praxis häufig vor, dass der Status nicht bestimmbar ist? Oder ist es für jeden Patienten klar ermittelbar, ob ein HRR-Defekt vorliegt oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Grundsätzlich können Sie das natürlich bestimmen. Das ist in den Studien auch gemacht worden. Wie gesagt, die Studie bestand aus zwei Kohorten, insgesamt 800 Patienten. Bei 400 davon hat man das praktisch in jedem Einzelfall bestimmt. Es gibt Einzelfälle, bei denen das technisch vielleicht nicht auf Anhieb funktioniert. Grundsätzlich bestimmen kann man das. Im Moment ist es in der Regel so, wenn Sie das anfordern – Ihre zweite Frage, die darin steckte, war, ob wir das automatisch für jeden Patienten bekommen. Wir beantragen zunächst einmal eine BRCA-Testung, weil die Zulassung momentan so ist: BRCA-Testung, Zulassung für Olaparib zum Beispiel oder für Akeega. Unabhängig vom HRR-Mutation-Status brauchen wir es nicht. Die Pathologen liefern uns in der Regel ein Panel von 15, 16 Genen. Aber das ist unterschiedlich. Aber bekommen können Sie das.

Ich möchte den beiden Kollegen ein wenig widersprechen. In dieser Studie war schon eine Reihe von Genen dabei, gerade in dieser Studie, weil man eine sehr große Population durchsequenziert und das auch für jedes einzelne Gen runtergebrochen veröffentlicht hat. Wir haben aus den anderen PARP-Inhibitor-Studien zunehmende Evidenz für Einzelgene. Wir können das, wenn wir bis ins Letzte analysieren, welche HRR-Mutation vorliegt oder nicht, schon relativ gut bestimmen und damit ein Ansprechen der Therapie vorhersagen. Es gibt Gene, bei denen es keine Korrelation mit dem Outcome hat, da liegt eine Mutation vor und trotzdem wirkt das nicht. Andersherum gibt es bei den Patienten ohne HRR-Mutation welche, wo wir das bisher offensichtlich nicht erkennen und das nicht wissen. Auch da brauchen wir mehr Daten. Wenn wir das mit zunehmendem Wissen über die PARP-Inhibitoren insgesamt – das ist ein Klasseneffekt – analysieren, werden wir das besser verstehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. Herr Sievers, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Herr Sievers: Die Frage ist beantwortet, ich hätte aber direkt in der Konstellation eine Frage an den pU. In der Studie gab es 20 Prozent der Patienten, bei denen der HRR-Status unklar war. Könnten Sie die Hintergründe erläutern, warum bei so vielen Patienten der HRR-Status nicht ermittelt werden konnte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sievers. Herr Hubbe, Sie hatten sich ohnehin gemeldet. Können Sie dazu auch etwas sagen?

Herr Hubbe (Pfizer): Das mache ich sehr gerne. In der Studie war es so, dass alle Patienten mit der Randomisierung prospektiv getestet wurden, entsprechend Tumormaterial eingesendet wurde. Sie sagen völlig korrekt, am Anfang hat es circa 20 Prozent der Patienten gegeben, bei denen ein unbekanntes Testergebnis vorlag. Das war dort der Fall, wo zum Beispiel die Probenmenge, die eingereicht wurde, für eine Analyse nicht ausreichend war oder wo ältere Proben eingesandt wurden, wo sich das nicht mehr feststellen ließ. Es wurde nach der Studie, um genau das zu adressieren, noch einmal retrospektiv getestet, und dort konnte bei circa 95 Prozent der Patienten der Mutationsstatus bestimmt werden.

Ich würde gerne kurz noch etwas zu den Punkten Chemotherapie und Behandlung der Knochenmetastasen ergänzen. Bezüglich der Chemotherapie ist es so, dass es keine exakt definierten Kriterien gibt, wann ein Patient für die Chemotherapie geeignet ist. Der behandelnde Arzt berücksichtigt hier den Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen, vielleicht auch Begleitmedikation, auch den Patientenwunsch, der eine Rolle spielt. Als die Entscheidung für den Arzt in den Studienzentren anstand, wird er mit dem Patienten besprechen, ob der Patient für die Studie geeignet ist oder ob er aus ärztlicher Sicht einer Chemotherapie zugeführt werden sollte; denn der Arzt hat immer das Ziel, dem Patienten die bestmögliche Therapie anzubieten. Dann wäre dieser Patient nicht in die Studie eingeschlossen worden, sondern hätte eine Chemotherapie erhalten.

Das Gute ist, dass auch Patienten metastasiert hormonsensitiv, die dort eine Docetaxel-Therapie erhalten haben, auch noch nach der Chemotherapie, wenn Ein- und Ausschlusskriterien stimmen, in die TALAPRO-2-Studie hätten eingeschlossen werden können. 20 Prozent der Patienten der Kohorte 1 und sogar 30 Prozent der Patienten der Kohorte 2 hatten eine Chemotherapie in der Vortherapie. Von daher glauben wir, dass das dort gut berücksichtigt wurde.

Zur Frage zu den Knochenmetastasen: Die S3-Leitlinie empfiehlt hier die analgetische Begleitung von Knochenmetastasen und zur Verhinderung von Komplikationen den Einsatz von Zoledronsäure und einen Antikörper, der gegen RANK-Liganden gerichtet ist, um Knochenfrakturen zu verhindern. Diese Begleittherapien waren in der Studie erlaubt. Ein Patient mit vorbestehenden behandlungsbedürftigen Knochenmetastasen, ist gar nicht erst in die Studie eingeschlossen worden. Während der Therapie in der Studie besteht da kein plötzlicher neuer Behandlungsbedarf. Wenn es zu einem Progress gekommen sein sollte,

standen chirurgische Maßnahmen, auch Bestrahlung zur Verfügung. Von daher entspricht das dem, was der Arzt in der Praxis als Armamentarium zur Verfügung stehen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hubbe. Ich frage noch einmal Herrn Sievers – der zweite Teil ging als Replik an die AkdÄ: Ist Ihre Frage damit beantwortet?

Herr Sievers: Ja, ist beantwortet, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Bickel und anschließend Herr Kranz vom IQWiG. – Ich begrüße auch Herrn Wörmann, der seit gut fünf Minuten zugeschaltet ist. Bitte schön, Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine Nachfrage an Herrn Professor Grimm. Habe ich das richtig verstanden, dass der HRR-Mutationsstatus nicht standardmäßig erhoben ist? Ich habe eben herausgehört, dass man das anfordern kann, dass das aber nichts ist, was standardmäßig erhoben wird. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ja. Wir erheben nur. Wir fordern eine BRCA-Testung an. Wir bekommen meist mehr als das, aber es ist nicht klar definiert. Wenn wir es testen lassen, müssen wir praktisch mehr oder minder eine Genom-Sequenzierung oder ein Krebspanel anfordern, und das bekommen wir standardmäßig nicht. Standardmäßig bekommen wir sicher nur die BRCA-Testung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Frau Bickel?

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kranz, IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich möchte kurz noch etwas zur Methodik sagen, die wir in unserer Dossierbewertung angewendet haben. Zunächst muss man feststellen, dass für das gesamte Anwendungsgebiet unabhängig vom Mutationsstatus erst einmal eine Fragestellung festgelegt wurde. Demnach sind alle eingeschlossenen Patienten der Studie TALAPRO-2 zunächst von dieser Fragestellung umfasst und wurden von uns dementsprechend gemeinsam ausgewertet. Das Merkmal des HRR-Mutationsstatus haben wir dann über Heterogenitätstests in der Metaanalyse untersucht, und dabei zeigen sich in einigen Endpunkten relevante Interaktionen, die letztendlich zu einer getrennten Ableitung des Zusatznutzens geführt haben. Das entspricht vollständig unserer üblichen Methodik.

Auch hier muss man anmerken – das haben wir gerade besprochen –, dass für einen relevanten Anteil der Patienten der Mutationsstatus unbekannt war. Das heißt, diese Auswertungen sind nicht vollständig trennscharf. In der Kohorte 1 sind zu einem relevanten Anteil Patienten enthalten, die potenziell eine Mutation aufweisen, die aber schlicht nicht nachgewiesen wurde.

Wenn man sich den Zulassungsstatus anschaut, ist es so, dass die EMA eine Zulassung unabhängig von dem HRR-Status erteilte, während die FDA das Anwendungsgebiet auf die Patienten mit einer HRR-Mutation beschränkt hat. Beim Blick auf die Daten muss man sagen, dass die breite Zulassung durch die EMA nicht gänzlich nachvollziehbar ist. Für Patienten ohne HRR-Mutation zeigen sich in patientenrelevanten Endpunkten ausschließlich Nachteile. Vielleicht kann der pU im Verlauf noch etwas zu diesen divergierenden Einschätzungen der Zulassungsbehörden sagen.

Ich habe zu den patientenberichteten Endpunkten in der Studie TALAPRO-2 zwei Fragen an den pU. Es war geplant, dass die patientenberichteten Endpunkte über den Progress hinaus bis zum Studienende erhoben werden sollen. Das ist sinnvoll und entspricht dem, was wir seit Jahren fordern. Aus den Daten geht jetzt jedoch hervor, dass dies letztendlich nicht erfolgt ist, da die Beobachtungsdauer der patientenrelevanten Endpunkte im Vergleich zum

Gesamtüberleben deutlich verkürzt ist. Wie ist das zu erklären? Aus der Stellungnahme geht das nicht hervor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt hat sich Herr Kullack von Pfizer gemeldet. Dann habe ich Herrn Grimm und Herrn Wörmann. Herr Kullack zunächst.

Herr Kullack (Pfizer): Zur Beobachtungsdauer: Man sieht, dass die Beobachtungsdauer länger ist als die Behandlungsdauer. Die Daten sind in die Analysen eingeflossen. Das wird auch bis zum Tod beobachtet. Jedoch ist festzustellen, dass die Rücklaufquoten dementsprechend – – Wir haben in der Stellungnahme Analysen nachgereicht. Man sieht hier, dass es ein oder zwei Zeitpunkte nach der Progression relativ gute Rücklaufquoten gibt. Danach fällt das sehr stark ab, sodass diese Unterschiede weiterhin bestehen, auch wenn bis zum Tod beobachtet wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich schaue in Richtung IQWiG. Nachfrage, Herr Kranz?

Herr Dr. Kranz: Das ist das, was ich beschrieben habe. Die Beobachtungsdauer ist deutlich kürzer. Meine Frage war, warum das so ist. Warum brechen die Rücklaufquoten nach dem Progress so stark ein, obwohl Sie doch geplant haben, die Fragebögen auch nach dem Progress weiter zu erheben? Das ist bisher nicht erklärlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Böhme.

Frau Böhme (Pfizer): Hier zeigen sich aus unserer Sicht die Herausforderungen, die sich mit der Erhebung der patientenberichtenden Endpunkte nach Behandlungsende in der Praxis ergeben. Wir hätten es uns auch anders gewünscht, aber das sind die Herausforderungen, die wir in der Regel bei so einem Studiendesign erwarten. Wir finden es sehr positiv, dass wir entsprechende Erhebungen auch nach Behandlungsende zumindest für einen gewissen Zeitraum für die Patienten haben. Hier wurde in vorangegangenen Bewertungen schon häufig besprochen, inwieweit man in den patientenberichtenden Endpunkten sieht, wie sich der Progress auswirkt. Wir haben immerhin diese Erhebungen nach Progress. Es liegen nicht für alle Patienten die Daten bis zum Versterben vor, aber aus unserer Sicht ist es das, was man in der Praxis erwarten kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Grimm, Herr Wörmann, dann wieder Herr Kranz.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Noch einmal zu der Anmerkung, was die Zulassung der EMA und der FDA betrifft: Es ist in der Tat auch für mich – und ich denke für die meisten medizinischen Fachexperten – nicht ganz nachvollziehbar, warum die Zulassungen zwischen FDA und EMA für die einzelnen PARP-Inhibitoren so unterschiedlich sind. Wir haben letztlich für alle PARP-Inhibitoren, die jetzt in Kombination zugelassen sind, sehr ähnliche, vergleichbare Daten. Wir haben bei der Talazoparib-Studie den Spezialfall, dass wir eine zweite Kohorte hatten, wo alle eine Mutation hatten, was die Gesamtgruppe, die Sie dann bewertet haben, am Ende sehr stark beeinflusst. Aber ansonsten sind die Daten zumindest aus meiner Sicht als Mediziner sehr vergleichbar und deshalb die Zulassung, die FDA und EMA gegeben haben, überhaupt nicht nachvollziehbar. Warum das eine breit, das andere auf HRR-mutiert oder BRCA-mutiert beschränkt wird, kapiere ich nicht. Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann und dann noch einmal Frau Böhme.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Entschuldigung, es tut mir Leid für die Verspätung. Es gab eine aktuelle BfArM-BMG-Anfrage, die unbedingt beantwortet werden musste. – Ich glaube, der kritische Punkt ist hier – Herr Grimm hat es angedeutet –, wo wir die HRR-Defizienz positionieren. Wir haben in der neuen S3-Leitlinie festgelegt, dass HRR-defizient getestet werden soll. Wir haben noch Probleme, das in den Standard hineinzutun, aber die Pathologen haben mit uns ein Standardrepertoire erarbeitet, sodass wir uns in der Gesamtgruppe – Herr Grimm koordiniert die Leitlinie – im Konsens abgestimmt haben, dass es eine HRR-Defizienz-Testung geben soll.

Jetzt haben wir das Problem – Herr Kranz hat darauf hingewiesen –, dass wir in dieser Gruppe eine sehr große Heterogenität haben. Zahlenmäßig dominierend sind die Patienten mit BRCA1/2-Mutation. Es sind vor allem die BRCA2-Mutationen, die eindeutig einen Vorteil haben. Es gibt Hinweise, dass auch andere Defizienzen dazu führen, aber es ist eine Gruppe von elf weiteren Genen, die dort getestet wurden, und das macht eine Unübersichtlichkeit. Da die in den anderen Gruppen wohl nicht ganz gleich verteilt sind, auch Herr Grimm hat darauf hingewiesen, kann man darauf kommen, dass es mit Olaparib und anderen PARP-Inhibitoren etwas andere Daten gibt. Deshalb haben wir uns jetzt in der S3-Leitlinie sehr klar festgelegt, dass für Patienten mit BRCA1/2-Mutation die Verwendung von PARP-Inhibitoren eine Standardtherapie ist. Bei den anderen Indikationen haben wir uns etwas offengehalten. Da sehen wir die Option, weil eindeutig Patienten profitieren, aber ich glaube, wir können noch nicht hundertprozentig sicher sagen, welche von den anderen Mutationen, die diese HRR-Defizienz auslösen, wirklich die entscheidenden sind. So ist im Moment meine Lesart der Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt noch einmal Frau Böhme und dann wieder Herr Kranz. Frau Böhme, bitte.

Frau Böhme (Pfizer): Ich wollte ergänzend zum Thema der Zulassung sagen: Herr Kranz, Sie erwähnten, dass in den patientenrelevanten Endpunkten für die Nichtmutierten keine Vorteile zu sehen wären. Die EMA sieht das anders. Die EMA berücksichtigt im Unterschied zur Nutzenbewertung auch Endpunkte wie das progressionsfreie Überleben und die objektive Ansprechrates. Für die EMA ist immer entscheidend, dass sich kein gegenläufiger Effekt im Gesamtüberleben für diese Gruppe zeigt, auch wenn die Daten noch nicht final sind. Das ist in dieser Situation der Fall. Entsprechend ist die Zulassung erteilt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kranz, haben Sie weitere Fragen?

Herr Dr. Kranz: Ja, ich möchte noch einmal auf die patientenberichteten Endpunkte zurückkommen, und zwar auf die Operationalisierung. Im Dossier haben Sie für die patientenberichteten Endpunkte verschiedene Operationalisierungen vorgelegt, für den BPI-SF laut Ihren Angaben zum einen die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und zum anderen die Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung haben wir herangezogen. In Ihrer Stellungnahme beschreiben Sie nun aber, dass es sich bei der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ für den BPI-SF eigentlich um die Zeit bis zur einmalig bestätigten Verschlechterung handelt. Daher meine Frage: Welche Operationalisierung haben Sie im Dossier letztendlich für den BPI-SF vorgelegt? Handelt es sich bei den Auswertungen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die EORTC-Skalen und die EQ-5D VAS ebenfalls um eine einmalig bestätigte Verschlechterung? Das ist von zentraler Bedeutung, da Auswertungen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung in der vorliegenden Datensituation nicht sinnvoll interpretierbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Kullack.

Herr Kullack (Pfizer): Für die BPI-SF ist es die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, wie wir es in der Stellungnahme geschrieben haben. Bei allen anderen, also bei den EORTC, QLQ-C30 und PR25, ist es die Zeit bis zur ersten Verschlechterung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Kranz?

Herr Dr. Kranz: Ja, das ist damit klargeworden. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen? – Frau Weckwerth.

Frau Weckwerth: Ich habe noch eine Frage zu den Nebenwirkungen. Vom pU wurde erwähnt, dass Nebenwirkungen, insbesondere die Anämie bei Talazoparib, erwartbar sind. Ich hätte die Frage an die Kliniker: Wie ist das im Vergleich zu anderen PARP-Inhibitoren? Stellt sich das bei Talazoparib ähnlich dar?

Herr Dr. Wiedemann: Vergleichbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann hat sich gemeldet. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es handelt sich hierbei um Substanzklasseneffekte. Das entspricht dem, was wir auch für die anderen drei, Ihnen inzwischen bekannten Olaparib, Niraparib und Rucaparib gesehen haben. Das macht schon einen Unterschied, was das Ausmaß angeht. Wir sehen zum Beispiel bei den gynäkologischen Tumoren konkreter eher Neutropenien und Leukozytopenien. Hier sehen wir verstärkt Anämien und haben die besondere Situation, dass Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom dauerhaft androgensupprimiert sind und das macht per se eine Anlage zur Anämie. Es gibt deutliche Hinweise, dass Testosteron an sich einen stimulierenden Einfluss auf die Erythropoese hat. Hier gibt es wahrscheinlich als Erklärung für die stärkere Anämie einen Kombinationseffekt der ohnehin gegebenen Androgensuppression plus den substanzklassenspezifischen PARP-Inhibitor-Effekt. Deshalb kam hier, glaube ich, die Rate von etwas über 30 Prozent transfusionspflichtigen Anämien heraus. Aber das kann ich eigentlich nur so erklären, dass das ein Kombinationseffekt ist, weil die Patienten schon regelhaft eine mäßiggradige Anämie haben, aber durchaus Werte zwischen 10 und 12, die zum Teil klinisch symptomatisch sind. Aber dazu gibt es eigene Studien, die das, glaube ich, ganz gut belegen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. Gibt es dazu Ergänzungen, Herr Grimm, Herr Wiedemann oder Herr Ludwig? – Nein, ich sehe, es ist okay. Ist die Frage beantwortet, Frau Weckwerth, oder haben Sie weitere Fragen?

Frau Weckwerth: Ja, ich hätte eine Rückfrage. Ist damit auch der Endpunktabbruch wegen UE erklärbar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hubbe von Pfizer.

Herr Hubbe (Pfizer): Sie haben völlig Recht. Die Anämie als Leitnebenwirkung oder unerwünschtes Ereignis, das wir gesehen haben, ist auch das, was am häufigsten zum Therapieabbruch geführt hat. Die Anämie wurde bei 9,8 Prozent der Patienten als Grund angegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Weckwerth, haben Sie noch eine Frage?

Frau Weckwerth: Nein, das war es. Herr Wörmann hat sich noch gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das vielleicht noch ergänzen: Nach den Daten, die ich im Kopf habe, sind es 18 gegen 14 Prozent Abbrüche. Das ist kein dramatisch höherer Effekt. Im Talazoparib-Arm war es sogar niedriger, als wir das bei Olaparib gesehen haben. Da ist eine etwas höhere Rate herausgekommen. Wir sehen durch die Anämie eine etwas höhere Rate, aber keine verdoppelte Abbruchrate.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann schaue ich in die Runde. Herr Kranz, IQWiG.

Herr Dr. Kranz: Ich würde gerne noch einmal auf den Punkt der Möglichkeit der palliativen Bestrahlung zurückkommen. Im Studienprotokoll ist eindeutig festgehalten, dass eine palliative Bestrahlung erst nach einem radiografischen Progress durchgeführt werden darf. In der Stellungnahme sagen Sie jetzt, dass auch bei einem klinischen Progress, zum Beispiel beim Auftreten einer Schmerzsymptomatik, jegliche palliative Maßnahme erlaubt war. Das passt nicht so richtig zusammen. Können Sie das vielleicht noch einmal erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hubbe.

Herr Hubbe (Pfizer): Sobald ein Progress entsprechend bestätigt war, waren sowohl chirurgische und therapeutische Maßnahmen als auch die palliative Bestrahlung erlaubt. Solange der Patient unter der Therapie stabil war und die Begleitmedikation zur Vermeidung von Knochenkomplikationen – das hatte ich schon angesprochen – besteht kein Bedarf für entsprechende palliative Bestrahlung. Aber nach Progress war das völlig erlaubt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kranz.

Herr Dr. Kranz: Dann hätte ich dazu eine Rückfrage an die Kliniker. Ist es tatsächlich so, dass eine palliative Bestrahlung erst dann notwendig wird, wenn ein radiografischer Progress festgestellt wird? Oder ist es durchaus möglich, dass die Patienten eine palliative Bestrahlung brauchen, obwohl noch kein radiografischer Progress gemäß RECIST-Kriterien festgestellt wurde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann und dann Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir würden hier das Wort „palliativ“, glaube ich, breiter oder differenzierter fassen, Herr Kranz. Ich würde strikt „symptomorientierte Bestrahlung“ als Formulierung wählen. Das ist dann regelhaft eher durch den Progress verursacht, wenn zum Beispiel Wirbelmetastasen vorhanden sind. Das sind solche, die am häufigsten zu Schmerzen führen. Es ist regelhaft so, dass es dann auch einen Progress gibt, wobei Sie jetzt formal argumentieren können, es kann sein, dass der Tumor in dem Wirbelkörper 10 Prozent größer geworden ist, tierische Schmerzen verursacht und trotzdem noch nicht die RECIST-Kriterien für Progress erfüllt haben würde. Das heißt, ich würde als Kliniker, glaube ich, großen Wert darauf legen, hier das Wort „symptomorientiert“ unterzubringen. Wir sind hier eher im palliativen als im nicht kurativen Setting.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Grundsätzlich sind in allen Studienprotokollen solche palliativen Maßnahmen erlaubt. Letztlich können Indikationen Schmerzen, Frakturgefährdung oder Myelonkompression sein, und das ist in praktisch 100 Prozent der Fälle mit einem radiologischen Progress vergesellschaftet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hubbe, Sie hatten sich, glaube ich, auch dazu gemeldet.

Herr Hubbe (Pfizer): Ich hatte dazu, glaube ich, die Position, dass die Therapie gemacht werden konnte, wie es dann auch von den Fachgesellschaften kam.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Kranz?

Herr Dr. Kranz: Das ist okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann erteile ich Ihnen noch einmal das Wort, Frau Böhme – ich vermute, Sie machen das –, um eine Replik auf die letzten 46 Minuten zu werfen. Bitte schön, Frau Böhme.

Frau Böhme (Pfizer): Sehr gerne, vielen Dank. – Vielen Dank für die gute Diskussion, sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Vorsitzender. Ich fasse diese gerne kurz zusammen: Es wurde Talazoparib als nun dritter zugelassener PARP-Inhibitor in der Kombinationstherapie für das CRmPC in den letzten 45 Minuten diskutiert, und zwar auch mit Blick auf die breite Zulassung, die für Talazoparib ebenso wie für Olaparib vorliegt. Talazoparib ist der einzige PARP-Inhibitor, der in Kombination mit Enzalutamid zugelassen ist, wie gesagt, sowohl für Patienten mit als auch ohne eine HRR-Defizienz. Der Stellenwert des Mutationsstatus in den HRR-Genen wurde entsprechend diskutiert, wie wir es auch schon bei den vorangegangenen Anhörungen im Anwendungsgebiet zu den anderen PARP-Inhibitoren gehört haben. Hier wurde auch der Stellenwert für die Therapieentscheidung und in der Versorgung erwähnt.

Die Testung war eine Fragestellung, die für die Versorgung relevant ist. Sie ist gemäß der Fachinformation von Talazoparib aufgrund der breiten Zulassung nicht erforderlich. Wir haben aber auch gehört, dass sie für die Therapieentscheidung relevant ist und gemäß Leitlinien in den Empfehlungsgraden unterschieden wird.

Der zweite große Block waren die Daten aus der TALAPRO-2-Studie bzw. das Studiendesign. Hier wurde insbesondere das Thema der Ein- und Ausschlusskriterien bzw. der Erlaubnis der Behandlung von Knochenmetastasen im Rahmen der Studie diskutiert und das Thema der Metaanalyse. Wir haben hier ein komplexes Studiendesign mit mehreren Kohorten. Es liegt die Metaanalyse des IQWiG vor. Wir haben entsprechend dargelegt und meinen, auch aus den Stellungnahmen der Fachgesellschaften herausgehört zu haben, dass eine getrennte Betrachtung der Patientengruppen in dieser Situation durchaus angebracht ist.

Der letzte Block war das Thema Nebenwirkungen. Wie jede onkologische Therapie weist auch die Kombination aus Talazoparib und Enzalutamid Nebenwirkungen auf. Wir haben gehört, dass das zu den anderen bereits bekannten PARP-Inhibitoren vergleichbar ist. Die Anämie als vorstehendste Nebenwirkung wurde erwähnt. Durch entsprechendes Dosis- und Therapiemanagement ist diese aber gut behandelbar.

Talazoparib ist, wie gesagt, schon seit mehreren Jahren zugelassen. Es gibt Erfahrungen mit den anderen PARP-Inhibitoren. Da ist das Nebenwirkungsprofil bekannt und entsprechend handhabbar. Talazoparib stellt somit aus unserer Sicht eine wichtige zusätzliche Therapieoption für die Patienten im Anwendungsgebiet dar, und das unabhängig vom Mutationsstatus. Wir sehen aber, dass die Vorteile in der Population der HRR-mutierten Patienten deutlich ausgeprägter sind und diese von der Therapie mehr zu profitieren scheinen. Dies zeigt sich insbesondere im vorliegenden statistisch signifikanten Überlebensvorteil von elf Monaten im Median. Deshalb sehen wir aus unserer Sicht für diese Patientenpopulation einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Böhme, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank auch an Ihr Team für die Beantwortung der Fragen. Danke an die Kliniker. Wir werden das zu diskutieren haben, was heute besprochen worden ist. Damit beende ich diese Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. In zehn Minuten geht es weiter mit der nächsten Anhörung. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:50 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-321-z Talazoparib

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Talazoparib

[zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC)]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Strahlentherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Olaparib (Kombinationstherapie), Beschluss vom 06.07.2023
- (177Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan, Beschluss vom 06.07.2023
- Olaparib (Monotherapie), Beschluss vom 03.06.2021
- Radium-223-dichlorid, Beschluss vom 17.10.2019
- Enzalutamid, Beschluss vom 18.06.2015
- Sipuleucel-T, Beschluss vom 19.03.2015 (EU-Zulassung zurückgezogen)
- Radium-223-dichlorid, Beschluss vom 19.06.2014
- Enzalutamid, Beschluss vom 20.02.2014
- Abirateronacetat, Beschluss vom 04.07.2013
- Abirateronacetat, Beschluss vom 29.03.2012

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Talazoparib L01XK04 Talzena	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung vom 05.01.2024:</u> Talzena wird in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) angewendet, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.
Antiandrogene	
Bicalutamid L02BB03 generisch	Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer LHRH-(Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon)-Analogon-Therapie oder einer operativen Kastration.
Cyproteronacetat G03HA01 generisch	Zur palliativen Therapie des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms, <ul style="list-style-type: none"> - wenn sich die Behandlung mit LHRH-Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben, kontraindiziert sind oder der oralen Therapie der Vorzug gegeben wird, - initial zur Verhinderung von unerwünschten Folgeerscheinungen und Komplikationen, die zu Beginn einer Behandlung mit LHRH-Agonisten durch den anfänglichen Anstieg des Serum -Testosteron hervorgerufen werden können - zur Behandlung von Hitzewallungen, die unter der Behandlung mit LHRH-Agonisten oder nach Hodenentfernung auftreten.
Flutamid L02BB01 generisch	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist. <ul style="list-style-type: none"> - Initialtherapie in Kombination mit einem LH-RH-Analogon oder in Verbindung mit Orchiektomie (komplette Androgenblockade) sowie bei Patienten, die bereits mit einem LH-RH-Analogon behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatio testis erfolgt ist. - Zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprechen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist.
GnRH-Analoga	

Degarelix L02BX02 Firmagon	Firmagon ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom.
Buserelin L02AE01 z.B. Profact	Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat ist jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt.
Goserelin L02AE03 z.B. Zoladex	Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Leuprorelin L02AE02 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - Zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. - Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie. - Zur Behandlung des lokalisierten hormonabhängigen Prostatakarzinoms bei Patienten des mittleren und Hoch-Risikoprofils in Kombination mit der Strahlentherapie.
Triptorelin L01AA06 generisch	ist indiziert zur Behandlung des <ul style="list-style-type: none"> - lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms. - lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie.
Neuartige Hormontherapeutika	
Enzalutamid L02BB04 Xtandi	Xtandi ist angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist - zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. - [...]
Abirateronacetat L02BX03 generisch	Zytiga ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon: <ul style="list-style-type: none"> - zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert

	<ul style="list-style-type: none"> - zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. - [...]
Sonstige	
Radium-223-dichlorid V10XX03 Xofigo	Xofigo wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analagon (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angewendet, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.
Niraparib/Abiratero nacetat L01XK Akeega	Akeega wird angewendet mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.
Olaparib L01XX46 Lynparza	<p><u>Prostatakarzinom</u></p> <p>Lynparza wird angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und 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. - in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.
(177Lu)Lutetiumvipi votidtraxetan V10XX05 Pluvicto	Pluvicto wird in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-)positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden.

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-321-z (Talazoparib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 20. Dezember 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	7
3.3 Leitlinien.....	49
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	85
Referenzen.....	87

Abkürzungsverzeichnis

AA	Abiraterone Acetate
AAP	abiraterone acetate plus prednisone / prednisolone
ADT	Androgen Deprivation Therapy
AE	Adverse Events
APA	Apalutamide
ARAT	Androgen receptor-axis-targeted therapies
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Androgen suppression therapy
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
AUA	American Urological Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CAB	complete androgen blockade
CI	Confidence interval
CSS	cancer-specific survival
CUOG	Canadian Urologic Oncology Group
EAU	European Association of Urology
EBRT	External Beam Radiation Therapy
ECRI	Emergency Care Research Institute
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
DOC	Docetaxel
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EK	Expertenkonsens
ENZ	Enzalutamide
FFS	failure-free survival
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone agonist
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Gy	Gray
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mCRPC	metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer
mHSPC	metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer
mHNPC	metastatic Hormone-Naive Prostate Cancer
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
P	Prednisone
Parp	Poly(ADP-Ribose)-Polymerase
PCa	Prostate Cancer
PCSM	PCa-specific mortality
PFS	Progression-Free Survival
PLND	pelvic lymph node dissection
PSA	Prostate-Specific Antigen
PSA-PFS	prostate-specific antigen progression-free survival
QoL/QOL	Quality of Life
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC).

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Prostatakarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 04.08.2022 durchgeführt, die folgenden am 17.04.2023 und 11.12.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2.615 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 19 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Chen X et al., 2023 [3].

Comparative efficacy of second-generation androgen receptor inhibitors for treating prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

Therefore, we performed an indirect comparison and network meta-analysis of several SGARIs to assess their efficacy and toxicity in the treatment of patients with mHSPC, non-metastatic CRPC (nmCRPC), and **metastatic CRPC (mCRPC)**, which should in turn inform ARI selection for more effective treatments

Methodik

Population:

- Participants were patients with mHSPC, nmCRPC or **mCRPC**

Intervention:

- Second-Generation androgen receptor inhibitors (SGARI)

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Nicht näher spezifiziert

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and the Cochrane Library (January 2000 to December 2022)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool to assess the risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=7 (n=9488) → nur zwei Studien im vorliegenden AWG relevant
 - Studie AFFIRM (Scher et al., 2014)
 - Studie PREVAIL (Beer et al., 2014)

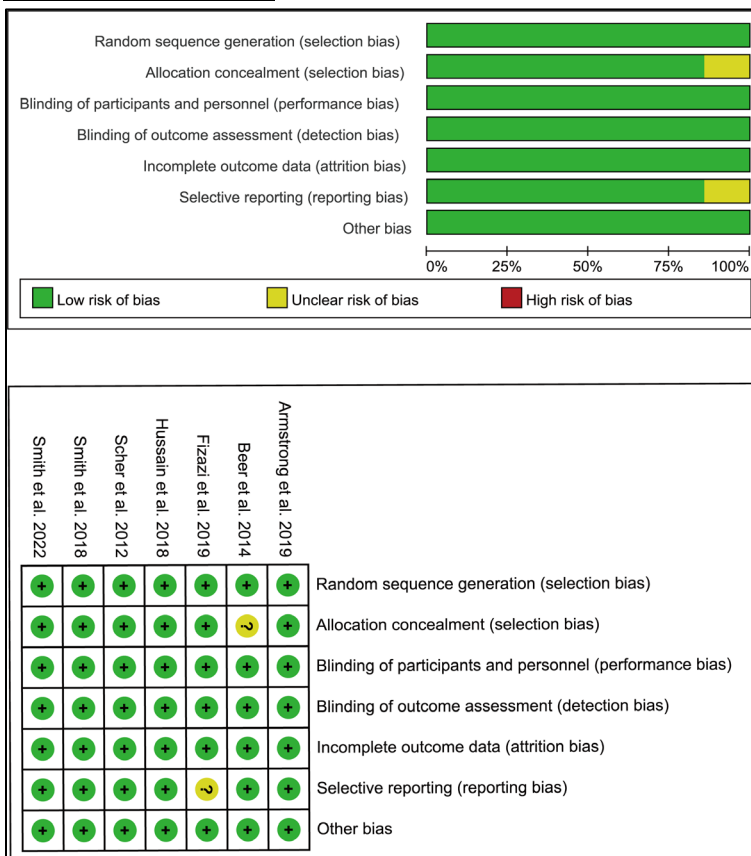
Charakteristika der Population/Studien:

TABLE 1 Characteristics of the trials included in the meta-analysis.

First author	Year	Clinical trial	Cancer characteristics	Median age (yr)	Intervention arm	Control arm	Median PSA (ng/ml)	ECOG performance status score
Armstrong	2019	ARCHES	mHSPC	70	Enzalutamide plus ADT ^a	Placebo plus ADT	5.4	0 (78.0%) 1 (21.8%)
Smith	2022	ARASENS	mHSPC	67	Darolutamide plus ADT	Placebo plus ADT	30.3	0 (71.6%) 1 (28.4%)
Scher	2012	AFFIRM	mCRPC	NA	Enzalutamide plus ADT	Placebo plus ADT	NA	NA
Beer	2014	PREVAIL	mCRPC	NA	Enzalutamide plus ADT	Placebo plus ADT	NA	NA
Smith	2018	SPARTAN	nmCRPC	74	Apalutamide plus ADT	Placebo plus ADT	NA	NA
Hussain	2018	PROSPER	nmCRPC	74	Enzalutamide plus ADT	Placebo plus ADT	11.1	0 (80) 1 (20)
Fizazi	2019	ARAMIS	nmCRPC	74	Darolutamide plus ADT	Placebo plus ADT	9.0	0 (68%) 1 (32%)

NA, Not available.
^aAndrogen deprivation therapy (ADT): Surgical (bilateral orchiectomy) or chemical (pharmaceutical) interventions resulting in the reduction of serum testosterone or blockade of the androgen receptor.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

mCRPC (2 Studien)

- OS and rPFSs were the primary endpoints of the studies on mCRPC that were included in our analysis. Initial data from the included study showed that both before and after chemotherapy, enzalutamide was beneficial for all included endpoints when compared with placebos

- In random effect direct meta-analysis SGARI improved OS (HR, 0.67; 95% CI, 0.59-0.76), rPFS (HR, 0.28; 95% CI, 0.13-0.57), time to PSA progression (HR, 0.20 95% CI, 0.14-0.30), and time to first skeletal-related event (HR, 0.71; 95% CI, 0.63-0.80)

21. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* (2012) 367:1187–97. doi: 10.1056/NEJMoa1207506

22. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* (2014) 371:424–33. doi: 10.1056/NEJMoa1405095

Anmerkung/Fazit der Autoren

According to our findings, the SGARIs had prolonged [...] OS and rPFS for mCRPC, as well as MFS for nmCRPC.

Further, both pre- and post-chemotherapy enzalutamide use improved OS in mCRPC patients, but for improving rPFS pre-chemotherapy use of enzalutamide should be preferred.

Kommentare zum Review

- Nur zwei Studien im vorliegenden AWG relevant
 - Studie AFFIRM (Scher et al., 2014)
 - Studie PREVAIL (Beer et al., 2014)
- Indirekter Vergleich aufgrund methodischer Mängel bzgl. der Annahmen nicht berichtet

Yanagisawa T et al., 2023 [19].

Efficacy of Systemic Treatment in Prostate Cancer Patients With Visceral Metastasis: A Systematic Review, Meta-analysis, and Network Meta-analysis

Fragestellung

We conducted this systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis (NMA) to assess the differential efficacy of the different combination therapies on survival outcomes of mPCa patients with visceral metastasis.

Methodik

Population:

- mPCa patients stratified by visceral metastasis status

Intervention:

- Currently available combination systemic therapy

Komparator:

- Standard systemic treatment

Endpunkte:

- OS and/or PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, and Scopus databases was performed in July 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Of the 12 RCTs, 6 included mHSPC patients and 6 included mCRPC patients

Charakteristika der Population/Studien:

- The PREVAIL and AFFIRM trials, which assessed the efficacy of ENZD ADT in mCRPC patients, provided the data of HR for OS in patients with visceral metastasis.^{34,39} Only the COU-AA-301 trial, which assessed the efficacy of ABI D ADT in mCRPC patients, included the patients with visceral metastasis.³⁵ In addition, the CARD, VISION, and PROfound trials provided OS data stratified by visceral metastasis status.³⁶⁻³⁸
- [...] the clinical settings and the control arms of these trials were different; therefore, we performed the meta-analysis of OS in the post-DOC setting only

Table 1. Study Demographics and Oncologic Outcomes of Included Randomized, Controlled Trials

Study name and first author	Year	Setting	Treatment arm	Control arm	Total patients	Total patients with visceral metastasis No. (%)	Median follow-up, mo	No. patients (treatment/control arm)		Median OS, mo (treatment/control arm)		HR (95% CI) of survival outcomes (treatment arm vs control arm)	
								No visceral metastasis	Visceral metastasis	No visceral metastasis	Visceral metastasis	No visceral metastasis	Visceral metastasis
1. Pre-ARSI													
PREVAIL, Beer et al	2014	Pre-DOC	ENZ + ADT	ADT	1,717	204 (12)	22	774/739	98/106	NR/30.2	27.8/22.8	OS: 0.69 (0.57-0.83) rPFS: 0.17 (0.14-0.22)	OS: 0.82 (0.55-1.23) rPFS: 0.28 (0.16-0.49)
AFFIRM, Scher et al	2012	Post-DOC	ENZ + ADT	ADT	1,199	278 (23)	ND	921	278	NR/14.2	13.4/9.5	OS: 0.56 (0.46-0.69)	OS: 0.78 (0.56-1.09)
COU-AA-301, de Bono et al	2011	Post-DOC	ABI + ADT	ADT	1,195	120 (10) ^d	12.8	ND	ND	17.1/12.3	12.9/8.3	OS: 0.69 (0.58-0.82)	OS: 0.79 (0.59-1.05)
2. Post-ARSI													
PROfound, Hussain et al	2021	Either pre- or post- DOC	OLA + ADT	ARSI + ADT	245 ^e	78 (32)	ND	106/46	46/32	ND	ND	OS Bone only: 0.64 (0.35-1.22) Other: 0.62 (0.34-1.18)	OS: 0.99 (0.57-1.74)
CARD, de Wit et al	2019	Post-DOC	CBZ + ADT	ARSI + ADT	255	46 (18)	9.2	209	46	ND	ND	OS: 0.50 (0.36-0.69)	OS: 0.79 (0.41-1.52)
VISION, Sartor et al	2021	Post-DOC	177-Lu-PSMA-617	SOC	831	178 (21) Lung: 77 Liver: 101	20.9	503/246	48/34	ND	ND	OS: 0.62 (0.51-0.76) ^d	OS: 0.87 (0.53-1.43) ^d

Abbreviations: 177-Lu-PSMA-617, lutetium-177-prostate-specific membrane antigen-617; ABI, abiraterone; ADT, androgen deprivation therapy; APA, apalutamide; ARSI, androgen receptor signaling inhibitor; CBZ, cabazitaxel; CI, confidence interval; cPFS, clinical progression-free survival; DAR, darolutamide; DOC, docetaxel; ENZ, enzalutamide; HR, hazard ratio; mCRPC, metastatic castrate-resistant prostate cancer; mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer; ND, no data; NR, not reported; NSAA, nonsteroidal antiandrogen; OLA, olaparib; OS, overall survival; rPFS, radiographic progression-free survival; SOC, standard of care.

a ARCHES: 205 patients, ENZAMET: 503 patients, TITAN: 113 patients were allowed to use docetaxel before randomization or concomitantly.

b Data from interim analysis.

c High-volume disease with bone metastases alone.

d Described in liver metastasis.

e Described as Cohort A defined as patients with at least 1 alteration in BRCA1, BRCA2, or ATM.

Qualität der Studien:

Supplementary Figure 1. Risk of bias summary of the included RCTs

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
AFFIRM	+	+	+	+	+	+
ARASENS	+	+	+	+	+	+
ARCHES	+	+	+	+	+	+
CARD	±	+	+	+	+	+
CHARRTED	+	+	+	+	+	+
COU-AA-301	+	+	+	+	+	+
ENZAMET	+	+	+	+	+	+
LATITUDE	+	+	+	+	+	+
PREVAIL	+	+	+	+	+	+
PROfound	+	+	+	+	±	+
TITAN	+	+	+	+	+	+

D1: Bias arising from the randomization process
D2: Bias due to deviations from intended interventions
D3: Bias due to missing outcome data
D4: Bias in measurement of the outcome
D5: Bias in selection of the reported result

+ Low
- High
± Some concerns

Studienergebnisse:

• Efficacy of Combination Systemic Therapy in Post-DOC mCRPC Patients

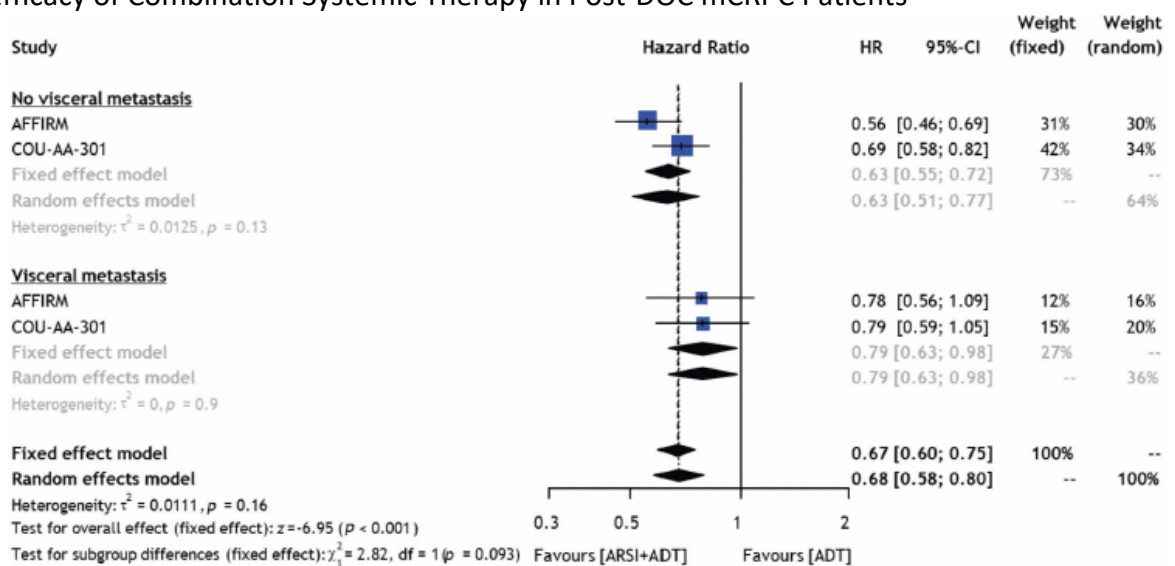


Figure 4. Forest plots showing association of adding androgen receptor signaling inhibitor (ARSI) to androgen deprivation therapy (ADT) for post-docetaxel metastatic castration-resistant prostate cancer with overall survival stratified by with or without visceral metastasis. CI indicates confidence interval; HR, hazard ratio.

• Other Clinical Settings of mCRPC.

- In the pre-DOC and pre-ARSI settings, the PREVAIL trial revealed an OS benefit only in patients without visceral metastasis (HR: 0.68, 95% CI: 0.56-0.82); statistical significance in patients with visceral metastasis was not reached (HR: 0.82, 95% CI: 0.55-1.23).³⁴
- In the post-ARSI setting, the CARD trial, which assessed the sequential impact of cabazitaxel over other ARSIs in patients who experienced disease progression after both DOC and ARSI, showed better HR for OS in patients without visceral metastasis

(HR: 0.50, 95% CI: 0.36-0.69); statistical significance in patients with visceral metastasis was not reached (HR: 0.79, 95% CI:0.41-1.52).36

- The PROfound trial, which assessed the efficacy of olaparib vs ARSI in mCRPC patients who harbored alterations in homologous recombination repair genes and whose disease had progressed during previous treatment with ARSI, reported that olaparib resulted in limited OS benefit in patients with visceral metastasis (HR: 0.99, 95% CI: 0.57-1.74) compared to those with bone metastasis only (HR: 0.64, 95% CI: 0.35-1.22).37
- The VISION trial, which assessed the efficacy of 177-Lutetium-PSMA-617 (lutetium-177prostate-specific membrane antigen-617) vs SOC (including ARSI) in mCRPC patients who experienced disease progression after ARSI and taxane chemotherapy, provided data on HR of OS stratified by presence or absence of liver metastasis. The authors reported that the OS benefit was only seen in patients without liver metastasis (HR: 0.62, 95% CI: 0.51-0.76); statistical significance in patients with liver metastasis was not reached (HR: 0.87, 95% CI:0.53-1.43).38

34. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014;371(5):424-433.

35. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011;364(21):1995-2005.

36. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2019;381(26):2506-2518.

37. Hussain M, Mateo J, Fizazi K. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2020;383(24):2345-2357.

38. Sartor O, de Bono J, Chi KN. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2021;385(12):1091-1103.

39. Scher HI, Fizazi K, Saad F. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012;367(13):1187-1197.

Anmerkung/Fazit der Autoren

- Despite the potential differential biology of visceral metastasis, novel systemic combination therapies using ARSIs and/or DOC reduce the risk of progression or death in patients with mHSPC as well as mCRPC, irrespective of visceral metastasis status.

Kommentare zum Review

- Es werden nur die Ergebnisse zur mCRPC Population beschrieben
- Auf Grund methodischer Limitationen werden nur die Ergebnisse der Metaanalyse, nicht jedoch der NMA, beschrieben

Yanagisawa T et al., 2023 [18].

Impact of performance status on efficacy of systemic therapy for prostate cancer: a meta-analysis

Fragestellung

We conducted this systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis (NMA) to assess the impact of PS on the efficacy of combination systemic therapies in patients with PCa. Moreover, we compared the outcomes of patients with worse PS (≥ 1) with patients with good PS

Methodik

Population:

- high-risk nmPCa, nmCRPC, mCRPC, and mHSPC stratified by ECOG PS (Patients)

Intervention:

- currently guideline-endorsed combination systemic therapy

Komparator:

- efficacy of standard systemic treatment at the time of study enrolment

Endpunkte:

- OS, PFS or MFS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of ScienceTM and Scopus databases were queried in June 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Of the 25 RCTs, [...] 11 studies included patients with [...] mCRPC, respectively
- In the pre-DOC setting, two studies comprising 2805 patients provided data on OS and three studies comprising 3180 patients provided data on PFS in patients with mCRPC treated with ARSI + ADT vs ADT alone.

Charakteristika der Population/Studien:

Study name and first author	Year	Setting	Treatment arm	Control arm	Number of patients		Inclusion criteria
					Treatment	Control	
<i>4. mCRPC</i>							
<i>4.1. Pre ARSI</i>							
TAX327 , Tannock et al. and Berthold et al. ^{39,51}	2004/2008	Pre DOC	DOC + ADT	Mitoxantrone +ADT	335 (every 3 weeks)	337	KPS \geq 60%
PREVAIL , Beer et al. ³⁸	2014	Pre DOC	ENZ + ADT	ADT	872	845	ECOG PS: 0-1
COU-AA-302 , Ryan et al. ^{46,47}	2013/2015	Pre DOC	ABI + ADT	ADT	546	542	ECOG PS: 0-1
TERRAIN , Shore et al. ⁵⁰	2016	Pre DOC	ENZ + ADT	Bicalutamide + ADT	184	191	ECOG PS: 0-1

ALSYMPCA, Parker et al. ⁴⁵	2013	Pre DOC (symptomatic)	Ra-223 + SOC	SOC	614	307	ECOG PS: 0-2
AFFIRM, Scher et al. ⁴⁹	2012	Post DOC	ENZ + ADT	ADT	800	399	ECOG PS: 0-2
COU-AA-301, de Bono et al. and Fizazzi et al. ^{40,43}	2011/2012	Post DOC	ABI + ADT	ADT	797	398	ECOG PS: 0-2
TROPIC, de Bono et al. ⁴¹	2010	Post DOC	CBZ + ADT	Mitoxantrone +ADT	378	377	ECOG PS: 0-2
4.2. Post ARSI							
PROfound, Hussain et al. ⁴⁴	2021	Either pre or post DOC	OLA + ADT	ARSI + ADT	162**	83**	ECOG PS: 0-2
CARD, de Wit et al. ⁴²	2019	Post DOC	CBZ + ADT	ARSI + ADT	129	126	ECOG PS: 0-2
VISION, Sartor et al. ⁴⁸	2021	Post DOC	177-Lu-PSMA -617	SOC	551	280	ECOG PS: 0-2

RCT: Randomized Controlled Trial, PS: Performance Status, HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval, ABI: Abiraterone, ADT: Androgen Deprivation Therapy, APA: Apalutamide, ARSI: Androgen Receptor Signaling Inhibitor, CBZ: Cabazitaxel, DAR: Darolutamide, DOC: Docetaxel, ENZ: Enzalutamide, NSAA: Nonsteroidal Antiandrogen, OLA: Olaparib, 177-Lu-PSMA-617; Lutetium-177-Prostate-specific membrane antigen-617, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status, nmCRPC: non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, mHSPC: metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, OS: Overall Survival, MFS: Metastasis-Free Survival, cPFS: clinical Progression-Free Survival, rPFS: radiographic Progression-Free Survival, SOC: Standard Of Care, ND: No Data, KPS; Karnofsky Performance Status

* Only patients treated with docetaxel were included

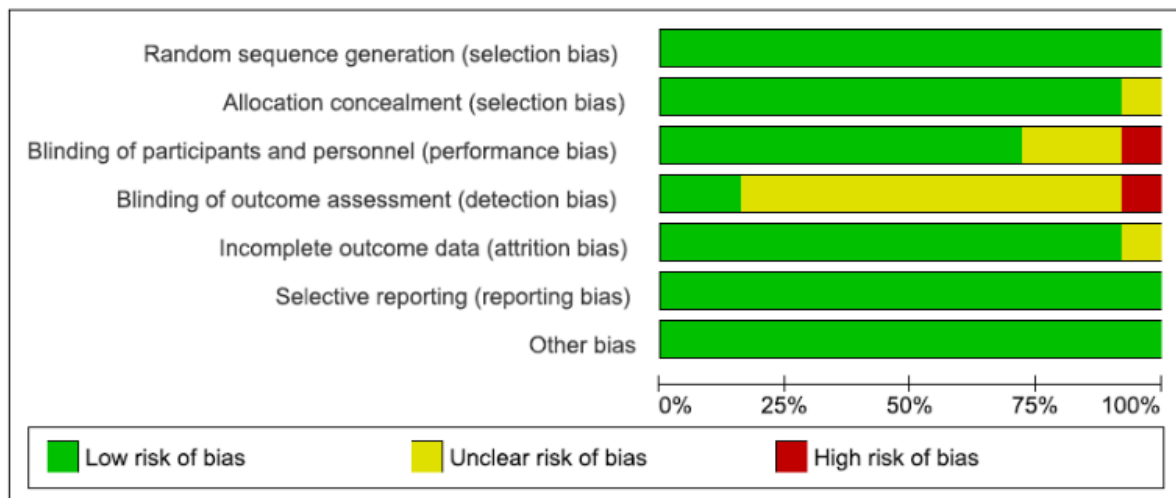
**Described as Cohort A defined as patients with at least one alteration in BRCA1, BRCA2, or ATM

#ARCHES: 205 patients, ENZAMET: 503 patients, TITAN: 113 patients were allowed to use docetaxel before randomization or concomitantly.

※1 Inclusion criteria was defined as N1, N0 and two of: $\geq T3$, GS 8-10, PSA ≥ 40 ng/mL, M0 (Bone scintigraphy and CT/MRI)

※2 Inclusion criteria was defined as patients with newly diagnosed and metastatic, node-positive, or high-risk locally advanced prostate cancer

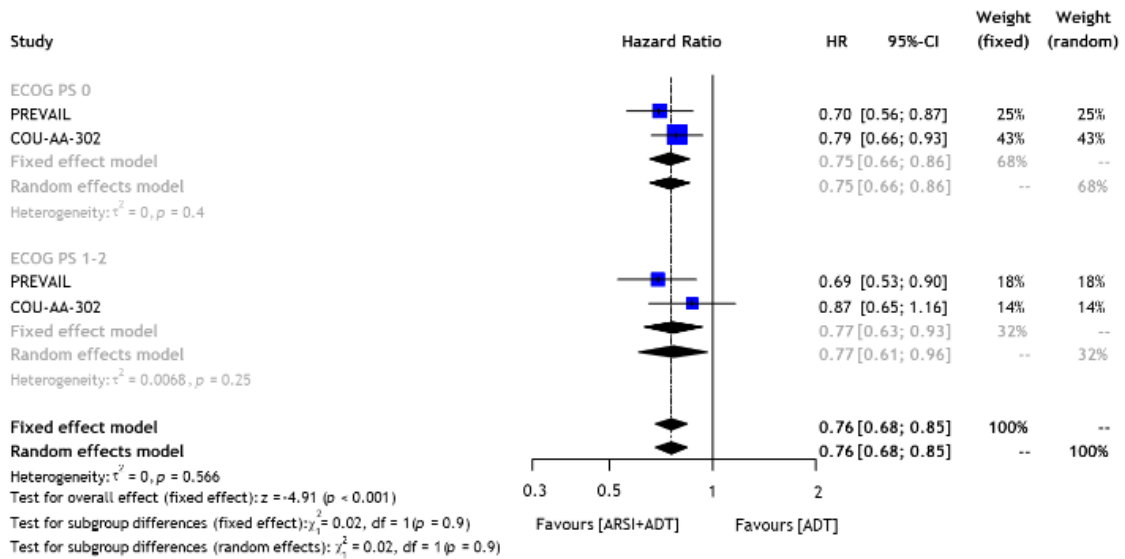
Qualität der Studien:



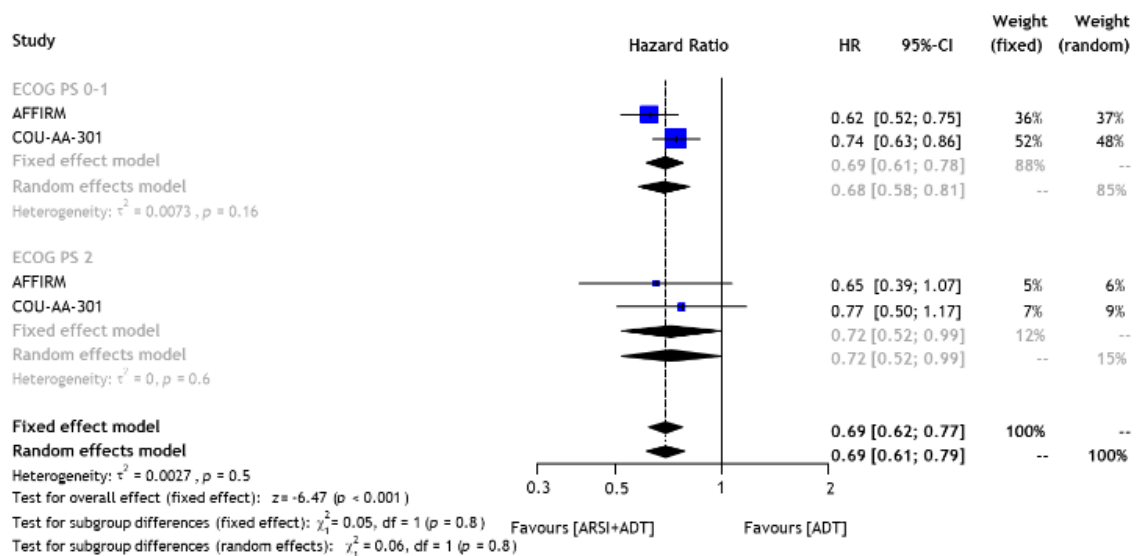
Studienergebnisse:

- OS
 - In the pre-DOC setting, two studies comprising 2805 patients provided data on OS with ARSI + ADT vs ADT alone. Adding ARSI to ADT reduced the risk of death in both patients with ECOG PS ≥ 1 (pooled HR 0.77, 95% CI 0.61–0.93) and those with ECOG PS 0 (pooled HR 0.75, 95% CI 0.66–0.86) with a comparable degree (P = 0.9, Fig. S6).
 - In the post-DOC setting, two studies comprising 2394 patients provided data on OS in patients with mCRPC treated with ARSI + ADT vs ADT alone. Fig. S6B revealed that adding ARSI to ADT reduced the risk of death in both patients with ECOG PS 2 (pooled HR 0.72, 95% CI 0.52–0.99) and those with ECOG PS 0–1 (pooled HR 0.69, 95% CI 0.61–0.78) with a comparable degree (P = 0.8).
 - The Cochrane's Q tests revealed no significant heterogeneity among analyses.

(A) Pre-DOC setting

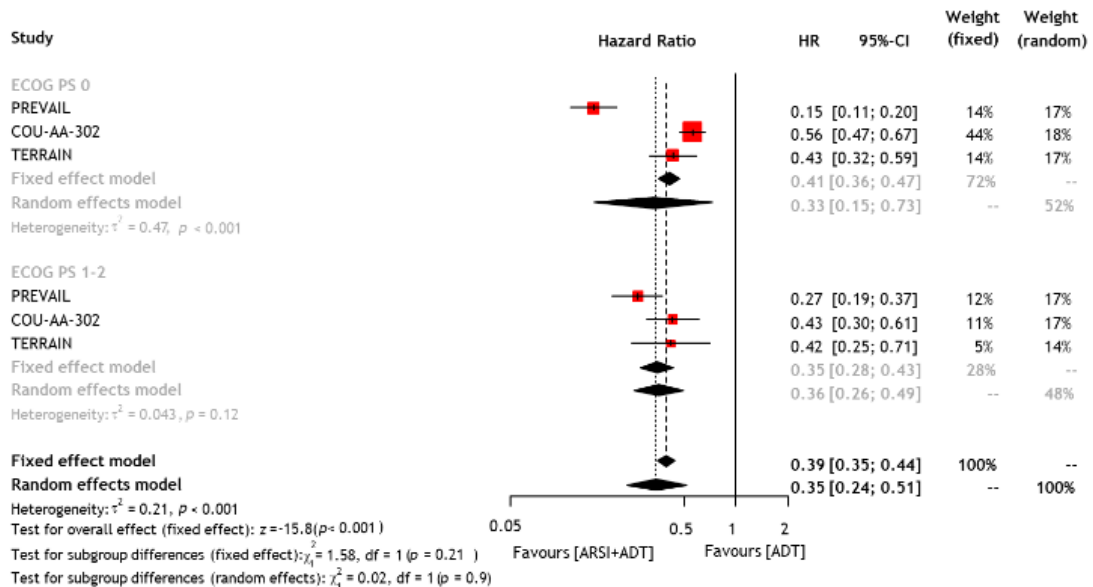


(B) Post-DOC setting



- PFS

10. Supplementary Figure 7. Forest plots showing association of adding ARSI to ADT for pre-docetaxel mCRPC with PFS stratified by performance status



- The Cochrane's Q tests revealed significant heterogeneity in the analysis of PFS in patients with ECOG PS 0 ($P < 0.001$). Sensitivity analysis revealed that the results from the PREVAIL (A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients with Progressive Metastatic Prostate Cancer) trial [38] was the primary cause of heterogeneity.

39bBerthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 242–5

40de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1995–2005

41de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–54

42de Wit R, de Bono J, Sternberg CN et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2506–18

43Fizazi K, Scher HI, Molina A et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 983–92

44Hussain M, Mateo J, Fizazi K et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 2345–57

45Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–23

46Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 138–48

47Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 152–60

48Sartor O, de Bono J, Chi KN et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 1091–103

49Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187–97

50Shore ND, Chowdhury S, Villers A et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 153–63

51Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–12

52Attard G, Murphy L, Clarke NW et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet* 2022; 399: 447–60

Anmerkung/Fazit der Autoren

Among RCTs, systemic combination therapy with an ARSI and/or DOC provides comparable OS benefit between patients with worse PS vs those with good PS across all PCa states. PS should not be a stand-alone exclusion criterion for combination systemic therapies. Based on our treatment ranking analyses for mHSPC, triplet therapy showed the highest likelihood of improved OS irrespective of PS; in particular, DAR + DOC + ADT had a great value of likelihood of improved OS in patients with worse PS. However, as the populations of current RCTs do not reflect the clinical practice, real-world data and further RCTs, including the entire range of patient comorbidity and frailty, are needed to draw proper conclusions for daily clinical practice.

Kommentare zum Review

- •Es werden nur die Ergebnisse zur mCRPC Population beschrieben
- •Auf Grund methodischer Limitationen werden nur die Ergebnisse der Metaanalyse, nicht jedoch der NMA, beschrieben

Chen J et al., 2021 [2].

Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Docetaxel Failure: A Systematic Review and Network Meta-analysis

Fragestellung

This study aimed to compare the efficacy and safety of systemic treatments for mCRPC after upfront docetaxel failure to assist clinical practice.

Methodik

Population:

- Patients who received first-line docetaxel for mCRPC and progressed

Intervention:

- Abiraterone, enzalutamide, cabazitaxel and radium-223

Komparator:

- Best supportive care (BSC) or active drugs

Endpunkte:

- Survival and safety outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- Bibliographic databases including MEDLINE (OVID interface), EMBASE (OVID interface), and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (bis June 2021).

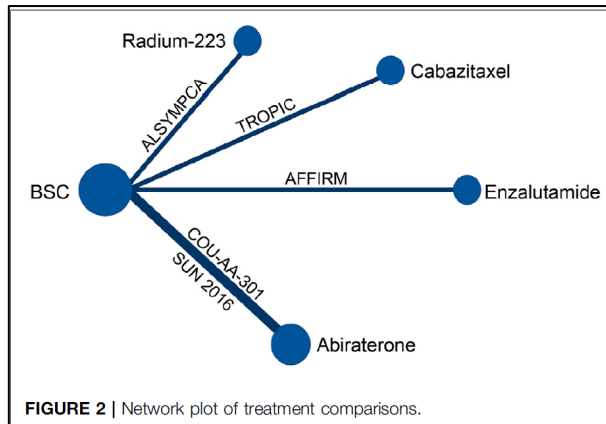
Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=5 (n=3862)



Charakteristika der Population/Studien:

TABLE 1 | Characteristics of included trials.

Trial	Study design	Recruitment period	Median follow-up (month)	Interventions	Sample size
COU-AA-301	Phase 3, multicenter, double-blind, RCT	May 2008 to Jul 2009	20.2	Abiraterone + prednisone vs. placebo + prednisone	797 vs. 398
Sun et al. (2016)	Phase 3, multicenter, double-blind, RCT	Aug 2012 to Nov 2013	12.9	Abiraterone + prednisone vs. placebo + prednisone	143 vs. 71
AFFIRM	Phase 3, multicenter, double-blind, RCT	Sep 2009 to Nov 2010	14.4	Enzalutamide vs. placebo	800 vs. 399
TROPIC	Phase 3, multicenter, open-label, RCT	Jan 2007 to Oct 2008	12.8	Cabazitaxel + prednisone vs. mitoxantrone + prednisone	378 vs. 377
ALSYMPCA	Phase 3, multicenter, open-label, RCT	Jun 2008 to Feb 2011	NA	Radium-223 vs. placebo	325 ^a vs. 174 ^a

Abbreviations: RCT, randomized controlled trial; NA, not available.
^aData of patients with previous docetaxel use.

Qualität der Studien:

TABLE 3 | Risk of bias of included trials.

Trial	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall bias
COU-AA-301	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Sun et al. (2016)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
AFFIRM	Low	Low	Low	Low	Low	Low
TROPIC	Low	Some concerns	Low	Some concerns	Low	Some concerns
ALSYMPCA	Low	Low	Low	Some concerns	Some concerns	Some concerns

Studienergebnisse:

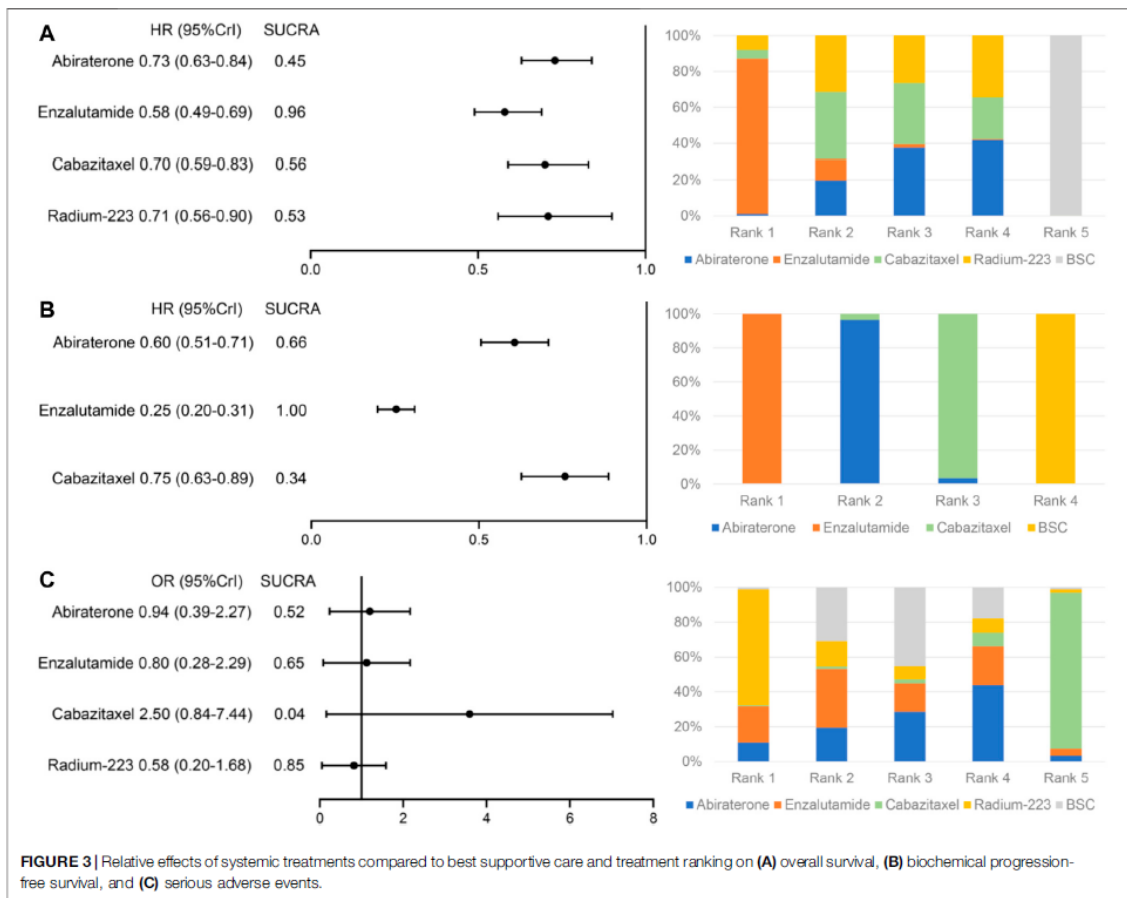


TABLE 4 | Relative effect estimates for all pairwise treatment comparisons.

Outcomes	Comparator	Intervention			
OS, HR (95%CrI)	Abiraterone	1.30 (1.06–1.59)			
	Enzalutamide	0.83 (0.65–1.06)			
	Cabazitaxel	0.82 (0.61–1.10)	0.99 (0.73–1.34)		
	Radium-223	0.73 (0.63–0.84)	0.58 (0.49–0.69)	0.71 (0.56–0.90)	
	BSC				
bPFS, HR (95%CrI)	Abiraterone	2.40 (1.80–3.20)			
	Enzalutamide	0.33 (0.25–0.44)			
	Cabazitaxel	0.25 (0.20–0.31)	0.75 (0.63–0.89)		
	BSC				
SAE, OR (95%CrI)	Abiraterone	1.10 (0.29–4.20)			
	Enzalutamide	0.33 (0.07–1.51)			
	Cabazitaxel	1.72 (0.59–5.01)			
	Radium-223	1.40 (0.31–6.32)	1.72 (0.59–5.01)	0.58 (0.20–1.68)	
	BSC	0.94 (0.39–2.27)	0.80 (0.28–2.29)	2.50 (0.84–7.44)	0.58 (0.20–1.68)

de Bono, J. S., Logothetis, C. J., Molina, A., Fizazi, K., North, S., Chu, L., et al. (2011). Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 364 (21), 1995–2005. doi:10.1056/NEJMoa1014618

de Bono, J. S., Oudard, S., Ozguroglu, M., Hansen, S., Machiels, J. P., Kocak, I., et al. (2010). Prednisone Plus Cabazitaxel or Mitoxantrone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing after Docetaxel Treatment: A Randomised Open-Label Trial. *Lancet* 376 (9747), 1147–1154. doi:10.1016/S0140-6736(10)61389-X

Fizazi, K., Scher, H. I., Molina, A., Logothetis, C. J., Chi, K. N., Jones, R. J., et al. (2012). Abiraterone Acetate for Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Final Overall Survival Analysis of the COU-AA-301 Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Lancet Oncol.* 13 (10), 983–992. doi:10.1016/S1470-2045(12)70379-0

Parker, C., Nilsson, S., Heinrich, D., Helle, S. I., O’Sullivan, J. M., Fosså, S. D., et al. (2013). Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 369 (3), 213–223. doi:10.1056/NEJMoa1213755

Scher, H. I., Fizazi, K., Saad, F., Taplin, M. E., Sternberg, C. N., Miller, K., et al. (2012). Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 367 (13), 1187–1197. doi:10.1056/NEJMoa1207506

Sun, Y., Zou, Q., Sun, Z., Li, C., Du, C., Chen, Z., et al. (2016). Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer after Docetaxel Failure: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Bridging Study. *Int. J. Urol.* 23 (5), 404–411. doi:10.1111/iju.13051

Anmerkung/Fazit der Autoren

This interactive network meta-analysis provides the best current evidence on the efficacy and safety profiles of multiple second-line treatments after docetaxel failure in patients with mCRPC. Our findings demonstrate that enzalutamide may provide optimal efficacy and a relatively low risk of SAEs. Cabazitaxel is also effective in post-docetaxel settings but associated with a high risk of SAEs. This study offers important implications for patients and clinicians. However, the results should be used with caution due to the inherent biases across the comparisons. Further head-to-head trials are needed to confirm our findings.

Ternov K et al., 2021 [15].

Quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone: a systematic review and meta-analysis

+ Kretschmer et al., 2021 [4]

Fragestellung

The aim was to compare patient-reported health-related quality of life (HRQoL) in men treated with enzalutamide vs. abiraterone acetate plus prednisone (AAP) for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).

Methodik

Population:

- men treated with first-line mCRPC

Intervention/Komparator:

- enzalutamide or AAP

Endpunkte:

- HRQoL, short-term (12 weeks) measured by the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate total score (FACT-P)

Recherche/Suchzeitraum:

- The literature was systematically searched 10 June 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions for randomised clinical trials

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

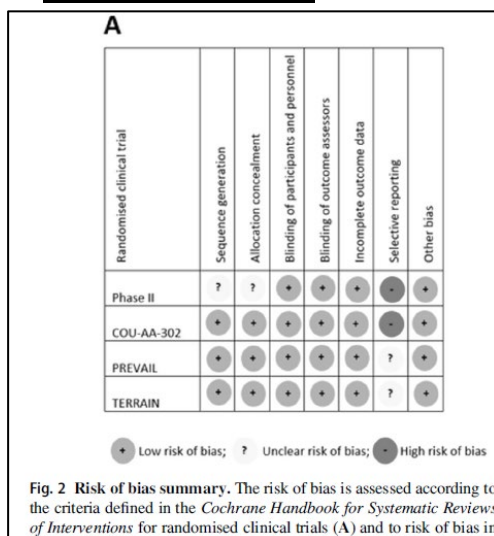
- 17 publications from 8 studies fulfilled the eligibility criteria

- Of the eight studies included in this systematic review, four were RCTs and four were observational studies.
- One of the RCTs directly compared enzalutamide with AAP

Charakteristika der Population:

Studies	Study design	Primary endpoint	Used questionnaires for PRO	PRO follow-up time	Patients in each treatment group	Included publications/trial	Support/funding	Predefined PRO endpoints
COU-AA-302	RCT, phase III trial of AAP vs. PP	Overall and radiographic progression-free survival	HRQoL measured by FACT-P and pain measured by BPI-SF.	52 weeks	AAP 546 PP 542	4	Sponsor: Janssen	None
PREVAIL	RCT, phase III trial of enzalutamide vs. placebo	Overall and radiographic progression-free survival	HRQoL measured by FACT-P and EQ-5D. Pain measured by BPI-SF.	61 weeks for HRQoL. 25 weeks for pain.	Enzalutamide 872 Placebo 846	4	Sponsor: Pfizer in collaboration with Astellas	None
TERRAIN	RCT, phase VI trial of enzalutamide vs. bicalutamide	Progression-free survival ^a	HRQoL measured by FACT-P and EQ-5D. Pain measured by BPI-SF.	61 weeks	Enzalutamide 184 Bicalutamide 191	3	Sponsor: Astellas in collaboration with Pfizer	None
Phase II	RCT, phase II trial of enzalutamide vs. AAP	PSA response rate after PSA progression on first-line therapy when crossed over to second-line therapy with the opposite agent	HRQoL measured by FACT-P. Depression measured by PHQ-9. Cognitive function measured by MoCA test.	24 weeks for HRQoL and depression. 12 weeks for cognitive function.	Enzalutamide 101 AAP 101	1	Sponsor: British Columbia Cancer Agency Funding: Grant-in-aid from Janssen and Astellas, and grants from Prostate Cancer Canada.	None

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Short-term health-related quality of life and meta-analyses
 - The pooled change in the FACT-P total score was -1.3 points [95% CI -2.7; 0.1] after enzalutamide. The heterogeneity (I² = 0%, p value = 0.42) was low in this meta-analysis, as the included results (from PREVAIL, Phase II and TERRAIN) all showed no change or a minor reduction in HRQoL.
 - The pooled change was 4.7 points [-0.1; 9.6] after AAP, with high heterogeneity (I² = 85%, p value = 0.01). The results from both COU-AA 302 and Phase II showed improved HRQoL after AAP, but with a large difference in the effect size and no overlap of the 95% CI (Fig. 3A)

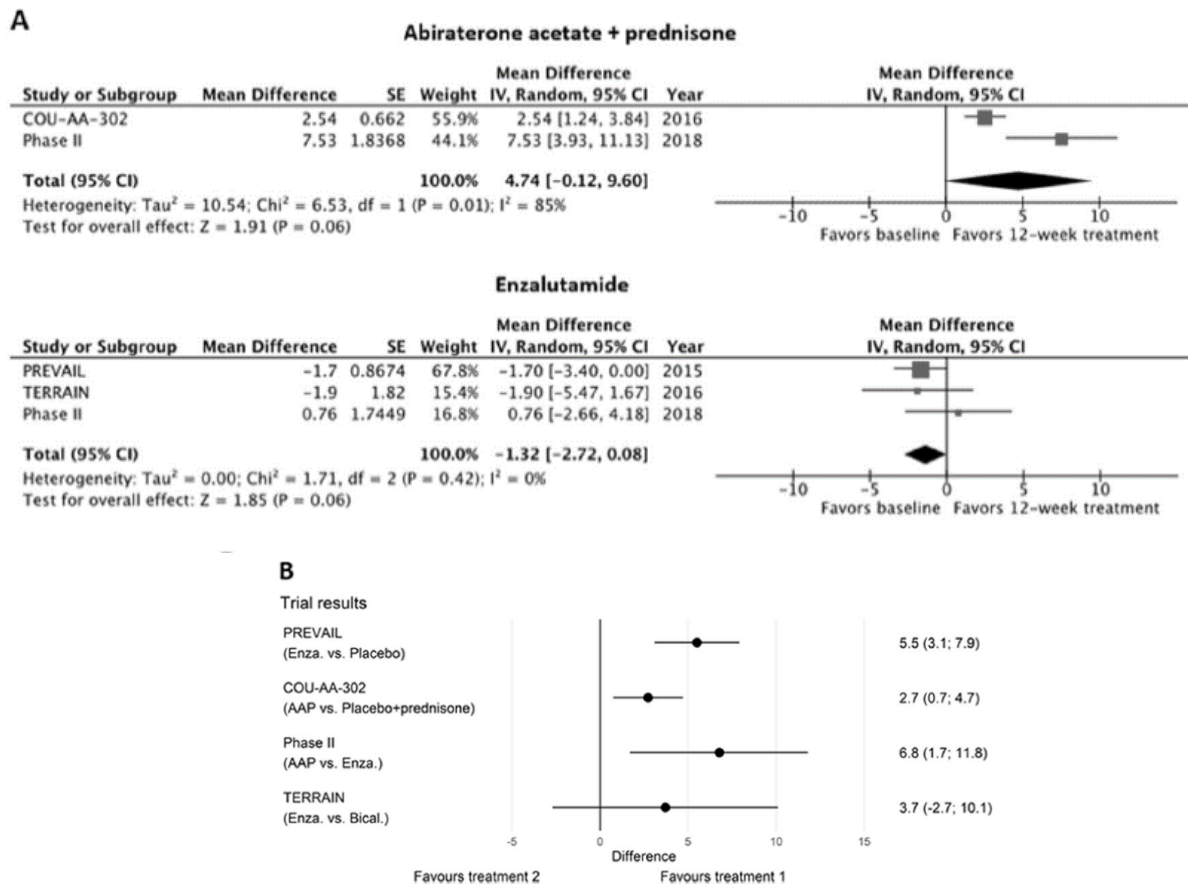


Fig. 3 Changed short-term health-related quality of life. Changed short-term health-related quality of life (HRQoL) is defined as the change in the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) total score from baseline to 12-week follow-up. The considered minimal clinically important difference in FACT-P total score is 6 points on a group level. Higher FACT-P total scores indicate better HRQoL. **A** The within-subject change in short-term HRQoL are analysed for AAP and enzalutamide in separate meta-analyses with random effects, comparing the FACT-P total score at baseline with the

FACT-P total score at 12 weeks. **B** The difference in changed short-term HRQoL against comparator are shown for each included randomised clinical trial. The mean treatment differences (with 95% confidence intervals in brackets) between active treatment versus placebo groups and head-to-head comparisons are reported. The firstly mentioned treatment group for each trial is "treatment 1" and the secondly mentioned treatment group for each trial is "treatment 2". AAP, abiraterone acetate plus prednisone; Bical. bicalutamide; Enza. enzalutamide.

Table 4 Evidence grading of the meta-analyses.

Certainty assessment									
Meta-analysis HRQoL	No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Certainty	Importance
12-week change after treatment with AAP	2	Randomised trial	Serious	Serious	Not serious	Serious	None	+ Very low	6 – important
12-week change after treatment with enzalutamide	3	Randomised trial	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	++++ High	6 – important

- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368:138–48.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371:424–33.
- Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ, Higano CS, Iversen P, Flaig TW, et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol.* 2016;27:286–94.
- Shore ND, Saltzstein D, Sieber P, Mehlhaff B, Gervasi L, Phillips J, et al. Results of a real-world study of enzalutamide and abiraterone acetate with prednisone tolerability (REAACT). *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17:457–63. e6.
- Thiery-Vuillemin A, Hvid Poulsen M, Lagneau E, Ploussard G, Birtle A, Dourthe L-M, et al. Impact of abiraterone acetate plus prednisone or enzalutamide on patient-reported outcomes in patients with

- metastatic castration-resistant prostate cancer: final 12-mo analysis from the observational AQUARIUS Study. *Eur Urol.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.019>.
17. Gotto G, Fradet V, Drachenberg D, Sabbagh R, Rendon RA, Shayegan B, et al. Real-world evidence in patient-related outcomes (PROs) of metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) patients treated with abiraterone acetate plus prednisone (AA+P). *J Clin Oncol.* 2018;36:196.
 18. Thiery-Vuillemin A, Hvid Poulsen M, Lagneau E, Ploussard G, Birtle A, Dourthe LM, et al. Impact of abiraterone acetate plus prednisone or enzalutamide on fatigue and cognition in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Initial results from the observational AQUARIUS study. *ESMO Open.* 2018;3. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000397>.
 19. Llorca Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, De Bono JS, Chowdhury S, et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): Results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:509–21.
 20. Cella D, Li S, Li T, Kheoh T, Todd MB, Basch E. Repeated measures analysis of patient-reported outcomes in prostate cancer after abiraterone acetate. *J Community Support Oncol.* 2016;14:148–54.
 21. Devlin N, Herdman M, Pavesi M, Phung D, Naidoo S, Beer TM, et al. Health-related quality of life effects of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an in-depth post hoc analysis of EQ-5D data from the PREVAIL trial. *Health Qual Life Outcomes* 2017;15. <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0704-y>.
 22. Siemens DR, Klotz L, Heidenreich A, Chowdhury S, Villers A, Baron B, et al. Efficacy and safety of enzalutamide vs bicalutamide in younger and older patients with metastatic castration resistant prostate cancer in the TERRAIN trial. *J Urol.* 2018;199:147–54.
 23. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Robert Siemens D, Phung D, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17:153–63.
 24. Salem S, Komisarenko M, Timilshina N, Martin L, Grewal R, Alibhai S, et al. Impact of abiraterone acetate and enzalutamide on symptom burden of patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Oncol.* 2017;29:601–8.
 25. Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: Patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70424-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70424-8).
 26. Heidenreich A, Chowdhury S, Klotz L, Siemens DR, Villers A, Ivanescu C, et al. Impact of enzalutamide compared with bicalutamide on quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: additional analyses from the TERRAIN Randomised Clinical Trial. *Eur Urol.* 2017;71:534–42.
 27. Khalaf DJ, Sunderland K, Eigel BJ, Kollmannsberger CK, Ivanov N, Finch DL, et al. Health-related quality of life for abiraterone plus prednisone versus enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: results from a phase II randomized trial. *Eur Urol.* 2019;75:940–7.
 28. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA302). *Eur Urol.* 2014;66:815–25.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, AAP seems to be associated with better short-term HRQoL than enzalutamide. This difference is not apparent at longer follow-up, but the long-term studies had serious risks of bias. Despite the limited evidence, AAP could also be associated with better HRQoL in men older than 75 years and with less symptoms of patient reported depression, cognitive decline and fatigue than enzalutamide.

- The meta-analysis on short-term changes in HRQoL after AAP was limited by the high heterogeneity caused by the differences in small or large improvements in HRQoL.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Kretschmer et al., 2021 [4]: A recent systematic review reported on HRQoL in patients treated with the available androgen axis targeting agents (enzalutamide, AAP, darolutamide and apalutamide) for these earlier stages of the disease. The

overall finding was that active treatment was associated increased time to HRQoL decline or preservation of HRQoL compared with placebo. No formal comparison between the active treatments were made.

Wei Z et al., 2021 [16].

Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate and Enzalutamide for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

A meta-analysis was conducted to compare the efficacy and safety of abiraterone acetate and enzalutamide in patients with mCRPC.

Methodik

Population:

- mCRPC

Intervention:

- Abiraterone or enzalutamide

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- The primary outcome was overall survival (OS), and the secondary outcomes were radiographic progression-free survival (rPFS), time to prostatespecific antigen development (TTPP) and serious adverse events (sAEs).

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, EMBASE, and ClinicalTrials.gov from the date of database inception to December 31, 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- The study included 4 clinical trials, all of which were published in English and administered a placebo to the control group. All were phase III, double-blind, randomized controlled trials.

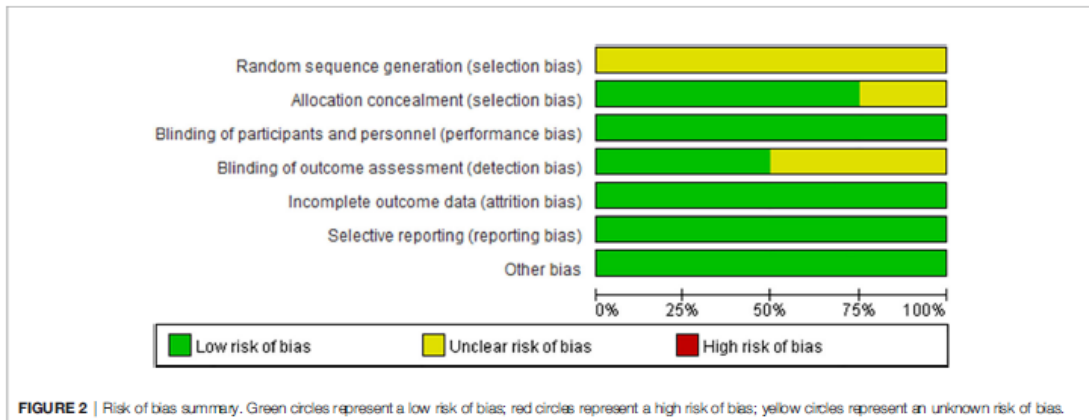
Charakteristika der Population:

TABLE 1 | Characteristics of the eligible studies.

Study	Years	NCT Number	Phase	Line	Masking	OS follow-up	Patients	Treatment (N)	Control (N)	Median Age (SD)	region
Karim Fazzi 2012	2008-2014	00638690	3	2	Quadruple	Up to 60 months	1187	abiraterone + prednisone (797)	prednisone + placebo (390)	69 (8.46)	multicenter
Kurt Miller 2017	2009-2018	00887198	3	1	Quadruple	Up to 61 months	1088	abiraterone + prednisone (546)	prednisone + placebo (542)	70.3 (8.76)	multicenter
Andrew J 2020	2009-2018	00974311	3	2	Triple	up to 101 months	1199	Enzalutamide (800)	placebo (399)	68.7 (8.11)	multicenter
Nancy Devlin 2017	2010-2020	01212991	3	1	Triple	up to 3 years	1717	Enzalutamide (872)	placebo (845)	71.3 (8.47)	multicenter

Qualität der Studien:

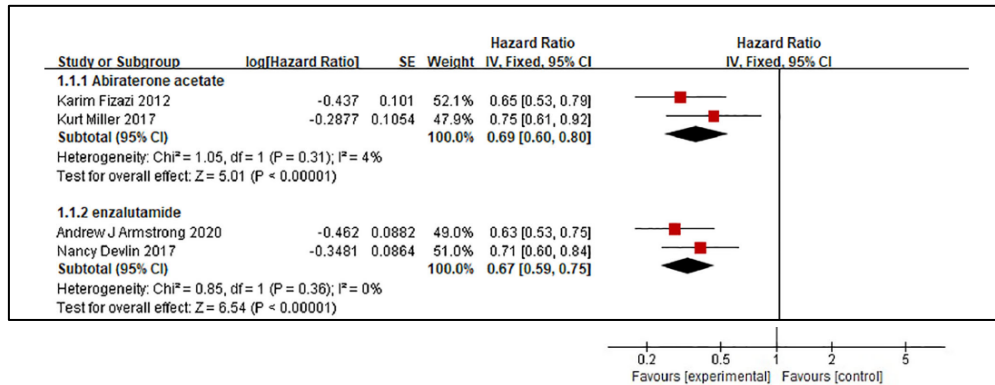
- All four trials were conducted with blinding of the participants, investigators, and outcome assessors. Data for each of the major outcome indicators were reported. Although random assignment was performed, the methods were not described in detail



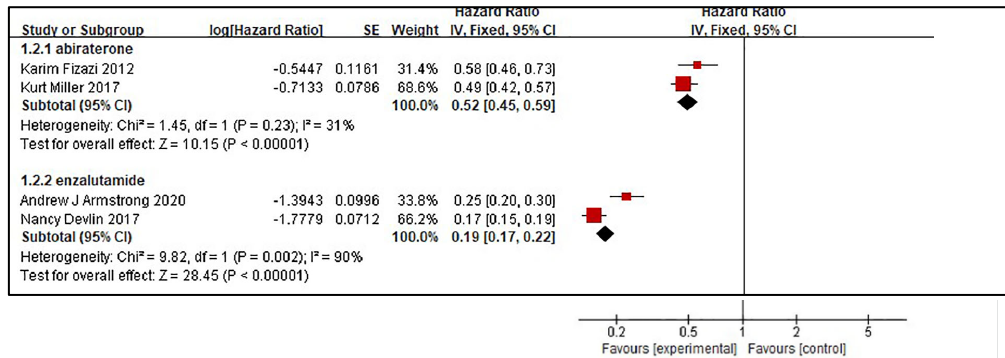
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Andrew J Armstrong 2020	?	+	+	+	+	+	+
Karim Fizazi 2012	?	?	+	+	+	+	+
Kurt Miller 2017	?	+	+	?	+	+	+
Nancy Devlin 2017	?	+	+	?	+	+	+

Studienergebnisse:

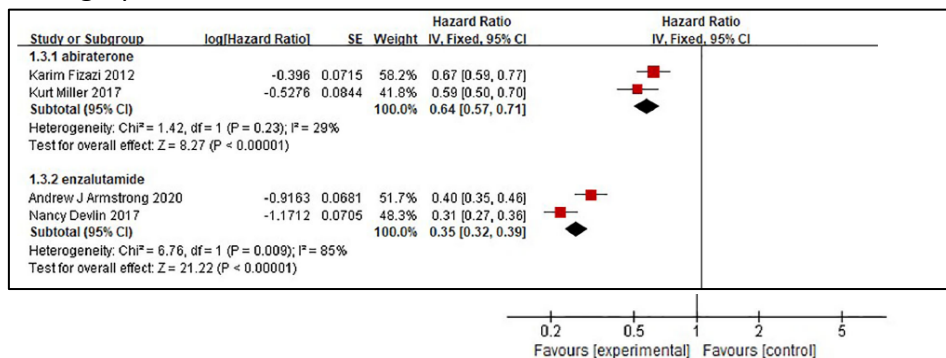
- OS:



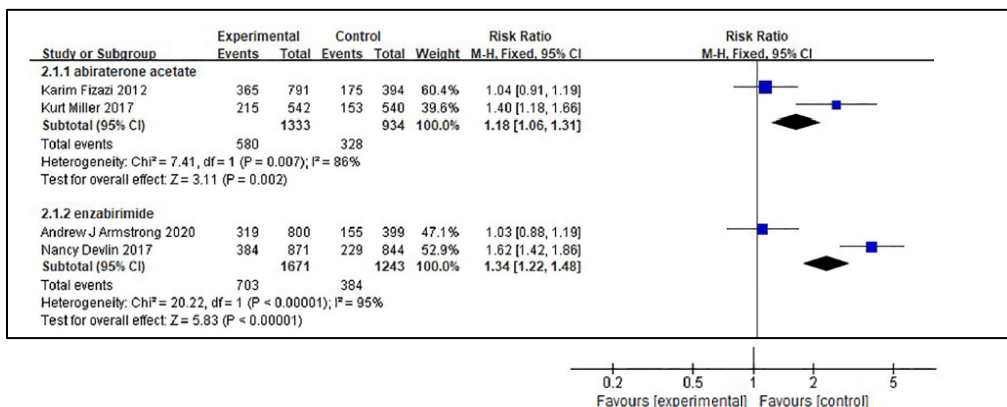
- Time to Prostate-Specific Antigen Progression:



- Radiographic PFS:



- SAE:



7. Devlin N, Herdman M, Pavesi M, Phung D, Naidoo S, Beer TM, et al. Health- Related Quality of Life Effects of Enzalutamide in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An in-Depth Post Hoc Analysis of EQ- 5D Data From the PREVAIL Trial. *Health Qual Life outcomes* (2017) 15 (1):130. doi: 10.1186/s12955-017-0704-y
17. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone Acetate for Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Final Overall Survival Analysis of the COU-AA-301 Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Lancet Oncol* (2012) 13(10):983–92. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0
18. Miller K, Carles J, Gschwend JE, Van Poppel H, Diels J, Brookman-May SD, et al. The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate- Specific Antigen, and Gleason Score. *Eur Urol* (2018) 74(1):17–23. doi: 10.1016/j.eururo.2017.08.035
19. Armstrong AJ, Al-Adhami M, Lin P, Parli T, Sugg J, Steinberg J, et al. Association Between New Unconfirmed Bone Lesions and Outcomes in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Enzalutamide: Secondary Analysis of the PREVAIL and AFFIRM Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* (2020) 6(2):217–25. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4636

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, the current evidence suggests that enzalutamide is not significantly different from abiraterone with regard to improving the OS of mCRPC patients, but it has a greater effect on TTPP and rPFS. The evidence from this study can be used when selecting a treatment option for mCRPC in clinical practice. Due to the lack of a direct comparison, the conclusions drawn from the results of the indirect comparison performed in this analysis need to be verified in high-quality prospective studies.

Kommentare zum Review.

Da die Validität des indirekten Vergleiches nicht anhand der Publikation überprüft werden kann, werden nur die Ergebnisse der Metaanalyse dargestellt. Hierbei ist zu beachten, dass die gepoolten Effektschätzer die Erst- und Zweitlinie umfassen.

Lee HY et al., 2021 [5].

Abiraterone and enzalutamide had different adverse effects on the cardiovascular system: a systematic review with pairwise and network meta-analyses

Fragestellung

Abiraterone and enzalutamide may increase the risk of cardiovascular events in patients with castrationresistant prostate cancer (CRPC).

Methodik

Population:

- Patients with nonmetastatic or metastatic CRPC

Intervention:

- Abiraterone or enzalutamide

Komparator:

- Placebo, prednisone, or prednisolone

Endpunkte:

- The outcome measures included the incidence of (1) any grade cardiac disorders, (2) severe grade cardiac disorders, (3) any grade hypertension, and (4) severe grade

hypertension. “Cardiac disorder” and “hypertension” were defined by the Common Terminology Criteria for Adverse Events

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and Cochrane library (CENTRAL and CDSR) were searched.
- 1990-2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Quality assessment was performed using the risk of bias (ROB) assessment tool as recommended by the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- All seven included studies were phase II or III trials that were completed between 2012 and 2015.

Charakteristika der Population:

- Six RCTs recruited patients with metastatic CRPC, but one RCT comparing between enzalutamide and placebo involved patients without metastatic disease.
- A total of 7103 patients from seven RCTs were included. Among them, 1633 were treated with abiraterone and 2601 were treated with enzalutamide; 2869 patients were treated with placebo, prednisone, or prednisolone in the control arms.

First Author	Inclusion criteria	Experimental arm		Control arm		Median follow-up (months)
		Treatment	No. of patients	Treatment	No. of patients	
Scher et al. (NCT00974311)	mCRPC	Enzalutamide	800	Placebo	399	14.2
Beer et al. (NCT01212991)	mCRPC	Enzalutamide	872	Placebo	845	22
Hussain et al. (NCT 02003924)	nmCRPC	Enzalutamide	933	Placebo	468	Enzalutamide: 18.5 Placebo: 15.1 20.2
Fizazi et al. (NCT00638690)	mCRPC	Abiraterone and prednisolone	797	Placebo	398	
Ryan et al. (NCT00887198)	mCRPC	Abiraterone and prednisolone	546	Prednisolone	542	22.2
Sun et al. (NCT01695135)	mCRPC	Abiraterone and prednisolone	143	Prednisolone	71	12.9
Ye et al. (NCT01591122)	mCRPC	Abiraterone and prednisolone	157	Prednisolone	156	3.9

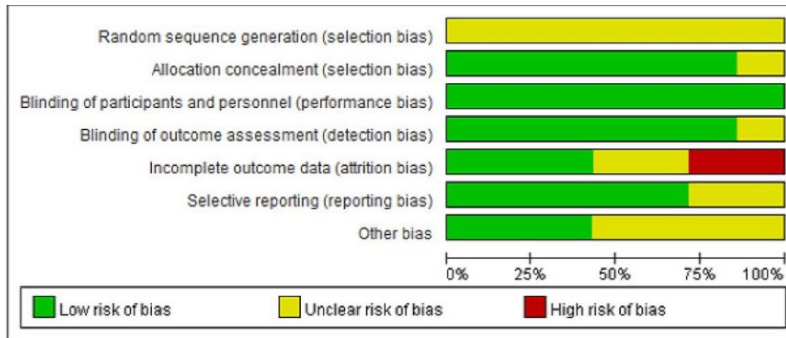
mCRPC: metastatic castration-resistant prostate cancer; nmCRPC: non-metastatic castration-resistant prostate cancer.

Appendix 4. Characteristics of the included studies.

Qualität der Studien:

- Most RCTs are considered high-quality studies with low ROB.

	NCT02003924	NCT01695135	NCT01591122	NCT01212991	NCT00974311	NCT00887198	NCT00638690
Random sequence generation (selection bias)	?	?	?	?	?	?	?
Allocation concealment (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+
Blinding of participants and personnel (performance bias)	+	+	+	+	+	+	+
Blinding of outcome assessment (detection bias)	+	+	?	+	+	+	+
Incomplete outcome data (attrition bias)	?	+	+	+	+	?	+
Selective reporting (reporting bias)	+	?	?	+	+	+	+
Other bias	?	?	?	+	+	?	+



Studienergebnisse:

- Cardiac disorders:

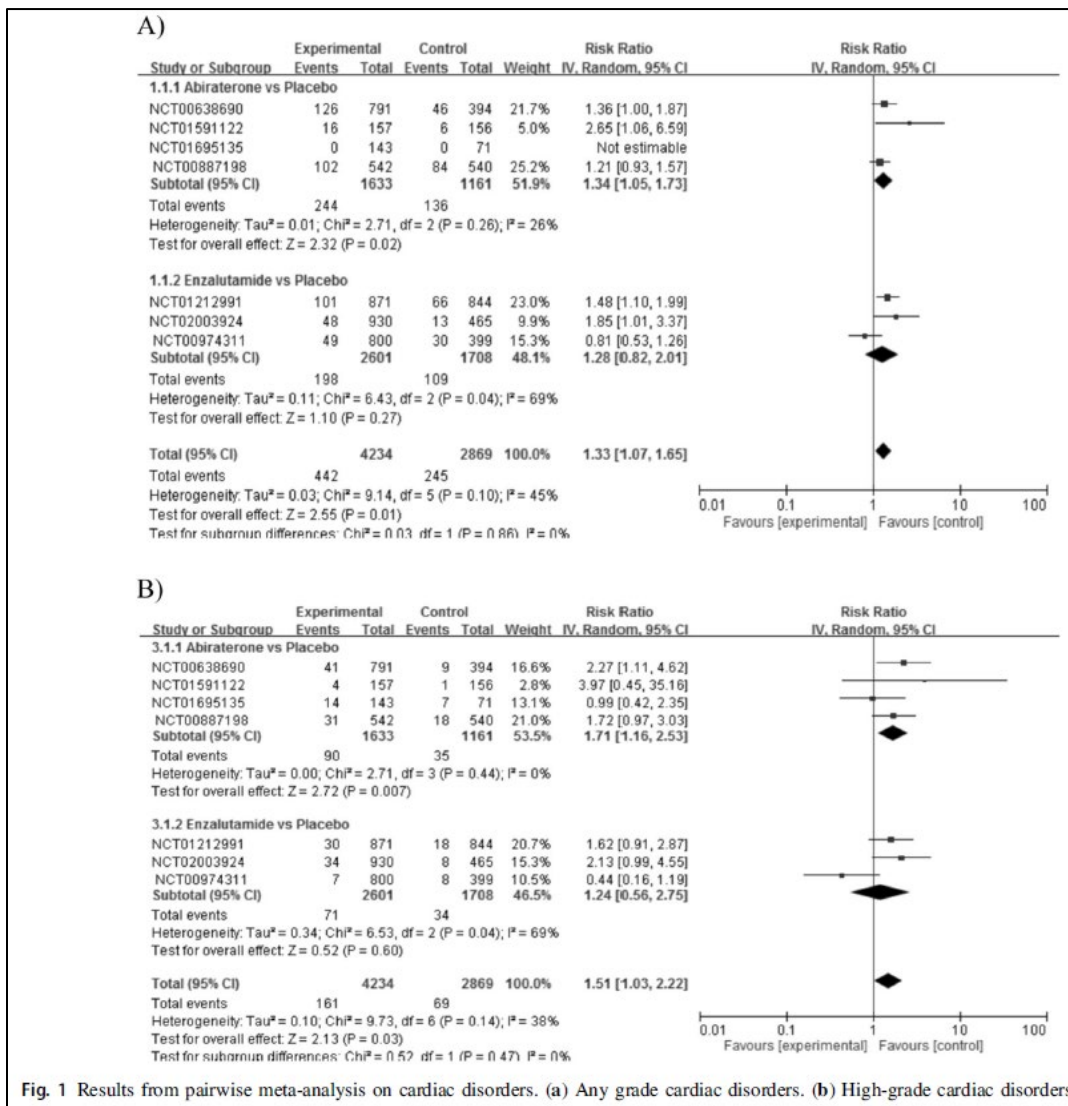


Fig. 1 Results from pairwise meta-analysis on cardiac disorders. (a) Any grade cardiac disorders. (b) High-grade cardiac disorders.

- Hypertension

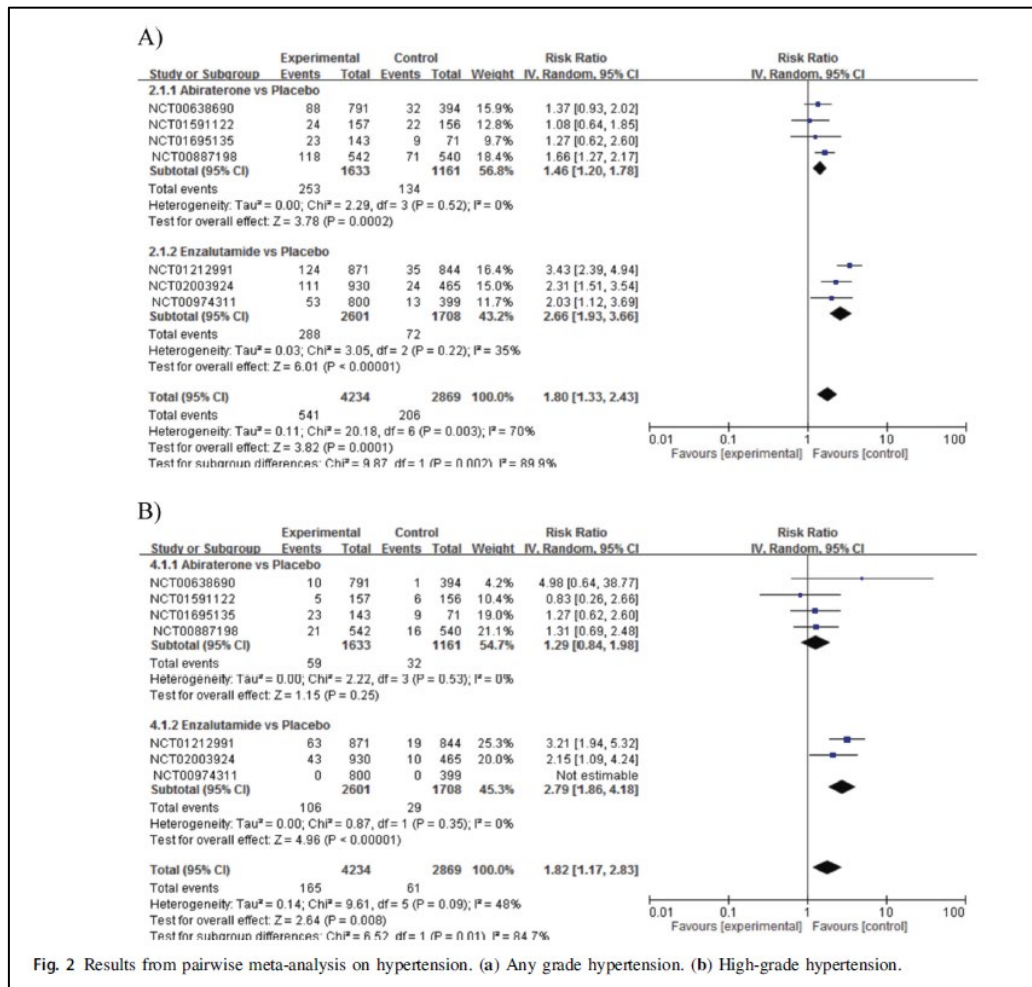


Fig. 2 Results from pairwise meta-analysis on hypertension. (a) Any grade hypertension. (b) High-grade hypertension.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our pairwise and network meta-analyses showed that abiraterone and enzalutamide had different adverse effects on the cardiovascular system. Abiraterone increased the risk of cardiac disorders and enzalutamide increased the risk of hypertension. We should take this into consideration when we are managing patients with CRPC.

Kommentare zum Review.

Es wurden nur die Ergebnisse der Metaanalyse dargestellt, da die zentralen Annahmen der Netzwerkmetaanalyse (Transitivität/Ähnlichkeit und Konsistenz) nicht in der Publikation dargestellt sind. Es liegen keine Angaben zur Therapielinie vor.

Tan G et al., 2020 [14].

The efficacy and safety of abiraterone acetate in patients with high-risk prostate cancer: a meta-analysis based on six randomized control trials

Fragestellung

The purpose of this study was to investigate the efficacy and safety of abiraterone acetate in high-risk prostate cancer patients, including metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC).

Methodik

Population:

- High-risk prostate cancer patients (including castration-resistant and castration-sensitive)

Intervention:

- Abiraterone acetate

Komparator:

- Control-arm as comparison

Endpunkte:

- overall survival (OS), the time to prostate-specific antigen (PSA) progression, and progression-free survival (PFS) (according to radiographic evidence) was expressed as a hazard ratio (HR), while PSA response rate and relative adverse events were expressed as risk ratios (RR)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Cochrane library
- To September 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- To assess the quality of included studies, we used the Jadad 5-item scale, the score of which ranged from 0 to 5, taking into account randomization, double-blinding, withdrawals, and dropouts.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of seven studies were included in the metaanalysis. Fizazi (2017) and Fizazi (2019) belonged to the same RCT. However, they had different endpoints.
- Of the 7 studies, all except James (2017), were randomized, double-blind clinical trials.

Charakteristika der Population:

- 3,190 cases were treated with AAP or AAP combined with androgen deprivation therapy (ADT), and 2,711 controls were treated with placebo plus prednisone or ADT alone.
- Four studies (11,15-17) enrolled 2,810 patients with mCRPC, while the other 3 studies (12-14) enrolled 3,116 patients with mCSPC.

Trials	Treatment arms	Cases	Endpoints (eligible for this meta-analysis)	Setting	Jadad Score
de Bono (2011)	Abiraterone plus prednisone	797	Primary: overall survival Secondary: time to PSA progression, progression-free survival according to radiographic evidence, PSA response rate ($\geq 50\%$ decline in PSA level from baseline)	Pre-chemotherapy	5
	Placebo plus prednisone	398			
Ryan (2012)	Abiraterone plus prednisone	546	Primary: progression-free survival according to radiographic evidence, and overall survival Secondary: time to PSA progression, PSA response rate ($\geq 50\%$ decline in PSA level from baseline)	Non-pre-chemotherapy	5
	Placebo plus prednisone	542			
Sun (2016)	Abiraterone plus prednisone	143	Primary: time to PSA progression Secondary: overall survival, PSA response rate ($\geq 50\%$ decline in PSA level from baseline)	Pre-chemotherapy	5
	Placebo plus prednisone	71			
Ye (2017)	Abiraterone plus prednisone	157	Primary: time to PSA progression Secondary: PSA response rate (calculated for RR, which is not available for this meta-analysis)	Non-pre-chemotherapy	4
	Placebo plus prednisone	156			
James (2017)	Abiraterone plus prednisone with ADT	960	Primary: overall survival (extracted from metastatic subgroup)	Non-pre-chemotherapy	4
	ADT alone	957			
Fizazi (2017)	Abiraterone acetate and prednisone plus ADT	597	Exploratory endpoint: PSA response rate ($\geq 50\%$ decline in PSA level from baseline), progression-free survival according to radiographic evidence	Non-pre-chemotherapy	5
	Placebos plus ADT	602			
Fizazi (2019)	Abiraterone acetate and prednisone plus ADT	597	Primary: overall survival Secondary: time to PSA progression	Non-pre-chemotherapy	5
	Placebos plus ADT	602			

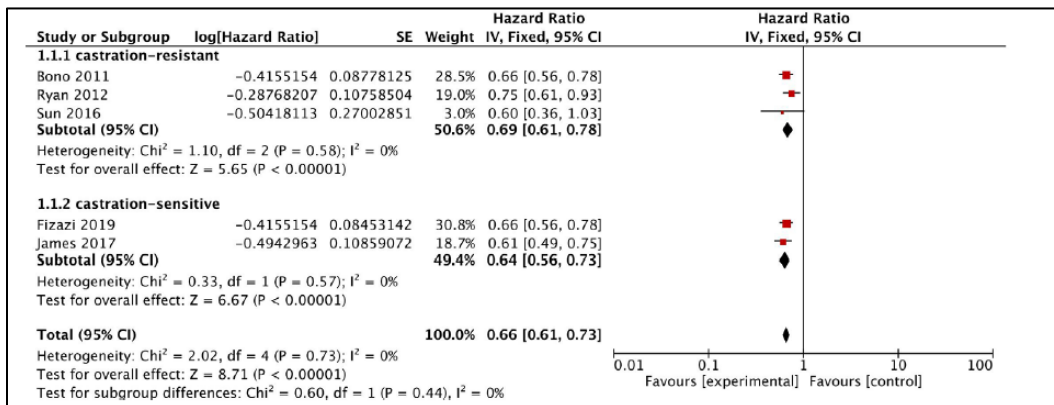
PSA, prostate-specific antigen; ADT, androgen deprivation therapy.

Qualität der Studien:

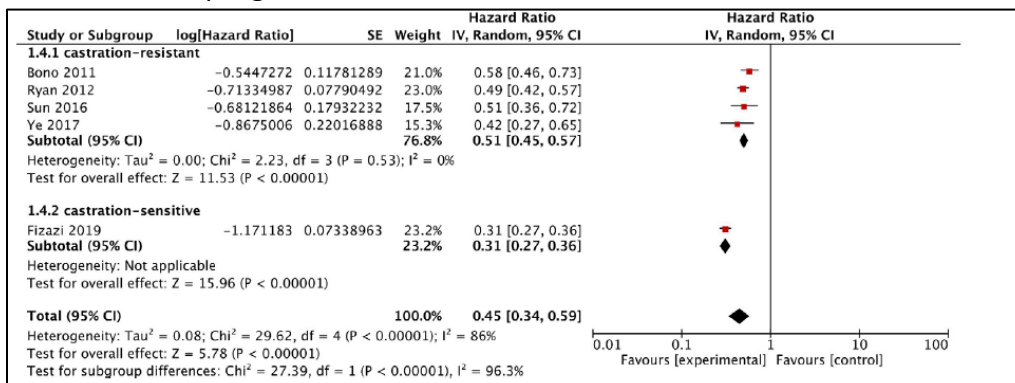
- 2 Studien Jadad Score: 4 und 5 Studien Jadad Score: 5 (siehe Abbildung unter Charakteristika der Population)

Studienergebnisse:

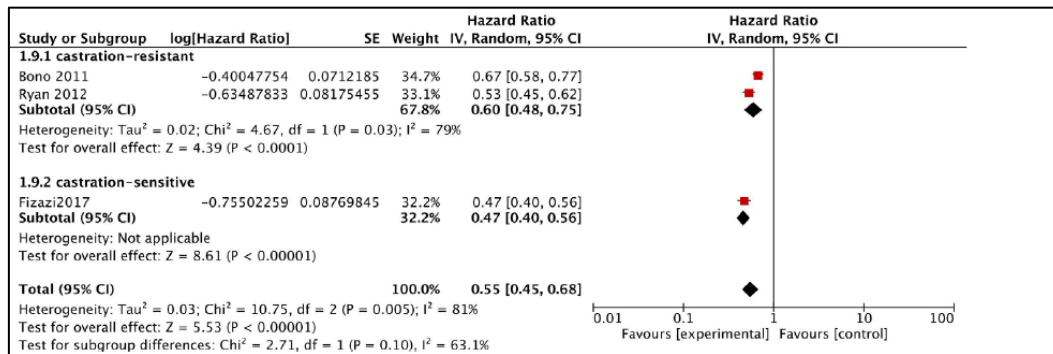
- OS:



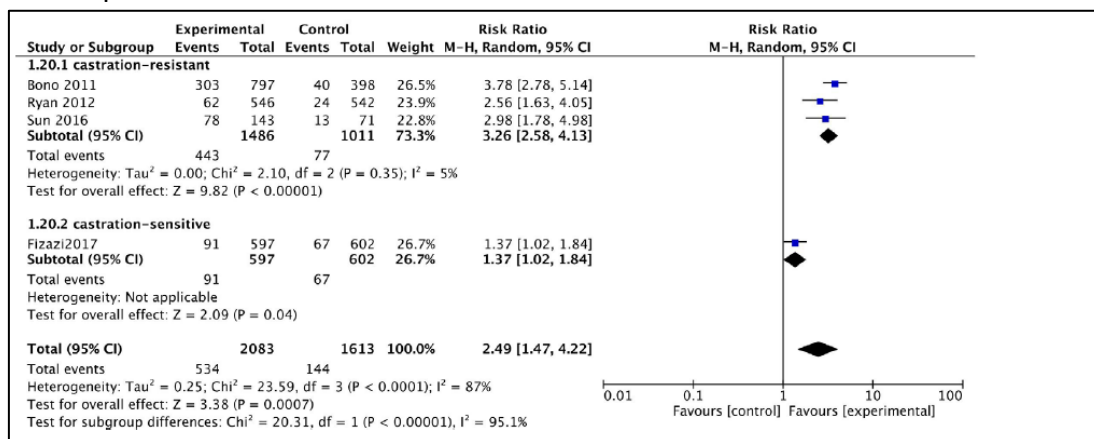
- Time to PSA progression:



- PFS according to radiographic evidence:



- PSA response rate:



- Adverse events:

- adverse events included asthenia, fatigue, back pain, constipation, arthralgia, bone pain, hypokalemia, cardiac disorder, and hypertension.
- The pooled analysis reported that abiraterone acetate showed a higher incidence of some adverse events in high-risk prostate cancer patients, including hypokalemia (RR 2.47, 95% CI, 1.39–4.39, P=0.002; I²=86%), hypertension (RR 1.57, 95% CI, 1.37–1.79, P<0.00001; I²=24%), cardiac disorder (RR 1.48, 95% CI, 1.03–2.13, P=0.04; I²=75%) and arthralgia (RR 1.19, 95% CI, 1.05–1.35, P=0.007; I²=0%), but not for asthenia, fatigue, constipation, back pain, and bone pain.

11. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.

12. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:352-60.

13. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:686-700.

14. Antonelli A, Palumbo C, Berruti A. Neoadjuvant androgen deprivation therapy through intense inhibition of the androgen target: "Midsummer Night's Dream" or "Much Ado About Nothing"? *Ann Transl Med* 2019;7:S230.

15. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48.

16. Sun Y, Zou Q, Sun Z, et al. Abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 bridging study. *Int J Urol* 2016;23:404-11.

17. Ye D, Huang Y, Zhou F, et al. A phase 3, double-blind, randomized placebo-controlled efficacy and safety study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve patients with mCRPC in China, Malaysia, Thailand and Russia. *Asian J Urol* 2017;4:75-85.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In our study, we observed the potential increase in the incidence of adverse events with the use of abiraterone acetate, mainly grade 1–2 adverse events. However, these adverse events have limited impact on the drug withdrawal rate and dose reduction rate. The mechanism of these adverse events may be related to the blockade of CYP17. The pooled analysis revealed that the incidence of arthralgia (RR 1.19), hypokalemia (RR 2.47), cardiac disorder (RR 1.48), and hypertension (RR 1.57) in the abiraterone acetate group was moderately higher than the control group. At the same time, no statistical difference was found for the other adverse events. Hypokalemia was found to be more likely to occur than the other adverse events. In line with previously published studies (19,24), our study showed that cardiac disorders and hypertension should be paid more attention to follow-up.

Kommentare zum Review

- In the studies included, the primary endpoints were not entirely consistent. James (2017) enrolled patients with nonmetastatic prostate cancer, while the other studies only permitted metastatic prostate cancer patients.
- Die Qualitätsbewertung der Primärliteratur wurde anhand der Jadad-Skala vorgenommen. Diese Bewertung ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

PARP-Inhibitoren

Luo Z et al.,2023 [9].

Efficacy and safety of olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

The present study aimed to comprehensively evaluate the efficacy and safety of the combination of olaparib and abiraterone in patients with mCRPC by pooling new data from two randomized controlled trials. Understanding the role of the above combination therapy in patients with mCRPC may enhance clinical decision-making.

Methodik

Population:

- must be diagnosed with mCRPC and at least 18 years of age.

Intervention:

- combination of olaparib and abiraterone

Komparator:

- placebo or other active drugs

Endpunkte:

- radiological progression free survival (rPFS), overall survival (OS), time to first subsequent therapy or death (TFST), time to second subsequent anti-cancer therapy or

death (TSST), time to secondary progression or death (PFS2), confirmed prostate-specific antigen (PSA) response, objective response rate (ORR), and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane Library up until April 27, 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

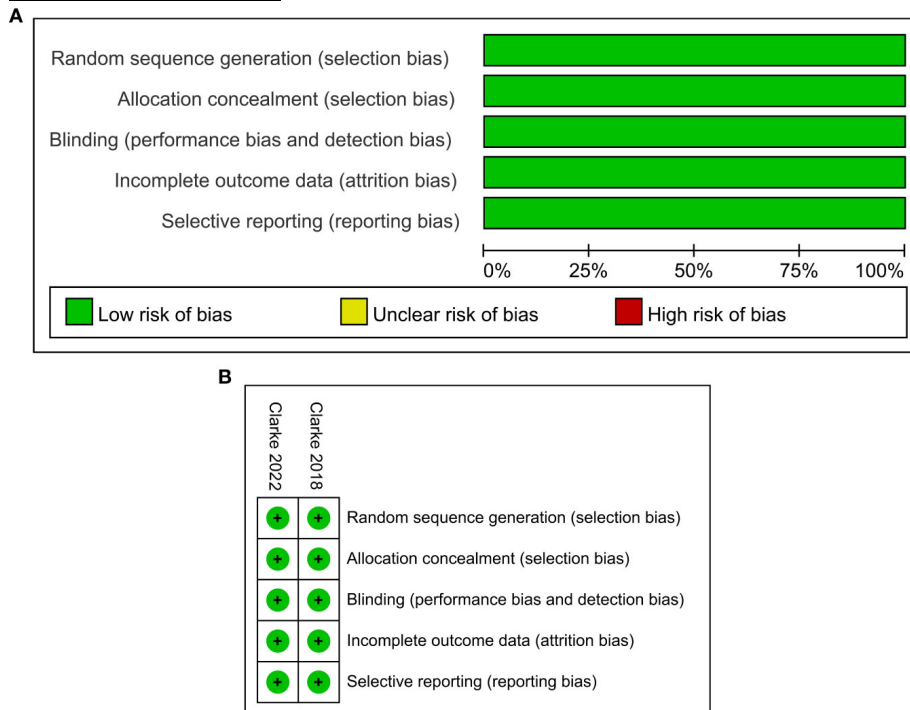
- 2 RCTs (N=938)

Charakteristika der Population/Studien:

Supplementary Table 2. Characteristics of patients at baseline.

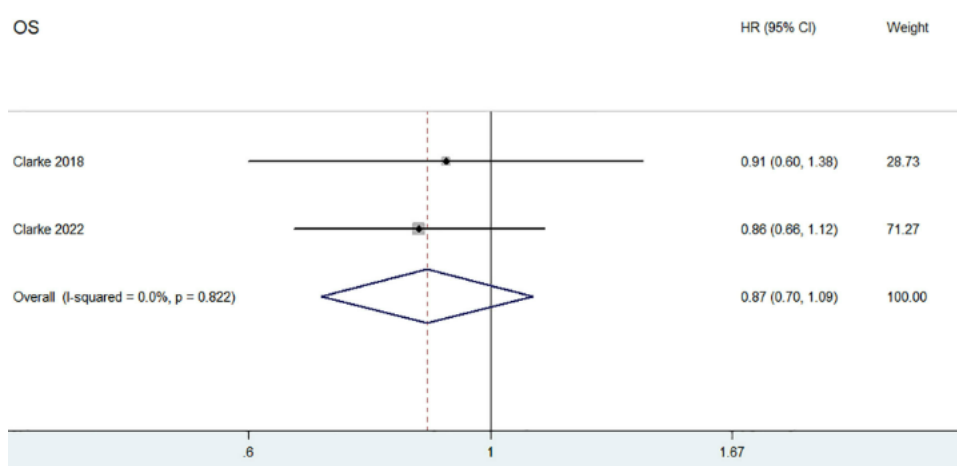
Study name Characteristic	Clarke 2018		Clarke 2022	
	Olaparib and Abiraterone (n=71)	Placebo and Abiraterone (n=71)	Olaparib and Abiraterone (n=399)	Placebo and Abiraterone (n=397)
Median age at years (range)	70 (65-75)	67 (62-74)	69 (43-91)	70 (46-88)
randomization, n (%)				
Age between 18 and 65	17 (23.9%)	22 (31.0%)	130 (32.6%)	97 (24.4%)
Age ≥65 years	54 (76.1%)	49 (69.0%)	269 (67.4%)	300 (75.6%)
Race				
White	67 (94.4%)	67 (94.4%)	282 (70.7%)	275 (69.3%)
Asian	1 (1.4%)	0	66 (16.5%)	72 (18.1%)
Black or African-American	1 (1.4%)	1 (1.4%)	14 (3.5%)	11 (2.8%)
Other	2 (2.8%)	3 (4.2%)	37 (9.3%)	39 (9.8%)
Time from initial diagnosis to randomization (months)	62 (38-93)	48 (32-76)	33.6 (4-288)	39.5 (1-279)
ECOG, n (%)				
(0) Normal activity	34 (47.9%)	38 (53.5%)	286 (71.7%)	272 (68.5)
(1) Restricted activity	37 (52.1%)	31 (43.7%)	112 (28.1%)	124 (31.2%)
Unknown	0	2 (2.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Prior treatment				
Prior docetaxel treatment	71 (100%)	71 (100%)	97 (24.3%)	98 (24.7%)
Prior treatment with NHA	0	1 (1.4%)	1 (0.3%)	0
Disease site				
Bone	63 (88.7%)	60 (84.5%)	349 (87.5%)	339 (85.4%)
Soft-tissue	38 (53.5)	38 (53.5%)	50 (12.5%)	58 (14.6%)
HRR status				
HRR mutation	11 (15.5%)	10 (14.1%)	111 (27.8%)	115 (29.0%)
Wide-type HRR	15 (21.1%)	20 (28.2%)	279 (69.9%)	273 (68.8%)
HRR mutation unknown	45 (63.4%)	41 (57.7%)	9 (2.3%)	9 (2.3%)
BRCA mutation prevalence				
BRCA1	0	0	9 (2.3%)	3 (0.8%)
BRCA2	2 (2.8)	4 (5.6%)	38 (9.5%)	35 (8.8%)
PSA concentration (µg/L)	86 (23-194)	47 (21-199)	17.90 (6.09-67.00)	16.81 (6.26-53.30)

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Overall survival (olaparib combined with abiraterone vs. abiraterone + placebo)
 - HR: 0.87 (95% CI 0.70–1.09, $p = 0.237$); random-effect model. No significant heterogeneity ($I^2 = 0\%$, $p = 0.822$).



- Time to secondary progression or death, first and second subsequent therapy or death (olaparib combined with abiraterone vs. abiraterone + placebo)
 - PFS2 (HR 0.72, 95% CI 0.56–0.93, $p = 0.01$; random-effect model)
 - FST (HR 0.75, 95% CI 0.63–0.89, $p = 0.001$), random-effect model
 - TSST (HR 0.73, 95% CI 0.58–0.93, $p = 0.012$, random-effect model)
 - No significant heterogeneity ($I^2 = 0\%$, $p > 0.10$)
- Adverse events
 - The most common adverse events in the olaparib and abiraterone groups were anemia, fatigue or asthenia, nausea, and diarrhea.

- No statistical differences were found in the incidence risk of total adverse events and anemia between the treatment groups and control groups (total adverse events: RR 1.07, 95% CI 0.94–1.22, $p = 0.283$; anemia: RR 6.26, 95% CI 0.82–48.02, $p = 0.078$).
- Fatigue or asthenia, nausea, and diarrhea were more common in the olaparib and abiraterone combination group than in the abiraterone group (fatigue or asthenia: RR 1.36, 95% CI 1.13–1.64, $p = 0.001$; nausea: RR 2.12, 95% CI 1.63–2.76, $p < 0.01$; and diarrhea: RR 1.77, 95% CI 1.25–2.49, $p = 0.001$).
- For grade 3 or more severe adverse events, the occurrence of anemia significantly increased in the olaparib and abiraterone group (RR 7.47, 95% CI 1.36–40.88, $p = 0.02$).

24. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, Sala N, Jones R, Kocak I, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* (2018) 19(7):975–86. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30365-6

25. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Loredó E, et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evidence* (2022) 1(9). doi: 10.1056/EVIDoa2200043

Anmerkung/Fazit der Autoren

The analysis revealed that combination of olaparib and abiraterone significantly prolonged rPFS, PFS2, TFST, TSST and confirmed PSA response in patients with mCRPC. However, statistically significant differences were found in terms of OS and ORR. Regarding safety, no significant difference was observed in the incidence of adverse events between the olaparib combination group and the control group. The combination of olaparib and abiraterone was associated with increased incidence of high-grade anemia. Clinicians should consider the potential adverse events linked to these interventions in the context of clinical practice to enhance patients' health-related quality of life.

Bowling GC et al., 2023 [1].

Hematological Toxicities with PARP Inhibitors in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Phase II/III Randomized Controlled Trials

Fragestellung

To review the evidence on hematological toxicities, including anemia, thrombocytopenia, and neutropenia from PARPi in prostate cancer.

Methodik

Population:

- Prostate cancer patients

Intervention:

- Treatments containing a PARPi

Komparator:

- Placebo or treatments without a PARPi

Endpunkte:

- Hematological toxicities, including anemia, thrombocytopenia, and/or neutropenia

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Ovid All EBM reviews—Cochrane

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies included in this study. PROpel II and NCI 1902 are phase II RCTs, whereas the KEYLYNK-010, MAGNITUDE, PROfound, PROpel III, TALAPRO-2, and TRITON3 are phase III RCTs [24,27,33–36,42,43].
- A total of 3904 patients were recruited into these studies, of which 2218 received a PARPi and 1686 received a placebo and/or other cancer treatment.

Charakteristika der Population/Studien:

- The studies included a variety of PARPis: Niraparib (one), Olaparib (four), Rucaparib (one), Tazaloparib (one), and Veliparib (one).
- All patients had mCRPC, on which 1080 (48.7%) in the PARPi arm and 698 (41.4%) in the control arm received prior taxane therapy before enrolling in the PARPi trials.
- In addition, seven of the included studies reported the HRR status of patients, of which 1083 (48.8%) in the PARPi arm and 745 (44.2%) in the control arm had a genetic or tumor genomic mutation (NCI 9012 was not included in this calculation).
- Among those who received a PARPi, 323 (15.1%) discontinued and 522 (32.4%) reduced their PARPi dose due to an AE (NCI 9012 not included for both; KEYLYNK-010 not included for dose reduction).

Qualität der Studien:

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
TALAPRO-2 III: Agarwal et al 2023	*	*	*	*	*	*
KEYLYNK-010 III: Antonarakis et al 2023	<	■	*	*	*	<
MAGNITUDE III: Chi et al 2023	*	*	*	*	*	*
PROpel II: Clarke et al 2018	*	*	*	*	*	*
PROpel III: Clarke et al 2022	*	*	*	*	*	*
TRITON III: Fizazi et al 2023	*	■	<	*	*	<
NCI 9012 II: Hussain et al 2017	*	■	*	<	*	<
PROfound III: Hussain et al 2020	*	■	*	*	*	<

Key:

- Low = *
- Some concerns = <
- High = ■

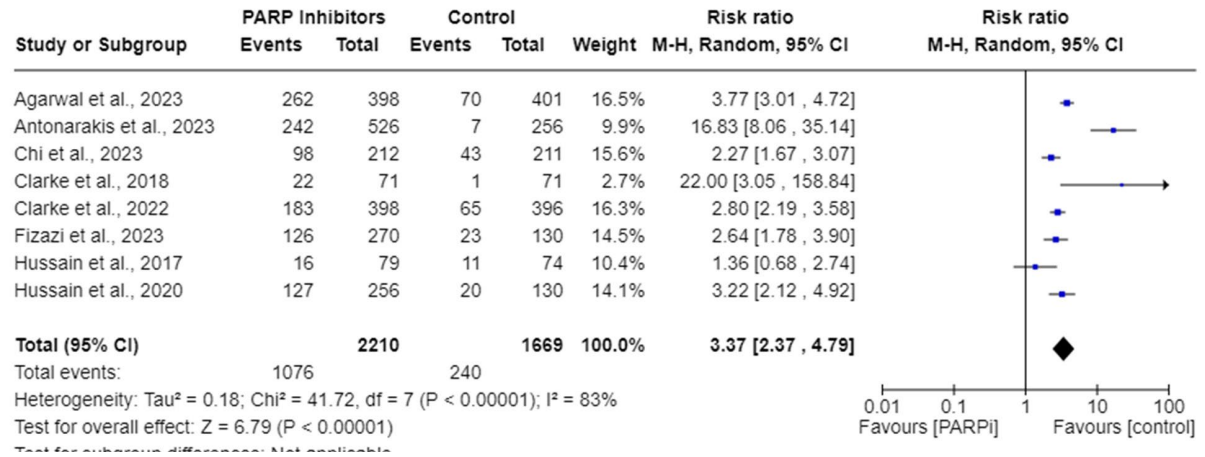
Domains:

- D1: Risk of bias arising from the randomization process
- D2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions
- D3: Missing outcome data
- D4: Risk of bias in measurement of the outcome
- D5: Risk of bias in selection of the reported result

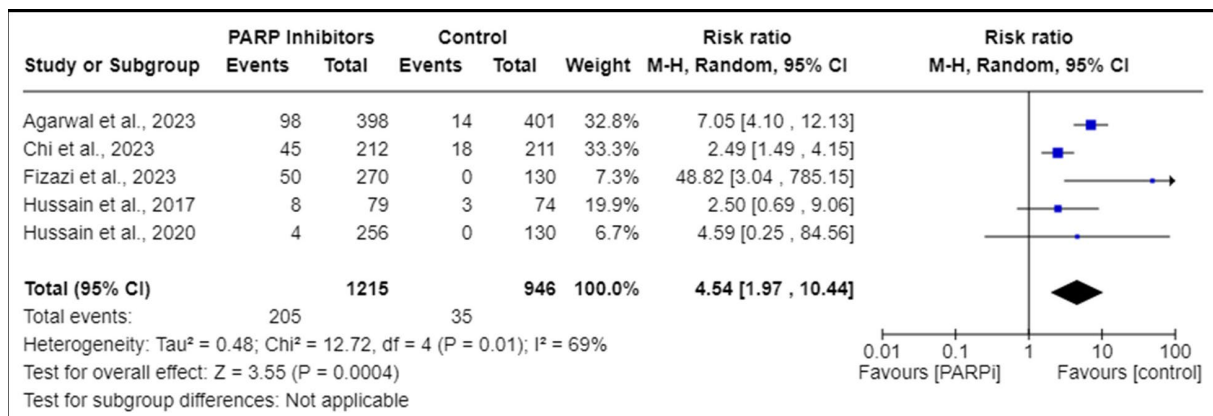
- Overall: Overall risk of bias

Studienergebnisse:

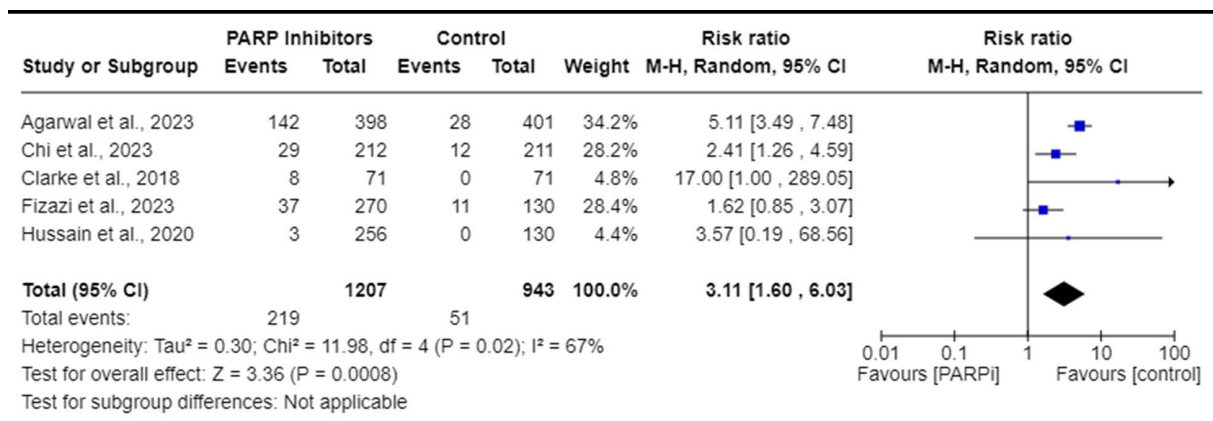
- Risk of All-Grade Anemia



- High-Grade All-Grade Thrombocytopenia



- Risk of All-Grade Neutropenia



24. Hussain, M.; Mateo, J.; Fizazi, K.; Saad, F.; Shore, N.; Sandhu, S.; Chi, K.N.; Sartor, O.; Agarwal, N.; Olmos, D.; et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020, 27.

- Hussain, M.; Daignault-Newton, S.; Twardowski, P.W.; Albany, C.; Stein, M.N.; Kunju, L.P.; Siddiqui, J.; Wu, Y.M.; Robinson, D.; Lonigro, R.J.; et al. Targeting Androgen Receptor and DNA Repair in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results From NCI 9012. *J. Clin. Oncol.* 2018, 36, 991–999. [CrossRef]383, 2345–2357
33. Agarwal, N.; Azad, A.A.; Carles, J.; Fay, A.P.; Matsubara, N.; Heinrich, D.; Szczylik, C.; De Giorgi, U.; Young Joung, J.; Fong, P.C.C.; et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023, 402, 291–303. [CrossRef]
34. Antonarakis, E.S.; Park, S.H.; Goh, J.C.; Shin, S.J.; Lee, J.L.; Mehra, N.; McDermott, R.; Sala-Gonzalez, N.; Fong, P.C.; Greil, R.; et al. Pembrolizumab Plus Olaparib for Patients With Previously Treated and Biomarker-Unselected Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase III KEYLYNK-010 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2023, 41, 3839–3850. [CrossRef]
35. Chi, K.N.; Rathkopf, D.; Smith, M.R.; Efstathiou, E.; Attard, G.; Olmos, D.; Lee, J.Y.; Small, E.J.; Gomes, A.J.P.d.S.; Roubaud, G.; et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2023, 41, 3339–3351.
36. Fizazi, K.; Piulats, J.M.; Reaume, M.N.; Ostler, P.; McDermott, R.; Gingerich, J.R.; Pintus, E.; Sridhar, S.S.; Bambury, R.M.; Emmenegger, U.; et al. Rucaparib or Physician’s Choice in Metastatic Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2023, 388, 719–732.
42. Clarke, N.; Wiechno, P.; Alekseev, B.; Sala, N.; Jones, R.; Kocak, I.; Chiuri, V.E.; Jassem, J.; Fléchon, A.; Redfern, C.; et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018, 19, 975–986. [CrossRef]
43. Clarke, N.W.; Armstrong, A.J.; Thiery-Vuillemin, A.; Oya, M.; Shore, N.; Lored, E.; Procopio, G.; de Menezes, J.; Giroto, G.; Arslan, C. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evid.* 2022, 1, EVIDoa2200043.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review and meta-analysis of eight mCRPC RCTs demonstrated an increased risk of developing anemia, thrombocytopenia, and neutropenia when using PARPis. Therefore, careful consideration of each patient’s clinical status and comorbidities must be given to avoid potential drug contraindications and subsequent high-grade AEs.

We are not aware of any head-to-head comparison trials of PARPis in PCa, so physicians must pay special attention to the RCT AE profiles when selecting their patient’s therapy. Given the low number of included trials in this study, future updated pooled analyses with past, ongoing, and phase IV data will better highlight this risk of AEs in PARPis.

Kommentare zum Review

- z.T. nicht zugelassene AM berücksichtigt

Rizzo A et al., 2022 [13].

Incidence of grade 3–4 adverse events, dose reduction, and treatment discontinuation in castration-resistant prostate cancer patients receiving PARP inhibitors: a meta-analysis

Fragestellung

The aims of the systematic review and meta-analysis were (1) to evaluate the incidence rate of more frequently reported grade 3–4 adverse events in mCRPC patients treated with PARPi monotherapy and (2) to evaluate the incidence rate of dose reduction and treatment discontinuation in the same patient population.

Methodik

Population:

- Patients with mCRPC

Intervention:

- PARPi monotherapy

Komparator:

- Nicht näher spezifiziert

Endpunkte:

- grade 3–4 adverse events; available data regarding dose reduction and treatment discontinuation

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/Medline, Cochrane Library, and EMBASE; 10 June 2000 to 15 November 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

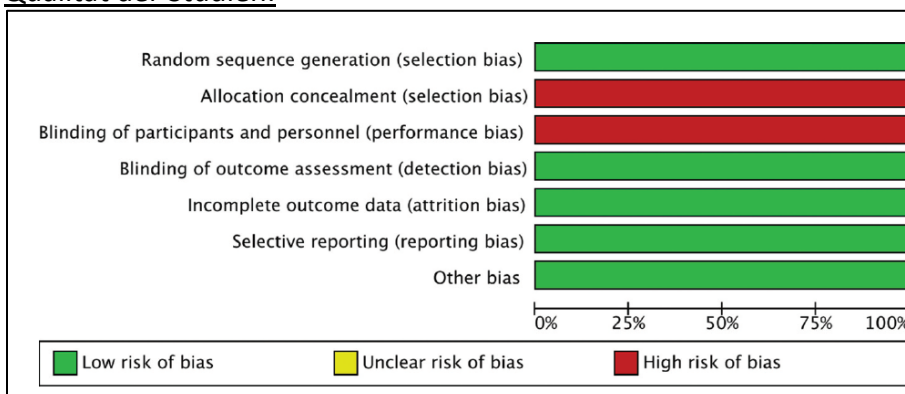
- N=6 phase II and III clinical trials

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Summary of trials on PARP inhibitor monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer.

Trial	Phase	Clinical setting	PARP inhibitor
TOPARP-A [21]	II	After 1–2 lines of chemotherapy	Olaparib
TOPARP-B [22]	II	After 1–2 lines of chemotherapy	Olaparib
PROFOUND [23]	III	After enzalutamide or abiraterone; prior taxane-based chemotherapy allowed	Olaparib
TRITON2 [24]	II	After 1–2 lines of novel hormonal therapies and 1 taxane-based chemotherapy	Rucaparib
TALAPRO-1 [25]	II	After 1 or more lines of novel hormonal therapies and 1 or more lines of taxane-based chemotherapy	Talazoparib
GALAHAD [26]	II	After 1 or more lines of novel hormonal therapies and 1 or more lines of taxane-based chemotherapy	Niraparib

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- The most commonly observed grade 3–4 adverse events were anemia (24.1%; 95% CI, 20.6–27.6), followed by grade 3–4 thrombocytopenia (6.7%; 95% CI, 4.9–8.6)
- Moreover, PARPi treatment was associated with a pooled incidence rate of grade 3–4 neutropenia, fatigue, and leukopenia of 5.2% (95% CI, 4.7–5.7), 4.9% (95% CI, 3.2–6.6), and 3.4% (95% CI, 2.0–4.8), respectively
- The pooled incidence rate of treatment-related dose reduction in mCRPC patients receiving PARPi was 26.9%, with a 95% CI ranging from 22.9% to 30.9% (Table 2). The incidence of treatment discontinuation due to adverse events was 14.1% (95% CI, 11.2–17.0).

21. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1697–1708.

22. Mateo J, Porta N, Bianchini D, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):162–174.

23. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020;382 (22):2091–2102.

24. Abida W, Patnaik A, Campbell D, et al. TRITON2 investigators. Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a BRCA1 or BRCA2 gene alteration. *J Clin Oncol.* 2020;38(32):3763–3772.

25. de Bono JS, Mehra N, Scagliotti GV, et al. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO-1): an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(9):1250–1264.

26. Smith MR, Fizazi K, Sandhu SK, et al. Niraparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD): correlative measures of tumor response in phase II GALAHAD study. *J Clin Oncol.* 2020;38 (6_suppl):118.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this systematic review and meta-analysis, we suggest that mCRPC patients receiving PARPi monotherapy should be carefully monitored for several grade 3–4 toxicities, as well as dose reduction and treatment discontinuation. Results of ongoing studies will probably highlight which PARP inhibitor has the best toxicity profile and clinical efficacy in mCRPC patients.

Kommentare zum Review

- z.T. nicht zugelassene AM berücksichtigt

Niazi MRK et al., 2021 [11].

Efficacy of PARP Inhibitors as Maintenance Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

To identify all the randomized controlled trials (RCTs) in which PARP inhibitors have been assessed in the treatment of mCRPC, and to compare the efficacy of PARP inhibitors in these patients with standard-of-care (SOC)/antihormonal therapies like abiraterone acetate (Zytiga) or enzalutamide (Xtandi) in terms of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).

Methodik

Population:

Adults with mCRPC

Intervention:

PARP inhibitors

Komparator:

Standard-of-care (SOC)

Endpunkte:

PFS and OS

Recherche/Suchzeitraum:

Cochrane Central Registry of Clinical Trials, Embase, and PubMed

Qualitätsbewertung der Studien:

Risk of bias tool (Cochrane)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

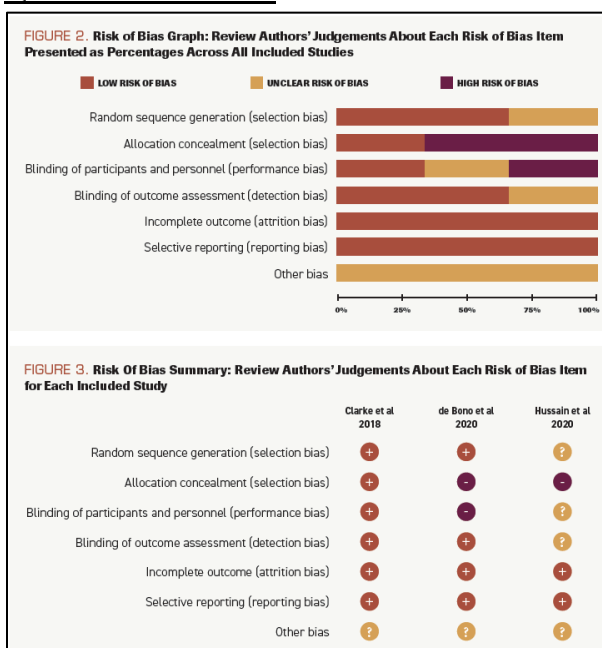
N=3 RCTs (n=682)

Charakteristika der Population/Studien:

Study name	Treatment drugs	Study characteristic	Inclusion	Exclusion	Primary outcome(s)
Clarke et al (NCT01972217)	Olaparib (300 mg BID) + abiraterone (1000 mg OD) (n = 71) vs abiraterone (1000 mg od) alone (n = 71)	Patients with mCRPC who had previously received docetaxel and were candidates for abiraterone treatment	Male, aged > 18, with mCRPC; <2 prior lines of chemotherapy; testosterone <50 ng/dL; no previous exposure to second-generation antihormonal agents; candidate for abiraterone treatment; ECOG performance status of 0-2; life expectancy ≥12 weeks	Any previous treatment with PARPi; previous treatment with DNA-damaging cytotoxic chemotherapy; other malignancies (including MDS and MGUS) within the past 5 years	Percentage of patients experiencing adverse events; number of patients with dose-limiting toxicities; median (rPFS) time; percentage of patients with progression events or death
De Bono et al (PROfound study; NCT02987543)	Olaparib (300 mg BID) vs enzalutamide (160 mg OD) or abiraterone (1000 mg OD) + prednisone (5 mg BID)	Men with mCRPC whose disease had progressed during treatment with enzalutamide or abiraterone. Cohort A = patients with at least 1 alteration in <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , or <i>ATM</i> . Cohort B = patients with alteration in any of 12 other genes	Men ≥18 years of age with mCRPC; <2 prior lines of chemotherapy; no previous exposure to second-generation antihormonal agents; candidate for abiraterone treatment; ECOG performance status of 0-2; life expectancy ≥12 weeks	Any previous treatment with PARPi; previous treatment with DNA-damaging cytotoxic chemotherapy; other malignancies (including MDS and MGUS) within the past 5 years	PFS via RECIST v1.1 for soft tissue, as 20% increase in the sum of diameters of target lesions
Hussain et al (NCT01576172)	Arm A = abiraterone (1000 mg) + prednisone (5 mg BID). Arm B = veliparib (300 mg BID) + abiraterone (1000 mg) + prednisone (5 mg BID)	Patients stratified by prior ketoconazole and ETS fusion status (positive or negative). Randomly assigned to Arm A or Arm B	Men with mCRPC; ECOG status, 0-2; testosterone < 50 ng/dL; no prior exposure to abiraterone; 2 or fewer prior chemotherapy regimens	Chemotherapy, radiotherapy, or oral antifungal agents (within 3 weeks prior to entering the study); history of active seizures; pituitary or adrenal dysfunction; active or symptomatic viral hepatitis; chronic liver disease; brain metastases	Confirmed PSA response rate time frame: up to 3 years

BID, twice daily; mCRPC, metastatic castration resistant prostate cancer; MDS, myelodysplastic syndrome; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; OD, once daily; PARPi, PARP inhibitors; PFS, progression-free survival; PSA, prostate specific antigen; rPFS, radiologic PFS.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

Overall survival

- Two studies reported OS when patients used PARP inhibitors compared with SOC.^{14,15} The difference was statistically significant when calculated using the fixed model (HR, 0.751; 95% CI, 0.582-0.968; P = .027), and I² = 23.23.
- When calculated using the random model, there was a strong deviation favouring PARP inhibitors, but it did not reach statistical significance (HR, 0.758; 95% CI, 0.565-1.017; P = .064)

Progression-free survival

- Three studies reported PFS when patients used PARP inhibitors compared with SOC.¹⁴⁻¹⁶ The difference was statistically significant when calculated using the fixed model (HR, 0.626; 95% CI, 0.521-0.752; P <.001), and I² = 80.240.
- When calculated using the random model, there was a strong deviation favoring PARP inhibitors, but it did not reach statistical significance (HR, 0.674; 95% CI, 0.437-1.039; P=.074)

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis shows that PARP inhibitors can prolong PFS or OS compared to SOC treatment in patients with mCRPC irrespective of HRR or other genetic mutation status. Longer PFS and OS were seen when PARP inhibitors were used alone or in combination with AHT therapies like abiraterone or enzalutamide. The effect was more significant when examined with a fixed model analysis. Although there was a significant deviation towards an increase in PFS and OS in the random model analysis, the effect was not statistically significant, and it was likely secondary to a relatively small patient population in the meta-analysis. Although, at baseline, there was heterogeneity among the populations participating in these trials, in terms of genetic alterations, the results of all the trials showed better outcomes in their intervention arms. This heterogeneity can be dealt with by incorporating more RCTs into meta-analyses going forward. More studies can further magnify these results once they are published.

Kommentare zum Review

- Keine Angabe zum Recherchezeitraum

Wu K et al., 2021 [17].

Evaluation of the Efficacy of PARP Inhibitors in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

We performed a meta-analysis of current clinical trials to evaluate the efficacy of PARP inhibitors in mCRPC patients based on their genetic status.

Methodik

Population:

- Patients with mCRPC

Intervention:

- PARP inhibitor as a single agent or in combination with other regimens

Komparator:

- Nicht näher spezifiziert

Endpunkte:

- Overall response rate (ORR) ($\geq 50\%$ PSA decline, or response according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
- Progression-free survival (PFS)

Recherche/Suchzeitraum:

- January 2006 to 30 June 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

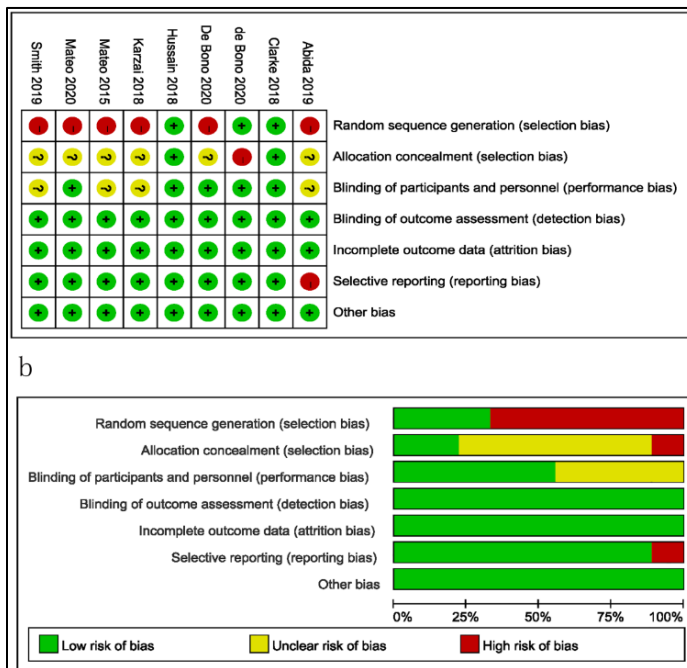
- N=16 Studien

Charakteristika der Population/Studien:

Study (year)	Study name (NCT number)	Phase	Study design	Study drug	Total no. of patients	No. of HRD patients	No. of BRCAm patients	No. of BRCAwt patients	No. of non-HRD patients
Mateo et al. (2015)	TOPARP-B (NCT01682772)	II	Single arm	Olaparib	49	16	7	9	33
Clarke et al. (2018)	NCT01972217	II	RCT	Olaparib + abiraterone vs placebo + abiraterone	142	21	6	15	35
Hussain et al. (2018)	NCT01576172	II	RCT	Veliparib + abiraterone vs abiraterone	148	20	7	13	60
Karzai et al. (2018)	NCT02484404	II	Single arm	Olaparib + durvalumab	17	6	3	3	11
Abida et al. (2020a)	TRITON2 (NCT02952534)	II	Single arm	Rucaparib	193	193	115	78	0
Smith et al. (2019)	GALAHAD (NCT02854436)	II	Single arm	Niraparib	81	81	46	35	0
de Bono et al. (2020)	PROfound (NCT02987543)	III	RCT	Olaparib vs. abiraterone or enzalutamide	387	387	141	246	0
de Bono et al. (2020)	TALAPRO-1 (NCT03148795)	II	Single arm	Talazoparib	104	104	61	43	0
Mateo et al. (2020)	TOPARP-B (NCT01682772)	II	Single arm	Olaparib	98	98	32	66	0

Note. NCT, *ClinicalTrials.gov* identifier; BRCAm, BRCA mutation; BRCAwt, BRCA wild type; HRD, homologous recombination deficiency.

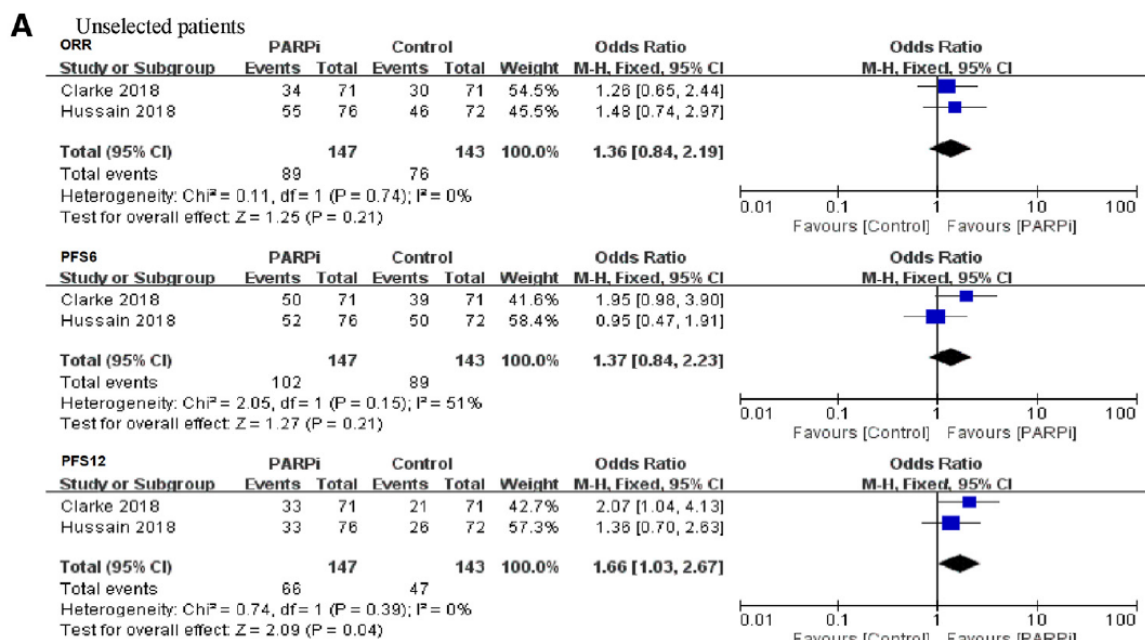
Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

PARP inhibitors vs. control

- Unselected patients



- HRD-positive group
 - In the HRD-positive group, the comparisons between PARP inhibitor group and control group showed that the PARP inhibitors significantly improved ORR (OR = 5.50, 95% CI: 2.40–12.59), PFS6 (OR = 3.96, 95% CI: 2.35–6.64), and PFS12 (OR = 3.34, 95% CI: 1.42–7.85).
- Non-HRD group

- For the non-HRD group, only one study reported the treatment effect of PARP inhibitor vs. control on these patients. Although the results have less statistical power, it is interesting to observe no significant benefit in ORR and PFS from PARP inhibition in non-HRD patients compared with control therapy

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our findings confirmed that mCRPC patients with mutations in genes related to the HR DNA repair pathway are more likely to benefit from PARP inhibitor treatment when compared with non-HRD patients, suggesting that HRD-related gene aberrations can be used as a predictive biomarker to guide clinical decision making. Also, based on the magnitude of benefit of PARP inhibitors and the genetic status of patients, we could rank the subgroups of mCRPC patients in the following order: BRCA-mutant HRD > HRD without BRCA mutation > non-HRD; these results can help identify a suitable subpopulation who may benefit from PARP inhibitors and determine an appropriate control arm for future clinical trials. In addition, more emphasis needs to be placed on the different roles of BRCA1 and BRCA2 mutations.

Kommentare zum Review

- z.T. nicht zugelassene AM berücksichtigt
- Darstellung der Ergebnisse für die eine Metaanalyse mit RCTs durchgeführt wurde

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2021 und Leitlinienreport [7,6].

Federführende Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)

S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Langversion 6.2

Zielsetzung/Fragestellung

Die interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms ist ein evidenz- und konsensbasiertes Instrument, um Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms zu verbessern.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium-trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt-trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz-trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt-trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Die Leitlinie (Version 6.2 Oktober 2021) ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig (11.05.2024). Vorgesehen sind regelmäßige modulare Aktualisierungen in einem 3-jährlichen Abstand.

Recherche/Suchzeitraum:

- Für die Version 6.0 der Leitlinie erfolgten systematische Literaturrecherchen zu insgesamt 16 Fragestellungen nach aggregierter Evidenz sowie randomisierten, kontrollierten Studien, teilweise in Form von Update-Recherchen. Die Recherchen wurden in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Ergänzend erfolgte eine systematische freie Suche in den Referenzlisten der ermittelten Studien. (Methodikernmerkung: unterschiedliche Suchzeiträume jeweils angegeben; häufig: 18.09.2020)
- Recherche zur 4. Aktualisierung 2018: Zu allen Fragestellungen erfolgte eine spezifische systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline (Pubmed) und den Datenbanken der Cochrane Library (Methodikernmerkung: unterschiedliche Suchzeiträume jeweils angegeben). Es wurden außerdem Studien berücksichtigt, die in Referenzlisten bekannter Studien oder durch Hinweise aus der Leitliniengruppe identifiziert wurden.

LoE

- Die Klassifikation der Evidenz erfolgte nach den Kriterien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Schema der Evidenzklassifikation| des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Klasse	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

GOR

- Die Empfehlungsstärken drücken aus, wie sicher sich die Leitliniengruppe ist, dass der größte Teil der beschriebenen Patienten von einer Intervention profitiert. Dies richtet sich nach:
 - der Aussagekraft der Evidenz, beurteilt an Hand von: Studienqualität bzw. Verzerrungsrisiko, Konsistenz der Studienergebnisse, Übertragbarkeit, ggf. Kenntnis/Wahrscheinlichkeit von nicht veröffentlichten Studien zum selben Thema;
 - dem Nutzen-Schaden-Verhältnis;
 - alternativen Handlungsoptionen;
 - den Behandlungszielen und Präferenzen;
 - der Umsetzbarkeit im klinischen Alltag, in verschiedenen Versorgungseinstellungen/Sektoren;
 - ethische, rechtliche sowie sonstigen Erwägungen

Tabelle 3 Einstufung der Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll
B	Empfehlung	Sollte
0	Empfehlung offen	kann

- Als Expertenkonsens (EK) werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können.

Empfehlungen

7.4. Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.26.	Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sollen über folgende Inhalte aufgeklärt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Eine Heilung kann nicht erreicht werden. • Für die weitere Behandlung stehen verschiedene Optionen zur Verfügung. 	A	4	EK
7.27.	Bei Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollten die therapeutischen Optionen und das therapeutische Vorgehen interdisziplinär beraten und festgelegt werden.	B	4	EK
7.28.	Folgende für eine Therapieentscheidung ausschlaggebende Faktoren sollen bedacht werden: <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatik • Nebenwirkungen der Therapieoptionen • Patientenpräferenz • Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität • Progressionsdynamik • Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast. 	A	4	EK
7.29.	Behandlungsfähigkeit für Chemotherapie ist keine eindeutig definierte Variable. Es fehlen daher Grenzwerte, ab denen Behandlungsfähigkeit gegeben bzw. nicht gegeben ist.	ST	4	EK
7.30.	Ein Geriatrisches Assessment ist zur Entscheidungsfindung vor Einleitung einer tumorspezifischen Therapie bei multimorbiden Patienten über 70 Jahre hilfreich.	ST	4	EK
7.31.	Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter chirurgischer oder medikamentöser Kastrationstherapie soll der Serumtestosteronspiegel kontrolliert werden.			EK

Hintergrundinformationen zu den Empfehlungen 7.26 - 7.28

Die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Vor allem die Einführung neuer Arzneimittel zur systemischen Therapie hat in den verschiedenen Krankheitsstadien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit geführt. Die Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist eine palliative Therapie. Dieser Tatsache ist bei der Indikationsstellung zur Therapie Rechnung zu tragen. Die Patienten sind entsprechend aufzuklären. Die therapeutischen Optionen betreffen verschiedene Fachdisziplinen. Zu einer interdisziplinären Tumorkonferenz beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom gehören Urologie, internistische Onkologie, Pathologie, Strahlentherapie und Radiologie, in Abhängigkeit von Symptomatik und zu diskutierender Therapieoption auch Nuklearmedizin, Orthopädie, Neurochirurgie oder andere Fachdisziplinen. Ziele der Therapie sind die Verlängerung der Überlebenszeit, die Linderung von Symptomen, die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität, sowie die Vermeidung von Komplikationen. Therapieassoziierte Nebenwirkungen sind kritisch gegen die Resultate der Therapie

abzuwägen. Die Entscheidungsfindung bedarf einer umfassenden Aufklärung des Patienten, in die alle für eine Therapieentscheidung abzuwägenden Aspekte einzubeziehen sind.

Zu Statement 7.29

Chemotherapie ist eine Therapie mit relativ geringer therapeutischer Breite. Das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) ist auch bei standarddosierter Therapie die Regel und nicht die Ausnahme. Die Toxizität systemischer Therapie wird mittels Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) klassifiziert [<http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>]. Neben dieser objektiven Toxizität spielt die subjektive Belastung des Patienten eine wesentliche Rolle. Beide sind im Rahmen von Therapieentscheidungen (Fortsetzung der Therapie, Dosismodifikation und Therapieabbruch) strukturiert zu erfassen und zu gewichten. Therapeutische Belastungen werden eher in Kauf genommen, wenn die (vermeintlichen) Vorteile durch eine Therapie groß sind. Der Abbruch einer Therapie, eine hohe Rate an Toxizität und Dosismodifikationen sind daher Hinweise auf geringe Behandlungsfähigkeit.

Zu Statement 7.30

Da Altern ein sehr heterogen verlaufender Prozess ist und der konventionellen klinischen Anamneseerhebung und körperlichen Untersuchung altersassoziierte Veränderungen häufig entgehen [809,810] und diese Veränderungen mit Outcome-Variablen assoziiert sind [811], wird bei Patienten mit Krebserkrankungen ab einem Alter von 70 Jahren, die Durchführung eines Assessments vor Beginn einer Chemotherapie von nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlen [812–815]. Spezifische Empfehlungen für Patienten mit Prostatakarzinom sind seitens der Internationalen Gesellschaft für Geriatrische Onkologie (SIOG) ausgesprochen worden [419,816]

In der CRASH (Chemotherapy Risk Assessment for High Aged Patients) Studie analysierten Extermann et al. Variablen, die mit dem Auftreten von Grad 3-4 nicht-hämatologischen Toxizitäten und Grad 4 hämatologischen Toxizitäten nach CTCAE Kriterien assoziiert waren [817]. Es wurden 518 Patienten im Alter von 70 Jahren und älter eingeschlossen, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden [817]. Mit folgenden Variablen ließen sich 4 Risikogruppen (niedrig = 7 %; mittel-niedrig = 23 %; mittel-hoch = 54 % und hoch = 100 %) für das Auftreten von Grad 4 hämatologischen Toxizitäten bilden: Lymphozyten, ASAT, Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL), LDH, diastolischer Blutdruck und MAX-2 Wert der Chemotherapie [817]. Für das Auftreten von Grad 3-4 nicht-hämatologischen Toxizitäten ließen sich 4 Risikogruppen (niedrig = 33 %; mittel-niedrig = 46 %; mittel-hoch = 67 % und hoch = 93 %) mit den Variablen: Hb, Albumin, Kreatinin-Clearance, ECOG-PS, Mini-MentalStatus-Examination (MMSE), Mini-Nutritional-Assessment (MNA) und MAX-2 Wert der Chemotherapie bilden [817]. Docetaxel 75 mg/m² KOF 3-wöchentlich ist mit einem Punktwert von 2 im CRASH-Score, Docetaxel 35 mg/m² KOF wöchentlich mit einem Wert von 0 im CRASH-Score zu veranschlagen [817].

In einer prospektiven Kohortenstudie, die 500 Patienten im Alter von 65 Jahren und älter einschloss, median 73 Jahre (Spanne 65–91 Jahre) untersuchten Hurria et al. Prädiktoren einer Chemotherapie assoziierten Toxizität Grad 3-5 [818]. Unter anderem waren Variablen des Geriatrischen Assessments (Mobilitätseinschränkung, Stürze, Hilfsbedürftigkeit in den Instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL), Einschränkung der sozialen Aktivitäten) waren Prädiktoren für ein niedriges, intermediäres oder hohes Risiko für das Auftreten von Grad 3-5 Toxizitäten [818].

In einer prospektiven Kohortenstudie, die Patienten im Alter von 70 Jahren und älter einschloss, welche eine Erstlinienchemotherapie erhalten sollten, analysierten Soubeyran et al. Variablen des Geriatrischen Assessment auf ihren Stellenwert zur Prädiktion des Sterbens innerhalb der ersten sechs Monate [819]. Eine fortgeschrittene Erkrankung, eine Einschränkung im Mini-Nutritional-Assessment und Einschränkungen der Mobilität waren mit der 6-Monatsmortalitätsrate assoziiert [819].

Zu Empfehlung 7.31

Hintergrund dieser Empfehlung ist die Tatsache, dass nur bei adäquater kastrationsäquivalenter Testosteronsuppression von einer androgenunabhängigen bzw. kastrationsresistenten Erkrankung ausgegangen werden kann. Daher wird ein Serumtestosteronspiegel unter 20-50 ng/dl angestrebt und dokumentiert (Definition der Kastrationsresistenz in Anlehnung an die EAU-Leitlinie: Serumtestosteron <50 ng/dl bei gleichzeitiger biochemischer [drei aufeinanderfolgende PSA-Anstiege mit einwöchigem Abstand, die zwei Anstiege um 50 % über Nadir ergeben, und ein PSA-Spiegel >2 ng/mL] oder radiologischer Progression [675,820]. Bei progredienter Erkrankung ist der Testosteronspiegel zu kontrollieren. Die Progredienz der Erkrankung kann sich klinisch, biochemisch (s. Definition oben) oder in der Bildgebung zeigen.



7.4.2. Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

7.4.2.1. Asymptomatische oder gering symptomatische Patienten

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.34.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann unter Aufklärung über Nutzen und Nebenwirkungen eine Umstellung der Behandlung angeboten werden. Die spezifischen Voraussetzungen und Nebenwirkungen der Therapien sollen dabei berücksichtigt werden.	0	4	EK
7.35.	Wenn sich ein Patient mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung gegen ein abwartendes Verhalten und für die Umstellung der Behandlung entschieden hat, soll eine der folgenden Optionen angeboten werden: (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none">• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)• Docetaxel• Enzalutamid Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.36. und 7.37..	A	1+	[384-387]
7.36.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung sollte (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none">• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder• Enzalutamid angeboten werden.	B	1+	[386,387]
7.37.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel angeboten werden.	0	1+	[384,385]

Hintergrundinformationen zu Empfehlung 7.34 und 7.35

Die Gruppe der Patienten ohne vorherige Therapie mit einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) wird in den kommenden Jahren kleiner werden. Unter dem Begriff einer neuen hormonellen Substanz werden Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid zusammengefasst. Da diese Patienten derzeit weiterhin eine relevante Population bilden, werden die Empfehlungen aus den vorherigen Fassungen dieser Leitlinie übernommen und ggf. mit aktualisierten Daten ergänzt.

Das Fortschreiten einer metastasierten Erkrankung beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom wird als Kontinuum gesehen. Ein Schwellenwert zur Umstellung der Therapie ist durch Studien nicht definiert. Die Entscheidung über den Zeitpunkt der Umstellung einer bisher durchgeführten Androgendeprivation zu weiterführenden Therapiemaßnahmen ist individuell zu treffen. Für Patienten, die sich für ein abwartendes Vorgehen entscheiden, stehen verschiedene Formen der Androgendeprivation zur Verfügung.

Basis der Empfehlungen 7.34 und 7.35 beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom sind Studien, die vor Einsatz der erweiterten Therapie beim hormonsensitiven Prostatakarzinom (siehe Kapitel 7.3) bzw. beim nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (siehe Kapitel 7.4.1) durchgeführt wurden.

Der vorherige Einsatz von Abirateron, Docetaxel oder Androgen-Pathway-Inhibitoren ist bei der Wahl der Folgetherapien im metastasierten Stadium zu berücksichtigen.

Zur Therapie von Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung liegen Daten randomisierter Studien zu Formen der Antihormontherapie mit Abirateron oder Enzalutamid, sowie der Chemotherapie mit Docetaxel vor. Die in der Leitlinie ab 2014 gelistete Immuntherapie mit Sipuleucel-T ist seit Mitte 2015 nicht mehr in Europa verfügbar. Abirateron und Enzalutamid wurden gegen Placebo, Docetaxel gegen Mitoxantron getestet. Abirateron wird standardmäßig in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegeben. Die Empfehlungen für diese Patientenpopulation beruhen auf den Einschlusskriterien für Therapie mit Docetaxel [835,837], Abirateron [836] und Enzalutamid [838] bei Patienten ohne Vortherapie in diesem Krankheitsstadium. Progrediente Erkrankung wurde in der Studie zu Abirateron als PSA-Progression gemäß der Kriterien der Prostate Cancer Clinical Trial Working Group (PCWG2) [839] oder bildgebenden Progress definiert, in der Enzalutamid-Studie als PSA- und/oder bildgebenden Progress und in der Docetaxel-Studie als PSA-Progression (steigende Werte in drei aufeinanderfolgenden Messungen) oder bildgebenden Progress. In die Abirateron- ebenso wie in die Enzalutamid-Studie wurden nur Patienten mit einem Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)-Score von 0-3 als stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden eingeschlossen. Ob eine Chemotherapie mit Docetaxel schon bei asymptomatischen Patienten mit alleinigem PSA-Anstieg oder bei durch Bildgebung nachgewiesener Progression zu beginnen ist, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. In der Subgruppenanalyse von TAX-327 [837,840] wurde auch bei Patienten ohne Schmerzsymptomatik, bei Patienten ohne viszerale Metastasierung und bei Patienten mit minimal symptomatischer Erkrankung eine Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu Mitoxantron erzielt. Eine randomisierte kontrollierte Studie zum Nutzen einer frühen Therapie bei asymptomatischen Patienten versus späterer Therapie bei symptomatischen Patienten gibt es bisher nicht.

Zu Empfehlung 7.36

Der selektive 7 α -Hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17)-Hemmer Abirateron bewirkt eine extragonadale Hormonsuppression. Die COU-AA-302 Studie (n = 1088) zeigte einen Überlebensvorteil für Abirateron in Kombination mit Prednison im Vergleich zu Placebo mit Prednison (medianes Gesamtüberleben: 34,7 vs. 30,3 Monate, HR: 0,81, 95 % KI: 0,70-0,93, p = 0,0033) [841]. Das vordefinierte Signifikanzniveau (0,001) wurde in dieser Studie nicht erreicht. Da bei Progredienz der Erkrankung ein Crossover vom Placebo- zum Abirateron-Arm erlaubt war, ist die Aussagefähigkeit des Endpunktes Überlebenszeit eingeschränkt. Darüber hinaus war die weiterführende Therapie bei Progredienz nach Abirateron nicht definiert. In der Zulassungsstudie [836] wird zum Zeitpunkt der zweiten Interimanalyse eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit von etwa acht Monaten berichtet. Im Vergleich zu Placebo zeigte Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) in der Interimanalyse einen signifikanten Effekt auf verschiedene Endpunkte (progressionsfreies Überleben, biochemische und bildgebende Remission, Symptomatik und Lebensqualität). In der finalen Analyse werden dagegen keine Angaben zum progressionsfreien Überleben und den weiteren o.g. Endpunkten gemacht. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1). Patienten mit viszeralen Metastasen wurden nicht in die Studie eingeschlossen. In der Zulassungsstudie [836] hatten 33 % (n = 178) der Patienten mit Abirateron plus Prednison und 26 % (n = 142) der Patienten mit Placebo plus Prednison mindestens eine schwerwiegende Nebenwirkung. In der finalen Publikation [841] werden als häufigste schwerwiegende Nebenwirkungen Herzerkrankungen (8 vs. 4 %), erhöhte ALT-Werte (6 vs. <1 %) und Bluthochdruck (5 vs. 3 %) genannt [841]. Sehr häufige Nebenwirkungen (> 10 %) unter Abirateron sind laut EMA-Dokument Harnwegsinfektionen, Hypokaliämie, Hypertonie und periphere Ödeme; Herzerkrankungen, Hepatotoxizität und Frakturen sind weitere wichtige Nebenwirkungen [842]. Abirateron ist in Kombination mit Prednison/Prednisolon zugelassen zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist [842].

Enzalutamid hemmt den Androgenrezeptor-Signalweg auf unterschiedlichen Ebenen. Neben der Hemmung des Androgenrezeptors verhindert Enzalutamid dessen Translokation in den Zellkern, die DNA-Bindung sowie die Aktivierung von Kofaktoren. Die Zulassungsstudie PREVAIL umfasste 1.717 Chemotherapie-naive Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Es wurden nur Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) eingeschlossen. Im Gegensatz zur COU-AA302-Studie mit Abirateron war der Einschluss von Patienten mit einer viszeralen Metastasierung in der PREVAIL-Studie erlaubt. Bei Studienbeginn wiesen 11,2 % der Patienten im Enzalutamid- und 12,5% der Patienten im Placebo-Arm eine viszerale Metastasierung mit pulmonalen und/oder hepatischen Metastasen auf [843]. Sowohl in der Interimanalyse [838] als auch in der Langzeitanalyse zeigte sich ein Überlebensvorteil für Enzalutamid

gegenüber Placebo [844] (medianes Gesamtüberleben: 35,3 vs. 31,3 Monate, HR: 0,77, 95 % KI: 0,67-0,87, $p=0,0002$). Das als koprimärer Endpunkt definierte radiologisch progressionsfreie Überleben wurde lag unter Enzalutamid bei 20 Monaten vs. 5,4 Monaten im Kontrollarm (HR 0,32; $p<0,00001$) [844]. Unter den sekundären Endpunkten wurden patientenrelevante signifikante Unterschiede zwischen Enzalutamid- und Placebo-Arm gefunden (Zeit bis zum ersten SRE, Dauer bis zu einer Verschlechterung der Lebensqualität oder Beginn einer Opiat-Therapie als Surrogat-Parameter für Schmerz). Sehr häufige Nebenwirkungen unter Enzalutamid sind Hitzewallungen (HR = 2,29) und Kopfschmerzen [844]. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen Neutropenie, visuelle Halluzinationen, Angst, kognitive Störung, Gedächtnisstörung, Hypertonie, trockene Haut, Juckreiz, Frakturen, Stürze. In der Arzneimittel-Information [845] wird außerdem auf Interaktionen mit CYP2C8- und CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren hingewiesen. Ein möglicher Einfluss von Enzalutamid auf andere Arzneimittel wird für 14 Arzneimittelgruppen gelistet. Enzalutamid ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist [846].

Unsicherheit herrscht derzeit noch zur Sequenztherapie [847,848]. Überlegungen und Empfehlungen sind in Kapitel 7.4.2.3 zusammengefasst.

Zu Empfehlung 7.37

Die TAX-327 Studie ($n=1.006$, Karnofsky-performance status $\geq 60\%$) zeigte einen Überlebensvorteil von 2,9 Monaten (Spanne null bis sieben Monate) bei dreiwöchentlicher Gabe von Docetaxel im Vergleich zu den beiden anderen Armen (wöchentlich Docetaxel niedriger dosiert, dreiwöchentlich Mitoxantron; Randomisierung 1:1:1) für die Gesamtgruppe [835,837]. 45 % der Patienten waren zu Beginn der Studie symptomatisch (Schmerzen definiert als ein Wert ≥ 2 auf der Present Pain Intensity (PPI) Skala oder ein Wert ≥ 10 auf dem Analgesic Score). 13 % der Patienten hatten einen Karnofsky performance status $\leq 70\%$. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 20 % der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren: Alopezie (65 %), Fatigue (53 %), Übelkeit/Erbrechen (42 %), Neutropenie (32 %), Diarrhoe (32 %), sensorische Neuropathie (30 %), Onychodystrophie (30 %). Der Anteil Therapie-assoziiertes Todesfälle lag bei 0,3 %. Signifikant mehr Patienten, die Docetaxel erhalten haben, berichteten von einer Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Mitoxantron, die medianen Veränderungen waren aber gering [835]. In der TAX-327 Studie war neben der dreiwöchigen Gabe auch die wöchentliche Gabe mit einer medianen Verlängerung des Gesamtüberlebens (0,9 Monate, n. s.) im Vergleich zu Mitoxantron verbunden [835]. Eine weitere Studie zeigte einen Überlebensvorteil einer zweiwöchigen im Vergleich zu einer dreiwöchigen Gabe von Docetaxel und eine niedrigere Rate schwerwiegender Nebenwirkungen, insbesondere von Neutropenien [849]. Da die Studie im Vergleich zu anderen Studien mit Docetaxel eine relativ kurze Überlebenszeit für die dreiwöchentliche Gabe von Docetaxel gezeigt hat und zudem methodische Schwächen hat (z. B. Per Protocol Analyse), werden zweiwöchige und dreiwöchige Gabe gleichermaßen empfohlen. Docetaxel ist in Kombination mit Prednison / Prednisolon zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zugelassen [850].

Die zurückhaltende Empfehlung für den Einsatz von Docetaxel berücksichtigt die höhere Rate schwerer Nebenwirkungen unter Docetaxel.

Literatur:

384. Tannock, I.F., et al., Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2004. 351(15): p. 1502–1512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>.
385. Berthold, D.R., et al., Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer: Updated Survival in the TAX 327 Study, *J Clin Oncol*, 2008. 26(2): p. 242–245. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665>.
386. Ryan, C.J., et al., Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer Without Previous Chemotherapy, *N Engl J Med*, 2013. 368(2): p. 138–148. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172>.
387. Beer, T.M., et al., Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer Before Chemotherapy, *N Engl J Med*, 2014. 371(5): p. 424–433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881730>.

7.4.2.2. Symptomatische Patienten



Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.38.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand soll eine systemische Therapie, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden. Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.39., 7.40., 7.41..	A	1+	[384-386,388].
7.39.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel in zwei- oder drei-wöchigen Dosierungsschemata angeboten werden.	0	1+	[384,385]
7.40.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none">• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder• Enzalutamid angeboten werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass in der Zulassungsstudie nur Patienten mit gering symptomatischer Erkrankung behandelt wurden.	0 A	1+	[386,387]
7.41.	Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2 , Karnofsky-Index < 70) soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden.	A	4	EK
7.42.	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2 , Karnofsky-Index < 70) kann zusätzlich eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none">• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)• Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist• Enzalutamid• Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)	0	4	EK auf der Grundlage von: [384-387]

Hintergrundinformationen Zu Empfehlung 7.38

Auch bei symptomatischen Patienten wird die Gruppe der Erkrankten ohne vorherige Therapie mit einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) in den kommenden Jahren kleiner werden. Unter dem Begriff einer neuen hormonellen Substanz werden Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid zusammengefasst. Da diese Patienten derzeit weiterhin eine relevante Population bilden, werden die Empfehlungen aus den vorherigen Fassungen dieser Leitlinie übernommen und mit aktualisierten Daten ergänzt.

Die Therapieoptionen für Patienten mit symptomatischer Erkrankung und gutem Allgemeinzustand werden in den Empfehlungen 7.38 – 7.39 behandelt. Ein guter Allgemeinzustand wird von der Leitliniengruppe definiert als ECOG < 2 oder Karnofsky-Index ≥ 70 %. Die Beschreibung der lokalen Therapieverfahren bei Knochenmetastasen finden sich im Kapitel 7.6 „Therapie von Knochenmetastasen“. In den Studien, die die weiteren Therapieoptionen untersuchen, wurden unterschiedliche Einschlusskriterien verwendet, daher sind die Ergebnisse nur schwer vergleichbar. Vergleichende Studien oder Studien zu Kombinationen der Therapieoptionen liegen bisher nicht vor.

Patienten mit Z. n. initialer Hormon-Chemotherapie oder intensivierter Hormontherapie mit Abirateron (+ Prednison oder Prednisolon) oder Apalutamid (ggf. noch Enza in Abhängigkeit des Zulassungsstatus) stellen in diesem Zusammenhang eine Gruppe dar, für die formal keine Datenlage im Rahmen von Studien existiert, da dieser Therapieansatz zum Zeitpunkt der Rekrutierung dieser Studien noch nicht existierte. Dennoch wird hier ein Analogieschluss von der Leitliniengruppe favorisiert.

Zu Empfehlung 7.39

Die Studienlage zu Docetaxel bei Patienten ohne Vortherapie in diesem Krankheitsstadium ist im Hintergrundtext zu Empfehlung 7.37 dargestellt.

Zu Empfehlung 7.40

Die Studienlage zu Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) und Enzalutamid bei Patienten ohne Vortherapie in diesem Krankheitsstadium ist im Hintergrundtext zur Empfehlung 7.36 dargestellt. Beide Wirkstoffe sind nur für die Anwendung bei asymptomatischen oder mild symptomatischen Patienten zugelassen [842,846]. Mild symptomatisch bzw. asymptomatisch wurde in den Zulassungsstudien definiert als ein BPI-SF von < 3 als stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden.

Zu Empfehlung 7.41 und 7.42

Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG \geq 2, Karnofsky-Index < 70 %) und Patienten mit Einschränkungen im Geriatrischen Assessment weisen eine eingeschränkte Behandlungsfähigkeit auf. Es gibt keine randomisierten Studien für die Therapie von Patienten mit progredienter Erkrankung und einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG \geq 2). In den Studien zu Abirateron (ECOG: 0-1), Docetaxel (Karnofsky-Index \geq 60 %), Enzalutamid (ECOG: 0-1) waren keine oder nur wenige Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand eingeschlossen. Daher wird für diese Patienten eine symptombezogene Therapie empfohlen. Des Weiteren können zusätzlich verschiedene Therapieoptionen angeboten werden. Hinweise bzw. Einschränkungen bei den Therapieoptionen werden in den Hintergrundtexten zu den Empfehlungen 7.38-7.40.

Nur wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist, kann eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden. Die Studienlage zu Docetaxel als Erstlinientherapie ist im Hintergrundtext zu Empfehlung 7.37 dargestellt.

7.4.2.3. Therapiesequenz nach Vortherapie mit mindestens einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.43.	Patienten mit Progress unter einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) sollte ein Wechsel der Therapiestrategie angeboten werden.	B	4	EK auf der Grundlage von [389]
7.44.	Patienten mit Progress nach einer Vortherapie, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, soll eine Testung auf BRCA 1/2 -Mutationen angeboten werden.	A	1-	[390,391]
7.45.	Bei Nachweis einer BRCA1/2 Mutation soll eine Therapie mit Olaparib angeboten werden.	A	1-	[390,391]

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 7.43

Der Nachweis der Wirksamkeit neuer hormoneller Substanzen beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom sowie beim hoch Risiko nmCRPC (MOCRPC) beeinflusst - ebenso wie der Einsatz von Docetaxel beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom - die gesamte Sequenz der Folgetherapien. Unter dem Begriff einer neuen hormonellen Substanz werden Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid zusammengefasst.

Die Wahl der jeweiligen Therapieoption richtet sich nach dem patientenindividuellen Therapieziel auf der Basis des Shared-Decision-Making von Patient und Arzt unter Berücksichtigung der Vortherapie und sorgfältiger Abwägung von Nutzen und potenziellem Schaden.

Hierbei sind insbesondere auch die Ergebnisse der Studien zum Wechsel des Wirkprinzips (Mode of Action) mit Einsatz von Cabazitaxel [852] oder von Olaparib [853,854] nach Vortherapie mit einem der neueren

Androgenrezeptor-gerichteten Therapien zu berücksichtigen. Ein Wechsel des Therapieprinzips wird auch durch molekularbiologische Untersuchungen zu Resistenzmechanismen gegen eine gegen den Androgen-Rezeptor gerichtete Therapie gestützt [855,856], so dass Empfehlung 7.45 allgemein als Expertenkonsens formuliert wurde. Weitere Ausführungen zur Sequenztherapie finden sich in Empfehlung 7.52. Die Empfehlungen beruhen auf den Einschlusskriterien der jeweiligen Zulassungsstudien sowie ggf. nachfolgender Daten.

Zu Empfehlung 7.44

Bisher richtet sich die Indikation zur systemischen antineoplastischen Therapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom nach laborchemischen, radiologischen und klinischen Kriterien. Das ändert sich aktuell. In bis zu 30 % der Patienten mit Prostatakarzinom werden in den Tumorzellen genetische Aberrationen gefunden, die den physiologischen Mechanismus der DNS-Reparatur beeinflussen [857]. Am häufigsten sind dabei Alterationen im BRCA2- (Breast CAncer 2) Gen, aber auch das BRCA1-Gen ist betroffen. Dabei können die Genveränderungen sowohl hereditär bei Trägern von Keimbahnmutationen sein als auch einen somatischen Ursprung aufweisen mit einer erworbenen auf das Tumorgewebe beschränkten Alteration. Patienten mit BRCA1- oder BRCA2-Mutationen weisen ein erhöhtes Risiko für eine Prostatakarzinom-Erkrankung auf; die Prognose der Patienten wird als ungünstiger eingestuft [858,859]. Gleichzeitig bietet die Biologie der BRCA-mutierten Tumorzelle einen Ansatz für gezielte Therapie mit der Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP) Inhibitoren. PARP-Inhibitoren wurden zuerst beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, dann auch beim fortgeschrittenen Mamma- oder Pankreaskarzinom mit Nachweis von BRCA1/2-Mutationen zugelassen.

Grundlage für die Empfehlung einer Testung auf BRCA1/2-Mutationen ist PROfound, eine internationale, multizentrische, randomisierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Olaparib versus Placebo bei Patienten mit Nachweis eines DNA-Reparaturmechanismusdefekts in den homologen Rekombinations-Reparaturgenen [853,853]. Da eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit von Olaparib in der PROFOUND-Studie nur bei Patienten mit BRCA1/2 Mutationen nachgewiesen wurde, wurde eine Testung auf die anderen genetischen Alterationen nicht in diese Empfehlung aufgenommen. Dies gilt auch für die ATM-Mutationen der Kohorte A.

Die Empfehlung zur BRCA1/2-Testung richtet sich an Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen bereits eine Therapie mit neuen hormonellen Substanzen (new hormonal agents) durchgeführt wurde. Unter dem Begriff einer neuen hormonellen Therapie werden Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid zusammengefasst. Falls eine solche Therapie zuvor nicht eingesetzt wurde, ist diese aufgrund der Einschlusskriterien der PROFOUND-Studie und dem darauf beruhenden Zulassungstext vor einem möglichen Einsatz von Olaparib und damit auch vor einer BRCA1/2-Testung indiziert [860].

Zu Empfehlung 7.45

Olaparib ist ein PARP-Inhibitor. Es wurde im November 2020 in der EU als Monotherapie für Patienten mit einem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutation (in der Keimbahn und/ oder somatisch) zugelassen, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist. Olaparib wird oral eingenommen.

Basis der Zulassung war die PROfound-Studie. In PROfound wurden 387 Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, nach Progress unter Abirateron oder Enzalutamid, und mit Nachweis von Mutationen in BRCA1, BRCA2 oder ATM (Kohorte A) oder in 12 selteneren HRR-Mutationen (Kohorte B) eingeschlossen [853,854]. Dabei hatten ca. 60 % der Patienten bei Studieneinschluss bereits eine Taxan-haltige Chemotherapie erhalten, ca. 20 % der Patienten waren mit beiden Androgen-Rezeptor gerichteten Medikamenten vorbehandelt. Randomisiert wurde zwischen Olaparib oder Abirateron/Enzalutamid im Verhältnis 2:1 zugunsten des Olaparib-Arms [854,853]. Die Wahl zwischen Abirateron oder Enzalutamid erfolgte durch den behandelnden Arzt. Olaparib führte gegenüber Abirateron/Enzalutamid in der Kohorte A (BRCA1/2; ATM) zur Steigerung der Ansprechrate (33 vs. 2 %; Odds Ratio (OR) 20,86; $p < 0,001$), zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (7,4 vs. 3,6 Monate; Hazard Ratio (HR) 0,34; $p < 0,001$) und zur Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit (19,1 vs. 14,7 Monate; HR 0,69; $p = 0,02$) [853,854]. Ebenfalls verlängert wurde die Zeit bis zum Progress von Schmerzen (HR 0,44; $p = 0,02$). Eine Subgruppenanalyse zu den einzelnen Genalterationen zeigte einen Vorteil von Olaparib v.a. für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen. Entsprechend beschränkt sich die Zulassung von Olaparib auf diese Gruppe.

Nebenwirkungen im Schweregrad CTCAE 3/4 traten unter Olaparib bei 51 vs. 38 % im Kontrollarm auf [853,854]. Häufigste Nebenwirkungen aller Schweregrade mit stärkerer Ausprägung als im Kontrollarm waren Anämie (46 %), Übelkeit (41 %), Fatigue (41 %), Appetitverlust (30 %), Diarrhoe (21 %), Erbrechen

(18 %), Obstipation (18 %), Husten (11 %) und Dyspnoe (10 %) [853,854]. Bei 22 % der Patienten wurde die Dosierung von Olaparib aufgrund von Nebenwirkungen reduziert, bei 18 % der Patienten wurde die Therapie abgebrochen [853,854].

7.4.2.4. Therapiesequenzen nach Docetaxel

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.46.	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel soll eine der folgenden Therapieoptionen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden:</p> <p>(alphabetische Reihenfolge)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) • Cabazitaxel • Enzalutamid <p>Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.47. - 7.49..</p>	A	1+	[392-399]
7.47.	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann</p> <p>(alphabetische Reihenfolge)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder • Enzalutamid <p>angeboten werden. In der jeweiligen Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.</p>	0	1+	Abirateron: [392,393] Enzalutamid [395]
7.48.	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann Cabazitaxel angeboten werden. In der Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.</p>	0	1+	[396]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.49.	<p>a. Radium-223 kann Patienten angeboten werden, die ein kastrationsresistentes, progredientes Prostatakarzinom mit symptomatischen ossären Metastasen (ohne bekannte viszerale Metastasen) sowie einen guten Allgemeinzustand aufweisen und die mindestens zwei vorausgehende systemische Therapieoptionen in dieser Indikation erhielten oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.</p> <p>b. Radium-223 soll nicht in Kombination mit Abirateron und Prednison/ Prednisolon angewandt werden.</p>	0 A	1+	a. [388,400,401] b. [402]
7.50.	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung nach Chemotherapie mit Docetaxel und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \geq 2, Karnofsky $<$ 70) kann zusätzlich zur symptombezogenen Therapie eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:</p> <p>(alphabetische Reihenfolge)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) • Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist • Enzalutamid • Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison) 	0	4	EK auf der Grundlage von Literatur zu 7.49. und [40,106,403].
7.51.	Für Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung in gutem Allgemeinzustand kann nach Ausschöpfen der empfohlenen Therapieoptionen (siehe Empfehlung 7.46.) ein Therapieversuch mit Lutetium-177-PSMA auf Basis der Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz angeboten werden.	0	3	[404-411]

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 7.46

Die Empfehlung beruht auf den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien zu Abirateron, Cabazitaxel und Enzalutamid und Radium-223. Die Zulassungsstudien werden in den Empfehlungen 7.47 und 7.49 diskutiert. Ein guter Allgemeinzustand wurde von der Leitliniengruppe definiert als ECOG 0-1 oder Karnofsky \geq 70.

Zur Abwägung einer Chemotherapie mit Cabazitaxel versus Abirateron/Enzalutamid verweisen wir auf die Daten der CARD-Studie, siehe Hintergrundtext zu Empfehlung 7.48 [852]. Eine Docetaxel-Retherapie ist möglich bei Patienten, die auf eine Vorbehandlung gut und mit wenigen Nebenwirkungen angesprochen haben. Eine Docetaxel-Retherapie erfolgt individualisiert. Daten randomisierter Studien mit Festlegung von Selektionskriterien liegen nicht vor.

Empfehlung 7.47

Unter Therapie mit Abirateron wurde nach einem medianen Follow-up von ca. zwölf Monaten in einer Interimsanalyse eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um im Median 3,9 Monate im Vergleich zu Placebo gezeigt [861]. In die randomisierte kontrollierte Studie (1.195 Patienten, 2:1-Randomisierung) waren asymptomatische und symptomatische Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand einbezogen (90 % ECOG 0-1), die vorher mindestens eine Chemotherapie erhalten hatten. Die Raten an Nebenwirkungen sind im Vergleich zu einer Chemotherapie geringer. Die Nebenwirkungen gründen vor allem auf der mineralokortikoiden Wirkung des Medikaments, zu nennen sind insbesondere Hypokaliämie, Hypertonie und Flüssigkeitsretention/Ödeme. In der Folgeauswertung [862] verstärkte sich der Vorteil bei einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von im Median 4,8 Monaten (15,8 Monate versus 11,2 Monate; HR: 0,74, 95 % KI: 0,64–0,86; $p < 0,001$). Im Vergleich zu Placebo zeigte Abirateron einen signifikanten

Effekt auf verschiedene Endpunkte (progressionsfreies Überleben, biochemische und bildgebende Remission und Symptomatik) [863]. Bei Patienten mit niedrigen Lebensqualitätswerten zu Beginn der Studie verbesserte sich die Lebensqualität bei mehr Patienten, die Abirateron erhielten im Vergleich zu Placebo (definiert als eine Verbesserung des FACT-P um 10 Punkte). Abirateron ist in Kombination mit Prednison / Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, zugelassen [842].

Zur erneuten Therapie mit Abirateron, falls dieses bereits vor der Therapie mit Docetaxel eingesetzt wurde, sind derzeit keine Daten verfügbar.

Der Androgenrezeptorblocker Enzalutamid zeigte in einer randomisiert kontrollierten Studie mit 1.199 Patienten (2:1 Randomisierung) in gutem Allgemeinzustand (EGOG 0-2) mit progredienter Erkrankung nach Therapie mit Docetaxel einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben von im Median 4,8 Monaten (18,4 Monaten versus 13,6 Monaten unter Placebo; HR: 0,63, 95 % KI: 0,53-0,75; $p < 0,001$) [864]. Unter anderem waren Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen Krampfanfall von der Studie ausgeschlossen. Im Vergleich zu Placebo verlängerte Enzalutamid das progressionsfreie Überleben (8,3 Monate vs. 2,9 Monate; HR: 0,40, 95 % KI: 0,35-0,47, $p < 0,001$) und die Zeit bis zur PSA-Progression (8,3 Monate vs. 3,0 Monate; HR: 0,25, 95 % KI: 0,20-0,30, $p < 0,001$) und verbesserte die Lebensqualität (definiert als eine Verbesserung des FACT-P um 10 Punkte). Sehr häufige Nebenwirkungen in der klinischen Phase III Studie waren Kopfschmerzen und Hitzewallungen. Krampfanfälle traten nur bei Patienten im Enzalutamid-Arm ($n = 6$, 0,8 %) auf. Enzalutamid ist seit Juni 2013 zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom zugelassen, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet [846].

Zu Empfehlung 7.48

Zum Einsatz von Cabazitaxel liegen Daten von drei randomisierten Studien vor. In der Zulassungsstudie wurde Cabazitaxel im Unterschied zu Abirateron und Enzalutamid (jeweils gegen Placebo) versus Mitoxantron (jeweils in Kombination mit Prednison) getestet. Die Randomisierung erfolgte 1:1. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 67,5 Jahren und es wurden überwiegend (ca. 92 %) Patienten mit ECOG 0-1 eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patienten wiesen alle eine ausgeprägte Metastasierung auf. Im Vergleich zu Mitoxantron wurde unter Cabazitaxel eine mittlere Lebensverlängerung um 2,4 Monate (15,1 Monate vs. 12,7 Monate, HR: 0,70; 95 % KI: 0,59-0,83, $p < 0,0001$) und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 1,4 Monate (2,8 Monate vs. 1,4 Monate, HR: 0,74; 95 % KI: 0,64-0,86, $p < 0,0001$) erreicht [865]. Signifikante Effekte auf weitere Endpunkte (Tumor Response und PSA-Response) konnten gezeigt werden, wohingegen die Unterschiede in der Symptomatik nicht signifikant waren. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. Die Leitliniengruppe will besonders auf die potentiellen Nebenwirkungen des Medikaments hinweisen, v. a. febrile Neutropenie. Dies schließt auch behandlungsbedingte Todesfälle ein. In der deutschen Behandlungsrealität ist die Therapie-assoziierte Mortalität niedriger als in der Zulassungsstudie [874].

In der PROSELICA-Studie mit 1.200 Patienten wurde eine niedrigere Dosierung von 20mg/m² mit der bislang empfohlenen Cabazitaxel-Dosierung von 25mg/ m² randomisiert verglichen. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt und konnte zeigen, dass die niedrigere Dosierung weder bezüglich des Gesamtüberlebens noch bezüglich des progressionsfreien Überlebens unterlegen ist. Gleichzeitig wies die reduzierte Dosierung von 20mg/ m² ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil als die bislang eingesetzte Standarddosierung auf. So konnte insbesondere die Rate febriler Neutropenien deutlich gesenkt werden (2,1 % vs. 9,2 %). Ebenso wurden deutlich weniger Hämaturie, Diarrhoe und Fatigue beobachtet [875]. Beim Einsatz von Cabazitaxel ist ein sorgfältiges Monitoring und Erfahrung im Umgang mit Chemotherapien unerlässlich. Eine Verabreichung von Cabazitaxel erfolgt nur durch erfahrene Ärzte, wobei ein sorgfältiges Monitoring unerlässlich ist. Cabazitaxel ist zugelassen in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind [876].

In der CARD-Studie wurden insgesamt 255 Patienten randomisiert mit Cabazitaxel 25mg/m² alle drei Wochen oder Abirateron (+ Prednison/ Prednisolon) bzw. Enzalutamid behandelt [852]. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war eine Vortherapie mit Docetaxel und dem jeweils anderen AR-gerichteten Medikament mit einer Ansprechdauer von weniger als 12 Monaten [852]. Die Cabazitaxel-Therapie führte zu einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit mit 13,6 Monaten versus 11 Monaten unter dem zweiten AR-gerichteten Medikament (HR 0,64; $p=0,008$) [852]. Auch die mediane Zeit bis zum radiologischen Progress (8,8 vs. 4,4 Monate; HR 0,54; $p<0,001$) und das progressionsfreie Überleben (4,4 vs. 2,7 Monate; HR 0,52; $p<0,001$) wurde durch Cabazitaxel signifikant verlängert [852]. In einer zusätzlich durchgeführten posthoc Analyse wurde der Einfluss des jeweils eingesetzten AR-Medikaments auf die Studienergebnisse untersucht. Der Vorteil von Cabazitaxel blieb jedoch unabhängig davon bestehen, ob die Patienten als zweites orales Therapeutikum Abirateron (HR 0,44) oder Enzalutamid (HR 0,57) erhielten.

Zu Empfehlung 7.49

Das radioaktive Nuklid Radium-223 ist ein Alpha-Strahler mit einer sehr kurzen Reichweite. Radium-223 war in der europäischen Union im November 2013 für die Therapie von Patienten mit kastrationsresistentem, ossär metastasiertem Prostatakarzinom ohne Hinweis auf bekannte viszerale Metastasierung zugelassen worden. Aufgrund von Sicherheitsbedenken wurde die Zulassung im Juli 2018 begrenzt auf Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom (Metastasen im Knochen ohne bekannte viszerale Metastasen), die bereits zwei andere vorherige Therapieoptionen erhielten sowie Patienten, die keine anderen systemischen Therapieoptionen erhalten können. Aufgrund von Hinweisen auf ein erhöhtes Frakturrisiko in der Kombinationstherapie wurde empfohlen, Radium-223 nicht in Kombination mit Abirateron plus Prednison/Prednisolon einzusetzen [877,878].

Diese Einschränkung der Zulassung ist aufgrund der Sicherheitsbedenken nachvollziehbar. Sie definiert jetzt aber Indikationen für den Einsatz, für die es keine explizite Zulassungsstudie gibt. Basis der Zulassung von 2013 war ALSYMPCA, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 921 Patienten [851]. Die Patienten waren 2:1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert worden. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war primärer Studienpunkt von ALSYMPCA. Radium-223 führte zu einer signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 14,9 vs. 11,3 Monaten (HR 0,70; $p < 0,001$) [851]. Bei Gabe von Radium-223 ab der Drittlinientherapie war der Median der Überlebenszeit in Registeranalysen sehr ähnlich und lag zwischen 10,9 – 11,1 Monaten [879].

Radium-223 führte in ALSYMPCA auch zur Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten belastender Komplikationen. Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag unter Radium-223 bei 58 % vs. 65 % im Placebo-Arm. Nur Thrombozytopenien traten mit 7% häufiger unter Radium-223 als in der Kontrolle auf [870].

Einer der Gründe der Zulassungseinschränkung durch die EMA waren Daten von ERA-223, einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie bei 806 Chemotherapie-naiven Patienten mit progredientem, kastrationsresistentem, asymptomatischem oder gering symptomatischem Prostatakarzinom. Verglichen wurde Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) + Radium-223 versus Abirateron (plus Prednison/Prednisolon). Primärer Endpunkt war „symptomatic skeletal event-free survival“, definiert als ossäre Ereignisse oder Tod. Das Studienziel wurde nicht erreicht. Frakturen traten bei 29% der Patienten im Radium-223- und bei 11 % im Kontrollarm auf [877,878].

Radium-223 ist weiterhin eine Therapieoption bei Patienten mit symptomatischen ossären Metastasen ohne Nachweis viszeraler Metastasen. Ausdrücklich wird auf die weiteren Optionen der supportiven Therapie bei ossären Metastasen einschließlich lokaler Maßnahmen wie der Strahlentherapie und der systemischen Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab hingewiesen [866–868]. Die Publikation weiterer Daten zur Kombination von Radium-223 mit neuen Formen der Hormontherapie stehen aus [880].

Zu Empfehlung 7.50

Zur Behandlung von Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2 , Karnofsky < 70) liegen kaum Daten vor. In den Zulassungsstudien (siehe Empfehlungen 7.47 - 7.49) wurden jeweils Patienten mit ECOG 0-2 eingeschlossen, allerdings lag die Anzahl eingeschlossener Patienten mit ECOG = 2 nur bei etwa 10 %. Für Patienten mit ECOG > 2 liegen keine Daten vor.

Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom befinden sich in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung. Sie sind oft von Symptomen und psychosozialen Belastungen betroffen, die durch eine niedrigschwellige palliativmedizinische Mitbetreuung positiv beeinflusst werden können [881] (siehe auch Empfehlung 7.71 sowie <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>).

Zu Empfehlung 7.51

Mit ^{177}Lu -PSMA-Liganden findet sich ein neuer Ansatz zur Radionuklid-Therapie in der klinischen Erprobung [882]. In einer Übersichtsarbeit von 2019 wurden Ergebnisse von 671 Patienten aus 16 Studien zusammengefasst. Dabei zeigte sich bei 75 % der Patienten unter ^{177}Lu -PSMA ein Rückgang des PSA-Wertes [873]. Diese wurde auch in der offenen, randomisierten Phase-II-Studie TheraP zum Vergleich von ^{177}Lu -PSMA versus Cabazitaxel bestätigt. In die Studie eingeschlossen werden konnten dabei nur Patienten mit einem PSA-Wert $> 20\text{ng/ml}$ und einer PSMA-positiven Erkrankung im PSMA-PET-CT. Nicht eingeschlossen werden konnten dagegen Patienten, die in einem zusätzlich durchgeführten FDG-PET-CT FDG-positiv Metastasen ohne PSMA-Positivität aufwiesen. In dieser selektionierten Patientengruppe war die Rate von Patienten mit einem Rückgang des PSA-Wertes um $> 50\%$ signifikant höher unter ^{177}Lu -PSMA mit 65 vs. 37 % signifikant höher als unter Cabazitaxel. Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten stehen aus [883].

Nebenwirkungen von ^{177}Lu -PSMA-Liganden sind hämatologisch (Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie), renal und betreffen die Speicheldrüsen. ^{177}Lu -PSMA ist bisher nicht als Arzneimittel zugelassen.

Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom befinden sich in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung. Insbesondere Patienten mit reduziertem ECOG-Status aufgrund der Grundkrankheit, aber auch aufgrund von Komorbidität leiden oft unter Symptomen und psychosozialen Belastungen, die durch eine niedrigschwellige palliativmedizinische Mitbetreuung positiv beeinflusst werden können [881] (siehe auch Empfehlung 7.71 sowie <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>).

7.4.2.5. Therapiesequenz nach Androgenrezeptor-gerichteter Behandlung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.52.	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Androgenrezeptor-gerichteter Therapie kann eine Sequenztherapie unter Verwendung eines der anderen wirksamen Arzneimittel (siehe Empfehlung 7.46.) angeboten werden.	0	4	EK

Hintergrundinformationen Zu Empfehlung 7.52

Die Sequenztherapie nach Androgenrezeptor-gerichteter Behandlung ist in kurzer Zeit zur täglichen Praxis geworden. Inzwischen liegen erste Daten zum Einfluss des sequenziellen Einsatzes von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und u. a. vor [853,854,852]. Derzeit kann nicht abschließend beurteilt werden, ob eine zweite Androgenrezeptor-gerichtete Behandlung nach Progress unter der Erstlinienbehandlung mit dem jeweils anderen Wirkstoff möglicherweise weniger effektiv ist als eine Chemotherapie in der Zweitlinie. Festzuhalten ist allerdings, dass in den bislang vorliegenden retrospektiven Studien mit Enzalutamid nach Abirateron ein geringeres PSA-Ansprechen erzielt wird als in einer früheren Therapielinie [884]. Ähnliches scheint für Abirateron nach Enzalutamid zu gelten. Ursachen für diese mögliche Kreuzresistenz sind Gegenstand aktueller Untersuchungen (Vgl. Empfehlung 7.43).

In einer Crossover-Studie mit Abirateron gefolgt von Enzalutamid versus vice versa zeigte die Sequenz Abirateron gefolgt von Enzalutamid eine signifikant bessere Wirksamkeit in Bezug auf den PSA Progress (HR 0,66), während Enzalutamid gefolgt von Abirateron wenig Aktivität zeigte [848]. Auch eine Kombination von Enzalutamid plus Abirateron nach Enzalutamid ist nicht wirksam [847]. Diese Daten könnten laut EAU Leitlinie darauf hindeuten, dass eine Sequenz Abiraterone gefolgt von Enzalutamid zu bevorzugen wäre, sofern ausschließlich eine Therapie mit gegen den Androgenrezeptor gerichteten Substanzen möglich ist.

Von den verschiedenen medikamentösen Optionen für die androgenunabhängige bzw. kastrationsresistente klinische Situation ist für Prednisolon nicht nur ein Ansprechen des PSA-Verlaufs und damit möglicherweise der klinischen Progression, sondern auch eine positive Beeinflussung der patientenrelevanten Endpunkte Schmerz, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und allgemeine Lebensqualität nachgewiesen, die in der palliativen Therapiesituation von herausragender Bedeutung sind [885]. Deshalb wurde Prednisolon bei symptomatischen Patienten im Rahmen dieser Leitlinie eine prominente Stellung zuerkannt. Dies deckt sich mit der Einschätzung der niederländischen Leitlinie. Auch für die niedrig dosierte Gabe von Dexamethason (0,5 mg/Tag) wurde ein Absinken des PSA-Wertes bei ca. 50 % (49/102) der untersuchten Patienten beschrieben [886]. Da eine vergleichende Studie für die Wirksamkeit der verschiedenen Steroide nicht vorliegt, sind in der Empfehlung alle drei derzeit eingesetzten Substanzen genannt.

Literatur aus den Empfehlungen:

384. Tannock, I.F., et al., Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2004. 351(15): p. 1502–1512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>.

385. Berthold, D.R., et al., Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer: Updated Survival in the TAX 327 Study, *J Clin Oncol*, 2008. 26(2): p. 242–245. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665>.

386. Ryan, C.J., et al., Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer Without Previous Chemotherapy, *N Engl J Med*, 2013. 368(2): p. 138–148. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172>.

387. Beer, T.M., et al., Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer Before Chemotherapy, *N Engl J Med*, 2014. 371(5): p. 424–433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881730>.

388. Parker, C., et al., Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2013. 369(3): p. 213–223. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863050>.

389. Wit, R. de, et al., Cabazitaxel Versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2019. 381(26): p. 2506–2518. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31566937>.

390. de Bono, J.S., et al., Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2020. 382(22): p. 2091–2102. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32343890>.
391. Hussain, M., et al., Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2020. 383(24): 2345–2357. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32955174>.
392. de Bono, J.S., et al., Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2011. 364(21): p. 1995–2005.
393. Fizazi, K., et al., Abiraterone Acetate for Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Final Overall Survival Analysis of the COU-AA-301 Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study, *Lancet Oncol*, 2012. 13(10): p. 983–992. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995653>.
394. Logothetis, C.J., et al., Effect of Abiraterone Acetate and Prednisone Compared with Placebo and Prednisone on Pain Control and Skeletal-Related Events in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Exploratory Analysis of Data from the COU-AA-301 Randomised Trial, *Lancet Oncol*, 2012. 13(12): p. 1210–1217. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142059>.
395. Scher, H.I., et al., Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer After Chemotherapy, *N Engl J Med*, 2012. 367(13): p. 1187–1197. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894553>.
396. de Bono, J.S., et al., Prednisone Plus Cabazitaxel or Mitoxantrone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel Treatment: A Randomised Open-Label Trial, *Lancet*, 2010. 376(9747): p. 1147–1154. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888992>.
397. Fizazi, K., et al., Denosumab Versus Zoledronic Acid for Treatment of Bone Metastases in Men with Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomised, Double-Blind Study, *Lancet*, 2011. 377(9768): p. 813–822. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353695>.
398. Saad, F., et al., A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Zoledronic Acid in Patients with Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma, *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(19): p. 1458–1468. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359855>.

Lowrance WT et al. 2023 [8].

American Urological Association / American Society for Radiation Oncology / Society of Urologic Oncology

Advanced Prostate Cancer: AUA/ SUO Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers advanced prostate cancer, including disease stages that range from prostate-specific antigen (PSA) recurrence after exhaustion of local treatment options to widespread metastatic disease.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren angegeben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- The systematic review utilized to inform this guideline was conducted by an independent methodological consultant
- Ovid MEDLINE (1998 to January Week 5 2019), Cochrane Central Register of Controlled Trials (through December 2018), and Cochrane Database of Systematic Reviews (2005 through February 6, 2019).

- An updated search was conducted prior to publication through January 20, 2020, July 2022

LoE

Table 1: Strength of Evidence Definitions

AUA Strength of Evidence Category	GRADE Certainty Rating	Definition
A	High	<ul style="list-style-type: none"> • We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
B	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> • We are moderately confident in the effect estimate • The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
C	Low Very Low	<ul style="list-style-type: none"> • Our confidence in the effect estimate is limited • The true effect may be substantially different from the estimate of the effect • We have very little confidence in the effect estimate • The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

GoR

Table 2: AUA Nomenclature Linking Statement Type to Level of Certainty, Magnitude of Benefit or Risk/Burden, and Body of Evidence Strength

Evidence Grade	Evidence Strength A (High Certainty)	Evidence Strength B (Moderate Certainty)	Evidence Strength C (Low Certainty)
Strong Recommendation (Net benefit or harm substantial)	<ul style="list-style-type: none"> -Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is substantial -Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence 	<ul style="list-style-type: none"> -Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is substantial -Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence 	<ul style="list-style-type: none"> -Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) appears substantial -Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence (rarely used to support a Strong Recommendation)
Moderate Recommendation (Net benefit or harm moderate)	<ul style="list-style-type: none"> -Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is moderate -Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence 	<ul style="list-style-type: none"> -Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is moderate -Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence 	<ul style="list-style-type: none"> -Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) appears moderate -Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence
Conditional Recommendation (Net benefit or harm comparable to other options)	<ul style="list-style-type: none"> -Benefits=Risks/Burdens -Best action depends on individual patient circumstances -Future Research is unlikely to change confidence 	<ul style="list-style-type: none"> -Benefits= Risks/Burdens -Best action appears to depend on individual patient circumstances -Better evidence could change confidence 	<ul style="list-style-type: none"> -Balance between Benefits & Risks/Burdens unclear -Net benefit (or net harm) comparable to other options -Alternative strategies may be equally reasonable -Better evidence likely to change confidence
Clinical Principle	a statement about a component of clinical care that is widely agreed upon by urologists or other clinicians for which there may or may not be evidence in the medical literature		
Expert Opinion	a statement, achieved by consensus of the Panel, that is based on members' clinical training, experience, knowledge, and judgment for which there may or may not be evidence in the medical literature		

Sonstige methodische Hinweise

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren angegeben, können aber nicht überprüft werden

Empfehlungen

Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treatment

29. In newly diagnosed mCRPC patients, who have not received prior androgen receptor pathway inhibitors, clinicians should offer continued ADT with abiraterone acetate plus prednisone, docetaxel, or enzalutamide. (*Strong Recommendation; Evidence Level: Grade A [abiraterone acetate plus prednisone and enzalutamide]/Grade B [docetaxel]*)

Hintergrundinformation:

Abiraterone acetate plus prednisone, enzalutamide, and docetaxel chemotherapy all have an FDA indication for use in men with mCRPC. For each agent, there is a randomized clinical trial that shows a survival benefit for men with mCRPC. [...]

Abiraterone Acetate

COU-AA-302 study, Ryan et al.¹¹⁶

COU-AA-301 trial, de Bono et al.²²

Enzalutamide

PREVAIL study, Beer et al.¹¹⁸

AFFIRM study, Scher et al.²¹

Docetaxel

TAX-327 trial, Tannock et al.^{19,119,20}

[...] The choice of initial treatment in this disease state should be driven by side effect profile and prior treatment. [...] A second issue is prior treatment. All of the trials above were performed prior to studies demonstrating the efficacy of apalutamide, darolutamide, enzalutamide, abiraterone acetate, and docetaxel in mHSPC and nmCRPC disease states. As such, the choice of subsequent therapy should be influenced by prior therapy, and clinicians should favor treatments that have a different mechanism of action

30. In mCRPC patients who are asymptomatic or minimally symptomatic, clinicians may offer sipuleucel-T. (*Conditional Recommendation; Evidence Level: Grade B*)

Sipuleucel-T is an immunotherapy for the management of mCRPC. Sipuleucel-T immunotherapy is an FDA-approved agent in this setting based upon the results of the IMPACT trial,²³ published in 2010. [...] Enrollment was restricted to patients with ECOG performance status scores of 0 or 1 who were asymptomatic or minimally symptomatic; patients with visceral metastases were excluded. As such, sipuleucel-T should only be considered for patients with asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC. Sipuleucel-T is not associated with objective anti-tumor activity; its use is not appropriate for patients with large tumor burdens, those with visceral disease or with rapidly progressive disease. The use of sipuleucel-T immunotherapy is not recommended in symptomatic disease that necessitates opioid use, consistent with the FDA indication for this approach.

31. Clinicians should offer radium-223 to patients with symptoms from bony metastases from mCRPC and without known visceral disease or lymphadenopathy >3cm. (*Strong Recommendation; Evidence Level: Grade B*)

Radium-223 is an α -emitting radiopharmaceutical capable of inducing double strand DNA breaks in cancer cells while minimizing exposure to surrounding marrow [...]. This is an appropriate treatment for patients with symptomatic bone pain and non-visceral metastases. A phase III trial²⁵ with radium-223 in symptomatic men with progressive mCRPC with or without prior docetaxel exposure and no evidence of visceral metastasis reported improvement in median survival; 14.9 months. [...] As radium-223 targets bone only and is not associated with a PSA decline in a majority of patients, it is imperative for the clinician to carefully assess the patient on a monthly basis. Progression in non-bone sites is not infrequent during this six-month period of treatment. Given the lack of utility of PSA measurement in this space, the Panel recommends consideration to obtain abdomen/pelvis CT imaging and chest x-ray even in the absence of symptoms prior to cycle 4 (of planned 6 monthly cycles) to assess for occult disease progression. Clinicians should also be advised against concurrent use of abiraterone acetate plus prednisone in combination with radium-223 given the association with a higher risk of skeletal related events.¹²⁰

32. Clinicians should offer ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 to patients with progressive mCRPC having previously received docetaxel and androgen pathway inhibitor with a positive PSMA PET imaging study. (*Strong Recommendation; Evidence Level Grade: B*)

[...] Patients receiving ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 plus SOC in the phase III VISION study showed improved PFS and OS compared to patients receiving SOC alone at a median follow-up of approximately 21 months.¹²⁵

33. In mCRPC patients who received prior docetaxel chemotherapy with or without prior abiraterone acetate plus prednisone or enzalutamide for the treatment of CRPC, clinicians may offer cabazitaxel. (*Conditional Recommendation; Evidence Level: Grade B*)

Three cytotoxic chemotherapy regimens have been approved by the FDA for treatment of mCRPC: mitoxantrone, docetaxel, and cabazitaxel. Mitoxantrone was not associated with a survival benefit¹⁵ and is generally not recommended for most patients with mCRPC. Docetaxel is an effective option in both mCRPC and mHSPC and should be considered as standard first-line chemotherapy in the setting of mCRPC.^{15,16} Cabazitaxel was approved as second line chemotherapy in 2010 based on the results of the TROPIC trial.²⁰

Cabazitaxel was approved as second line chemotherapy in 2010 based on the results of the TROPIC trial.²⁰ TROPIC randomized 755 men with mCRPC who have previously received docetaxel chemotherapy and demonstrated median survival of 15.1 months (95% CI: 14.1 to 16.3) in the cabazitaxel group and 12.7 months (11.6 to 13.7) in the mitoxantrone group. The HR for death of men treated with cabazitaxel compared with those taking mitoxantrone was 0.70 (95% CI: 0.59 to 0.83, $p < 0.0001$). There was a clear OS benefit to cabazitaxel chemotherapy after docetaxel.

Abiraterone acetate and enzalutamide were not available at the time of the TROPIC trial, so it is unknown if this would have influenced the positive outcomes seen in TROPIC. It is also not clear if cabazitaxel given directly after docetaxel would be preferred over using ART therapy next, especially if the patient has never received next generation ART therapies such as abiraterone acetate or enzalutamide.

34. In mCRPC patients who received prior docetaxel chemotherapy and abiraterone acetate plus prednisone or enzalutamide, clinicians should recommend cabazitaxel rather than an alternative androgen pathway directed therapy. (*Strong Recommendation; Evidence Level: Grade B*)

Optimal third line therapy for mCRPC is unknown. The majority of patients will receive one ART with abiraterone acetate plus prednisone or enzalutamide and docetaxel chemotherapy. The CARD trial³² tested the efficacy and safety of cabazitaxel versus the alternative ART therapy in patients with mCRPC who progressed after two prior therapies. A total of 255 patients were randomized, and progression or death was reported in 73.6% in the cabazitaxel group compared with 80.2% in the group that received a second ART (HR [0.54; 95% CI 0.40-0.73; $p < 0.001$). The median OS was 13.6 months with cabazitaxel and 11.0 months with the androgen-signaling-targeted inhibitor (HR for death [0.64; 95% CI 0.46-0.89; $p [0.008]$).

It is important to note that the CARD study enrolled an enriched group of patients with advanced mCRPC, with more than two thirds having disease-related pain. There may be clinical settings as in long-term response to the initial agent (abiraterone acetate/enzalutamide) or asymptomatic patients with disease progression in whom a therapeutic trial of the alternative agent is reasonable

35. Clinicians should offer a PARP inhibitor to patients with deleterious or suspected deleterious germline or somatic homologous recombination repair gene-mutated mCRPC following prior treatment with enzalutamide or abiraterone acetate, and/or a taxane-based chemotherapy. Platinum-based chemotherapy may be offered as an alternative for patients who cannot use or obtain a PARP inhibitor. (*Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade C*)

In the randomized, open-label, phase 3 PROfound trial,³³ de Bono et al. randomly assigned 387 patients with progression on enzalutamide or abiraterone acetate (2:1) to receive olaparib or the physician's choice of enzalutamide or abiraterone acetate (control). All patients had a qualifying alteration in prespecified genes with a direct or indirect role in homologous recombination repair. Cohort A had at least one alteration in BRCA1, BRCA2, or ATM; cohort B had alterations in any of 12 other prespecified genes. Median OS in cohort A was 18.5 months with olaparib compared to 15.1 months in the control group. Investigators noted that anemia and nausea were the main toxic effects seen in patients on olaparib.

Platinum-based chemotherapy also has a mechanism of action that correlates with defects in homologous recombination DNA repair. Preliminary data have demonstrated that, similar to PARP inhibition,

carboplatin may improve outcomes in men with similar DNA defects. 136 However, to date there are no randomized data supporting its use. In a retrospective analysis of a single-institution cohort of men with mCRPC, pathogenic germline BRCA2 variants were noted in 8 of 141 participants. Six of eight (75%) of those men experience PSA decline >50% within 12 weeks compared to 23 of 133 (17%) of non-carriers (absolute difference=58%; 95% CI: 27% to 88%; P<0.001).¹³⁶

36. In patients with mismatch repair deficient or microsatellite instability-high (MSI-H) mCRPC, clinicians should offer pembrolizumab. (*Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade C*)

Unlike the other major urologic neoplasms such as renal cell and urothelial cancers where next generation immunotherapy agents (check point inhibitors and anti- CTLA-4 agents) have demonstrated meaningful activity, there has been limited evidence of the utility of these therapies in mCRPC.

In a case series of 1,033 patients with advanced prostate cancer 3.1% had an MSI-H/mismatch repair deficient (dMMR) prostate cancer, with more than half of those treated with anti PD-1 therapy responding to treatment having a >50% decline in PSA.¹³

Mottet N et al., 2023 [10].

EAU - EANM -ESTRO - ESUR -ISUP - SIOG guidelines on prostate cancer

Zielsetzung/Fragestellung

The Prostate Cancer (PCa) Guidelines Panel have prepared this guidelines document to assist medical professionals in the evidence-based management of PCa.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- For the 2023 PCa Guidelines, new and relevant evidence has been identified, collated and appraised through a structured assessment of the literature. A number of comprehensive searches were performed, covering all sections of the PCa Guidelines. The search was limited to English language publications. Databases searched included Medline, EMBASE and the Cochrane Libraries, covering a time frame between May 1st 2021 and April 1st 2022.

LoE

Table 4. EAU Guideline's levels of evidence

Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study

3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities

GoR

- GRADE

Empfehlungen

6.5.16 Guidelines for systematic treatments of castrate-resistant disease

6.5.13 <i>Guidelines for systematic treatments of castrate-resistant disease</i>	
Recommendations	Strength rating
Base the choice of treatment on the performance status (PS), symptoms, co-morbidities, location and extent of disease, genomic profile, patient preference, and on previous treatment for hormone-sensitive metastatic PCa (mHSPC) (alphabetical order: abiraterone, cabazitaxel, docetaxel, enzalutamide, olaparib, radium-223, sipuleucel-T).	Strong
Offer patients with mCRPC who are candidates for cytotoxic therapy and are chemotherapy naïve docetaxel with 75 mg/m ² every 3 weeks.	Strong

Offer patients with mCRPC and progression following docetaxel chemotherapy further life-prolonging treatment options, which include abiraterone, cabazitaxel, enzalutamide, radium-223 and olaparib in case of DNA homologous recombination repair (HRR) alterations.	Strong
Base further treatment decisions of mCRPC on PS, previous treatments, symptoms, co-morbidities, genomic profile, extent of disease and patient preference.	Strong
Offer abiraterone or enzalutamide to patients previously treated with one or two lines of chemotherapy.	Strong
Avoid sequencing of androgen receptor targeted agents.	Weak
Offer chemotherapy to patients previously treated with abiraterone or enzalutamide.	Strong
Offer cabazitaxel to patients previously treated with docetaxel.	Strong
Offer cabazitaxel to patients previously treated with docetaxel and progressing within 12 months of treatment with abiraterone or enzalutamide.	Strong
Novel agents	
Offer poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors to pre-treated mCRPC patients with relevant DNA repair gene mutations.	Strong
Offer ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 to pre-treated mCRPC patients with one or more metastatic lesions, highly expressing PSMA (exceeding the uptake in the liver) on the diagnostic radiolabelled PSMA PET/CT scan.	Strong

6.5.17 Guidelines for supportive care of castrate-resistant disease

These recommendations are in addition to appropriate systemic therapy.

Recommendations	Strength rating
Offer bone protective agents to patients with mCRPC and skeletal metastases to prevent osseous complications.	Strong
Monitor serum calcium and offer calcium and vitamin D supplementation when prescribing either denosumab or bisphosphonates.	Strong
Treat painful bone metastases early on with palliative measures such as intensity-modulated radiation therapy/volumetric arc radiation therapy plus image-guided radiation therapy and adequate use of analgesics.	Strong
In patients with spinal cord compression start immediate high-dose corticosteroids and assess for spinal surgery followed by irradiation. Offer radiation therapy alone if surgery is not appropriate.	Strong

Hintergrund zu 6.5 Treatment: Castration-resistant PCa (CRPC)

6.5.3 Treatment decisions and sequence of available options

Approved agents for the treatment of mCRPC in Europe are docetaxel, abiraterone/prednisolone, enzalutamide, cabazitaxel, olaparib and radium-223. In general, sequencing of ARPIs like abiraterone and enzalutamide is not recommended particularly if the time of response to ADT and to the first ARPI was short (< 12 months) and high-risk features of rapid progression are present (see detailed discussion in Section 6.5.7) [1169, 1170].

6.5.6 First-line treatment of metastatic CRPC

- 6.5.6.1 Abiraterone
 - Abiraterone was evaluated in 1,088 chemo-naive, asymptomatic or mildly symptomatic mCRPC patients in the phase III COU-AA-302 trial. Patients were randomised to abiraterone acetate or placebo, both combined with prednisone [1182]. Patients with visceral metastases were excluded. The main stratification factors were ECOG PS 0 or 1 and asymptomatic or mildly symptomatic disease. Overall survival and rPFS were the co-primary endpoints. After a median follow-up of 22.2 months there was significant improvement of rPFS (median 16.5 vs. 8.2 months, HR: 0.52, $p < 0.001$) and the trial was unblinded. At the final analysis with a median follow-up of 49.2 months, the OS endpoint was significantly positive (34.7 vs. 30.3 months, HR: 0.81, 95% CI: 0.70–0.93, $p = 0.0033$) [1183]. Adverse events related to mineralocorticoid excess and liver function abnormalities were more frequent with abiraterone, but mostly grade 1–2. Subset analysis of this trial showed the drug to be equally effective in an elderly population (> 75 years) [1184].

- 6.5.6.2 Enzalutamide
 - A randomised phase III trial (PREVAIL) included a similar patient population and compared enzalutamide and placebo [1185]. Men with visceral metastases were eligible but the numbers included were small. Corticosteroids were allowed but not mandatory. PREVAIL was conducted in a chemo-naive mCRPC population of 1,717 men and showed a significant improvement in both co-primary endpoints, rPFS (HR: 0.186, CI: 0.15–0.23, $p < 0.0001$), and OS (HR: 0.706, CI: 0.6–0.84, $p < 0.001$). A $> 50\%$ decrease in PSA was seen in 78% of patients. The most common clinically relevant AEs were fatigue and hypertension. Enzalutamide was equally effective and well tolerated in men > 75 years [1186] as well as in those with or without visceral metastases [1187]. However, for men with liver metastases, there seemed to be no discernible benefit [1187, 1188].
 - Enzalutamide has also been compared with bicalutamide 50 mg/day in a randomised double-blind phase II study (TERRAIN) showing a significant improvement in PFS (15.7 months vs. 5.8 months, HR: 0.44, $p < 0.0001$) in favour of enzalutamide [1188]. With extended follow-up and final analysis the benefit in OS and rPFS were confirmed [1189].
- 6.5.6.3 Docetaxel
 - A statistically significant improvement in median survival of 2.0–2.9 months has been shown with docetaxel-based chemotherapy compared to mitoxantrone plus prednisone [1190, 1191]. The standard first-line chemotherapy is docetaxel 75 mg/m², 3-weekly doses combined with prednisone 5 mg twice a day (BID), up to 10 cycles. Prednisone can be omitted if there are contra-indications or no major symptoms. The following independent prognostic factors: visceral metastases, pain, anaemia (Hb < 13 g/dL), bone scan progression, and prior estramustine may help stratify the response to docetaxel. Patients can be categorised into three risk groups: low risk (0 or 1 factor), intermediate (2 factors) and high risk (3 or 4 factors), and show three significantly different median OS estimates of 25.7, 18.7 and 12.8 months, respectively [1192].
 - Age by itself is not a contra-indication to docetaxel [1193] but attention must be paid to careful monitoring and co-morbidities as discussed in Section 5.4 - Estimating life expectancy and health status [1194]. In men with mCRPC who are thought to be unable to tolerate the standard dose and schedule, docetaxel 50 mg/m² every two weeks seems to be well tolerated with less grade 3–4 AEs and a prolonged time to treatment failure [1195].
- 6.5.6.4 Sipuleucel-T
 - In 2010 a phase III trial of sipuleucel-T showed a survival benefit in 512 asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC patients [1196]. After a median follow-up of 34 months, the median survival was 25.8 months in the sipuleucel-T group compared to 21.7 months in the placebo group, with a HR of 0.78 ($p = 0.03$). No PSA decline was observed and PFS was similar in both arms. The overall tolerance was very good, with more cytokine-related AEs grade 1–2 in the sipuleucel-T group, but the same grade 3–4 AEs in both arms. Sipuleucel-T is not available in Europe.
- 6.5.6.5 Ipatasertib
 - The AKT inhibitor ipatasertib in combination with AAP was studied in asymptomatic or mildly symptomatic patients with and without PTEN loss by IHC and previously untreated for mCRPC. The randomised phase III trial (IPAtential) showed a significant benefit for the first endpoint rPFS in the PTEN loss (IHC) 18.5 vs. 16.5 mo; $p = 0.0335$, HR: 0.77, 95% CI: 0.61–0.98) but not in the intention to treat (ITT) population. The OS results are still pending. Side effects of the AKT inhibitor ipatasertib include rash and diarrhoea [771]. Grade 3 or higher AEs occurred nearly double as often in the combination group and the discontinuation rate due to AEs was 4 times higher. This combination is still investigational [1197].
- 6.5.6.6 Combinations
 - Based on the suggestion that there is a synergistic antitumour effect when combining abiraterone with a PARP inhibitor, several such combination trials were conducted with conflicting results.
- Abiraterone/prednisone plus olaparib
 - A randomised double-blind, phase 3 trial (PROpel) of abiraterone (1000 mg once daily) plus prednisone 5 mg/ twice daily (AAP) and olaparib (300 mg twice/daily) or placebo in patients with mCRPC in the first-line setting was conducted [1198]. Of note, 796 patients met the eligibility criteria and were randomly assigned 1:1 to study treatment regardless of homologous recombination repair gene mutation (HRRm) status which was retrospectively evaluated and determined by tumour tissue and circulating tumour DNA tests. The primary end point was imaging-based PFS (ibPFS) by investigator assessment. The result was significantly positive in favour of the combination with ibPFS of 24.8 vs. 16.6 mo (HR 0.66; 95% CI: 0.54 to 0.81; $p = 0.001$). The subgroup of patients with positive HRRm status showed a HR of 0.50 (CI: 0.34 to 0.73) which seems to be a major driver of the overall result. Survival

data are still immature. The most common side effects with the combination were anaemia, fatigue/asthenia, and nausea.

- Abiraterone/prednisone plus niraparib
 - At ASCO 2022, a randomised, double-blind, phase 3 trial (MAGNITUDE) evaluating abiraterone (1,000 mg once daily) plus prednisone 5 mg twice/daily plus niraparib 200 mg once/daily or placebo, was presented [1199]. The final paper has not yet been published.

Study	Intervention	Comparison	Selection criteria	Main outcomes
DOCETAXEL				
SWOG 99-16 2004 [1200]	docetaxel/EMP, every 3 weeks, 60 mg/m ² , EMP 3 x 280 mg/day	mitoxantrone, every 3 weeks, 12 mg/m ² prednisone 5 mg BID		OS: 17.52 vs. 15.6 mo. (p = 0.02, HR: 0.80; 95% CI: 0.67-0.97) PFS: 6.3 vs. 3.2 mo. (p < 0.001)
TAX 327 2004, 2008 [1190,1201]	docetaxel, every 3 weeks, 75 mg/m ² prednisone 5 mg BID or docetaxel, weekly, 30 mg/m ² prednisone 5 mg BID	mitoxantrone, every 3 weeks, 12 mg/m ² , Prednisone 5 mg BID		OS: 19.2 for 3 weekly vs. 17.8 mo. 4-weekly and 16.3 in the control group. (p = 0.004, HR: 0.79, 95% CI: 0.67-0.93)
ABIRATERONE				
COU-AA-302 2013, 2014, 2015 [1182, 1183, 1202]	abiraterone + prednisone	placebo + prednisone	- No previous docetaxel. - ECOG 0-1. - PSA or radiographic progression. - No or mild symptoms. - No visceral metastases.	OS: 34.7 vs. 30.3 mo. (HR: 0.81, p = 0.0033). FU: 49.2 mo. rPFS: 16.5 vs. 8.3 mo. (p < 0.0001)
ENZALUTAMIDE				
PREVAIL 2014 [1185]	enzalutamide	placebo	- No previous docetaxel. - ECOG 0-1. - PSA or radiographic progression. - No or mild symptoms. - 10% had visceral mets.	OS: 32.4 vs. 30.2 mo. (p < 0.001). FU: 22 mo. (p < 0.001 HR: 0.71, 95% CI: 0.60-0.84) rPFS: 20.0 mo. vs. 5.4 mo. HR: 0.186 (95% CI: 0.15-0.23) p < 0.0001)



SIPULEUCEL-T				
IMPACT2010 [1196]	sipuleucel-T	placebo	- Some with previous docetaxel. - ECOG 0-1. - Asymptomatic or minimally symptomatic.	OS: 25.8 vs. 21.7 mo. (p = 0.03 HR: 0.78, 95% CI: 0.61-0.98). FU: 34.1 mo. PFS: 3.7 vs. 3.6 mo. (no difference)
2006 [1203]	sipuleucel-T	placebo	- ECOG 0-1. - No visceral met. - No corticosteroids.	OS: 25.9 vs. 21.4 mo. (p = 0.1). FU: 36 mo. PFS: 11.7 vs. 10.0 wk.
IPATASERTIB				
IPAtential150 2021 [1197]	ipatasertib (400 mg/d) + abiraterone (1000 mg/d) + prednisone (5 mg bid)	abiraterone + prednisolone + placebo	Previously untreated for mCRPC, asymptomatic/mildly symptomatic, with and without PTEN loss by IHC	rPFS in PTEN loss (IHC) population: 18.5 vs. 16.5 mo. (p = 0.0335, HR: 0.77 95% CI: 0.61-0.98)
PROpel [1198]	olaparib (300mg BID) + abiraterone (1000 mg/d) + prednisone (5 mg BID)	placebo + abiraterone + prednisone	- ECOG 0-1. - regardless of HRRm (retrospective testing). - prior taxane for mHSPC allowed.	HR: 0.66; 95% CI: 0.54-0.81; (p = 0.001)
<p><i>BID = twice a day; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EMP = estramustine; FU = follow-up; HR = hazard ratio; mets. = metastases; mo = month; ib (imaging based); (r)PFS = (radiographic) progression-free survival; OS = overall survival; IHC = Immunohistochemistry; HRRm = homologous recombination repair genes mutation; ITT = intention to treat; BICR = blinded independent central review.</i></p>				

6.5.7 Second-line treatment for mCRPC and sequence

All patients who receive treatment for mCRPC will eventually progress. All treatment options in this setting are presented in Table 6.5.3. High-level evidence exists for second-line treatments after first-line treatment with docetaxel and for third-line therapy.

- 6.5.7.1 Cabazitaxel
 - Cabazitaxel is a novel taxane with activity in docetaxel-resistant cancers. It was studied in a large prospective, randomised, phase III trial (TROPIC) comparing cabazitaxel plus prednisone vs. mitoxantrone plus prednisone in 755 patients with mCRPC, who had progressed after or during docetaxel-based chemotherapy [1204].
 - Patients received a maximum of ten cycles of cabazitaxel (25 mg/m²) or mitoxantrone (12 mg/m²) plus prednisone (10 mg/day). Overall survival was the primary endpoint which was significantly longer with cabazitaxel (median: 15.1 vs. 12.7 months, p < 0.0001). There was also a significant improvement in PFS (median: 2.8 vs. 1.4 months, p < 0.0001), objective RECIST response (14.4% vs. 4.4%, p < 0.005), and PSA response rate (39.2% vs. 17.8%, p < 0.0002). Treatment-associated WHO grade 3-4 AEs developed significantly more often in the cabazitaxel arm, particularly haematological (68.2% vs. 47.3%, p < 0.0002) but also non-haematological (57.4 vs. 39.8%, p < 0.0002) toxicity. In two post-marketing randomised phase III trials, cabazitaxel was shown not to be superior to docetaxel in the first-line setting; in the second-line setting in terms of OS, 20 mg/m² cabazitaxel was not inferior to 25 mg/m², but less toxic. Therefore, the lower dose should be preferred [1205, 1206]. Cabazitaxel should preferably be given with prophylactic granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and should be administered by physicians with expertise in handling neutropenia and sepsis [1207].
- 6.5.7.2 Abiraterone acetate after docetaxel
 - Positive results of the large phase III trial (COU-AA-301) were reported after a median follow-up of 12.8 months [1208] and confirmed by the final analysis [1209]. A total of 1,195 patients with mCRPC were randomised 2:1 to AAP or placebo plus prednisone. All patients had progressive disease based on the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) criteria after docetaxel therapy (with a maximum of two previous chemotherapeutic regimens). The primary endpoint was OS, with a planned HR of 0.8 in favour of AAP. After a median follow-up of 20.2 months, the median survival in the AAP group was 15.8 months compared to 11.2 months in the placebo arm (HR: 0.74, p < 0.0001). The benefit was observed in all subgroups and all the secondary objectives were in favour of AAP (PSA, radiologic tissue response, time to PSA or objective progression). The incidence of the most common grade 3-4 AEs did not differ significantly between arms, but mineralocorticoid-related side effects were more frequent in the AAP group, mainly grade 1-2 (fluid retention, oedema and hypokalaemia).
- 6.5.7.3 Enzalutamide after docetaxel

- The planned interim analysis of the AFFIRM study was published in 2012 [1210]. This trial randomised 1,199 patients with mCRPC in a 2:1 fashion to enzalutamide or placebo. The patients had progressed after docetaxel treatment, according to the PCWG2 criteria. Corticosteroids were not mandatory, but could be prescribed, and were received by about 30% of the patients. The primary endpoint was OS, with an expected HR benefit of 0.76 in favour of enzalutamide. After a median follow-up of 14.4 months, the median survival in the enzalutamide group was 18.4 months compared to 13.6 months in the placebo arm (HR: 0.63, $p < 0.001$).
- This led to the recommendation to halt and unblind the study. The benefit was observed irrespective of age, baseline pain intensity, and type of progression. In the final analysis with longer follow-up the OS results were confirmed despite crossover and extensive post-progression therapies [1189]. Enzalutamide was active also in patients with visceral metastases.
- All the secondary objectives were in favour of enzalutamide (PSA, soft tissue response, QoL, time to PSA, or objective progression). No difference in terms of side effects was observed in the two groups, with a lower incidence of grade 3-4 AEs in the enzalutamide arm. There was a 0.6% incidence of seizures in the enzalutamide group compared to none in the placebo arm.
- 6.5.7.4 Radium-223
 - The only bone-specific drug that is associated with a survival benefit is the α -emitter radium-223. In a large phase III trial (ALSYMPCA) 921 patients with symptomatic mCRPC, who failed or were unfit for docetaxel, were randomised to six injections of 50 kBq/kg radium-223 or placebo plus SOC. The primary endpoint was OS. Radium-223 significantly improved median OS by 3.6 months (HR: 0.70, $p < 0.001$) and was also associated with prolonged time to first skeletal event, improvement in pain scores and improvement in QoL [1211]. The associated toxicity was mild and, apart from slightly more haematologic toxicity and diarrhoea with radium-223, which did not differ significantly from that in the placebo arm [1211]. Radium-223 was effective and safe whether or not patients were docetaxel pre-treated [1212]. Due to safety concerns, use of radium-223 was recently restricted to after docetaxel and at least one AR targeted agent [1213]. In particular, the use of radium-223 in combination with AAP showed significant safety risks related to fractures and more deaths. This was most striking in patients without the concurrent use of bone health agents [1214].

6.5.8 Treatment after docetaxel and one line of hormonal treatment for mCRPC

- 6.5.8.1 Hormonal treatment
 - For men progressing quickly on AR targeted therapy (< 12 months) it is now clear that cabazitaxel is the treatment supported by the best data. The CARD trial, an open label randomised phase III trial, evaluated cabazitaxel after docetaxel and one line of ARPI (either AAP or enzalutamide) [1169]. It included patients progressing in less than 12 months on previous abiraterone or enzalutamide for mCRPC. Cabazitaxel more than doubled rPFS vs. another ARPI and reduced the risk of death by 36% vs. ARPI. The rPFS with cabazitaxel remained superior regardless of the ARPI sequence and if docetaxel was given before, or after, the first ARPI.
 - The choice of further treatment after docetaxel and one line of HT for mCRPC is open for patients who have a > 12 months response to first-line abiraterone or enzalutamide for mCRPC [1215]. Either radium-223 or second-line chemotherapy (cabazitaxel) are reasonable options. In general, subsequent treatments in unselected patients are expected to have less benefit than with earlier use [1216, 1217] and there is evidence of cross-resistance between enzalutamide and abiraterone [1218, 1219].
 - In this context, radioligand therapy has been discussed for many years. In pre-treated and highly selected patients, based on PSMA- and FDG PET scan results, ^{117}Lu -PSMA-617 was compared with cabazitaxel in a randomised phase II trial. The primary endpoint PSA reduction $> 50\%$ was in favour of the radioligand therapy [1220]. Pivotal phase III data for ^{117}Lu -PSMA-617 are discussed in Section 6.5.8.2.2.
 - Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors have shown high rates of response in men with somatic homologous recombination repair (HRR) deficiency in initial studies. Men previously treated with both docetaxel and at least one ARPI and whose tumours demonstrated homozygous deletions or deleterious mutations in DNA-repair genes showed an 88% response rate to olaparib [1221] and in another confirmatory trial a confirmed composite response of 54.3% (95% CI: 39.0-69.1) in the 400 mg cohort and in 18 of 46 (39.1%; 25.1-54.6) evaluable patients in the 300 mg cohort [1222]. See also section 'Second-line management'.

6.5.8.2 Radiopharmaceuticals

- 6.5.8.2.1 Introduction
 - Historically, several radiopharmaceuticals including phosphorous-32, strontium-89, yttrium-90, samarium-153, and rhenium-186 were developed for the treatment of bone pain secondary to

metastasis from PCa [1223]. They proved effective in a palliation setting, by relieving pain and improving QoL, especially in the setting of diffuse bone metastases. However, they never gained widespread adoption. The first radioisotope to demonstrate a survival benefit was radium-223 (see Section 6.5.7.4).

- 6.5.8.2.2 PSMA-based therapy
 - The increasing use of PSMA PET as a diagnostic tracer and the realisation that this allowed identification of a greater number of metastatic deposits led to attempts to treat cancer by replacing the imaging isotope with a therapeutic isotope which accumulates where the tumour is demonstrated (theranostics) [1224]. Therefore, after identification of the target, usually with diagnostic ⁶⁸Gallium-labelled PSMA, therapeutic radiopharmaceuticals labelled with β (lutetium-177 or yttrium-90) or α (actinium-225)-emitting isotopes could be used to treat metastatic PCa.
 - The PSMA therapeutic radiopharmaceutical supported by the most robust data is ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. The first patient was treated in 2014 and early clinical studies evaluating the safety and efficacy of ¹⁷⁷Lu-PSMA therapy have demonstrated promising results, despite the fact that a significant proportion of men had already progressed on multiple therapies [1225]. The early data were based on single-centre experience [1226]. Data from uncontrolled prospective phase II trials reported high response rates with low toxic effects [1227, 1228]. Positive signals are also coming from a randomised trial (TheraP) [1220]. In TheraP, a randomised phase II trial, patients for whom cabazitaxel was considered the next appropriate standard treatment after docetaxel and who were highly selected by ⁶⁸Ga-PSMA-11 and ¹⁸F-FDG PET-CT scans, were randomised to receive ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (6.0-8.5 GBq intravenously every 6 weeks for up to 6 cycles) or cabazitaxel (20 mg/m² for up to ten cycles). The primary endpoint was a reduction of at least 50% in PSA. The first endpoint was met (66% vs. 37% for ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vs. cabazitaxel, respectively, by ITT; difference 29% (95% CI: 16-42; p < 0.0001; and 66% vs. 44% by treatment received; difference 23% [9-37]; p = 0.0016) [1220].
 - An open-label phase III trial (VISION) compared ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy with protocol-permitted SOC (i.e., excluded chemotherapy, immunotherapy, radium-223 and investigational drugs) in mCRPC patients, with PSMA expressing metastases on PET/CT, previously treated with at least one ARPI and one (around 53%) or two taxanes. Imaging-based PFS and OS were the alternate primary endpoints. More than 800 patients were randomised. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 plus SOC significantly prolonged both imaging-based PFS and OS, as compared with SOC alone (see Table 6.5.3). Grade 3 or above AEs were higher with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 than without (52.7% vs. 38.0%), but QoL was not adversely affected. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 has shown to be a valuable additional treatment option in this mCRPC population [1229].
 - Recently, a systematic review and meta-analysis was updated, investigating the proportion of patients with any or more than 50% PSA decrease, and OS. The review, including 69 articles and a total of 4,157 patients, showed that patients treated with ¹⁷⁷Lu-PSMA 617 had a significantly higher response to therapy compared to controls, based on > 50% PSA decrease (OR = 5.33, 95% CI: 1.24-22.90, p < 0.05). Meta-analysis revealed an OS of 0.26 according to pooled HRs for any PSA decline, which was significant after ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy (95% CI: 0.18-0.37, p < 0.00001) and an OS of 0.52 for > 50% PSA decrease, also significant after radioligand (RLT) (95% CI: 0.40-0.67, p < 0.00001) [1230].
 - Currently, an increased interest for PSMA-targeted alpha therapy (²²⁵Ac-PSMA) is observed, due to the ability to deliver potent higher local radiation more selectively to cancer cells than PSMA-targeted beta therapy, while minimising unwanted damage to the surrounding normal tissues. Additionally, the intensive radiation to cancer cells results in more effective DNA strand breakage and reduces the development of treatment resistance. A meta-analysis, including 9 studies with 263 patients, investigated the therapeutic effects of ²²⁵Ac-PSMA RLT in patients with metastatic CRPC, pre-treated with chemotherapy, ¹⁷⁷Lu-PSMA and/or radium-223. The pooled proportions of patients with more than 50% PSA decline and any PSA decline were 60.99% (95% CI: 54.92%- 66.83%) and 83.57% (95% CI: 78.62%-87.77%), respectively. The estimated mean PFS and mean OS were 9.15 months (95% CI: 6.69-11.03 months) and 11.77 months (95% CI: 9.51-13.49 months), respectively. These findings suggests that ²²⁵Ac-PSMA RLT may be an effective treatment option for patients with mCRPC [1231]. Despite the encouraging therapeutic response and survival of patients who received ²²⁵Ac-PSMA RLT, major AEs like xerostomia and severe haematotoxicity have to be considered as possible reasons for dose reduction or discontinuation of the therapy.
- 6.5.8.3 PARP inhibitors for mCRPC
 - So far, two PARP inhibitors, olaparib and rucaparib, are licenced by the FDA (EMA only approved olaparib) and several other PARP inhibitors are under investigation (e.g., talazoparib, niraparib). A randomised phase III trial (PROfound) compared the PARP inhibitor olaparib to an alternative ARPI in mCRPC with alterations in > 1 of any qualifying gene with a role in HRR and progression on an ARPI.

Most patients were heavily pre-treated with 1-2 chemotherapies and up to 2 ARPIs [1166, 1167]. Radiographic PFS by blinded independent central review in the BRCA1/2 or ATM mutated population (Cohort A) was the first endpoint and significantly favoured olaparib (HR: 0.49, 95% CI: 0.38-0.63). The final results for OS demonstrated a significant improvement among men with BRCA1/2 or ATM mutations (Cohort A) ($p = 0.0175$; HR: 0.69, 95% CI: 0.50- 0.97). This was not significant in men with any (other) HRR alteration (Cohort B) (HR: 0.96, 95% CI: 0.63-1.49). Of note, patients in the physician's choice of enzalutamide/abiraterone-arm who progressed, 66% ($n = 86/131$) crossed over to olaparib.

- The most common AEs were anaemia (46.1% vs. 15.4%), nausea (41.4% vs. 19.2%), decreased appetite (30.1% vs. 17.7%) and fatigue (26.2% vs. 20.8%) for olaparib vs. enzalutamide/abiraterone. Among patients receiving olaparib 16.4% discontinued treatment secondary to an AEs, compared to 8.5% of patients receiving enzalutamide/abiraterone. Interestingly, 4.3% of patients receiving olaparib had a pulmonary embolism, compared to 0.8% among those receiving enzalutamide/abiraterone, none of which were fatal. There were no reports of myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia. This is the first trial to show a benefit for genetic testing and precision medicine in mCRPC.
- The olaparib approval by the FDA is for patients with deleterious or suspected deleterious germline- or somatic HRR gene-mutated mCRPC, who have progressed following prior treatment with enzalutamide or abiraterone. The EMA approved olaparib for patients with BRCA1 and BRCA2 alterations [1232]. The recommended olaparib dose is 600 mg daily (300 mg taken orally twice daily), with or without food.
- Rucaparib has been approved by the FDA for patients with deleterious BRCA mutations (germline and/or somatic) who have been treated with ARPI and a taxane-based chemotherapy [1233]. Approval was not based on OS data but on the results of the single-arm TRITON2 trial (NCT02952534). The confirmed ORR per independent radiology review in 62 patients with deleterious BRCA mutations was 43.5% (95% CI: 31-57) [1234].
- 6.5.8.4 Sequencing treatment
 - 6.5.8.4.1 ARPI -> ARPI (chemotherapy-naive patients)
 - The use of sequential ARPIs in mCRPC showed limited benefit in retrospective series as well as in one prospective trial [1235-1242]. In particular in patients who had a short response to the first ARPI for mCRPC (< 12 months), this sequence should be avoided because of known cross resistance and the availability of chemotherapy and PARP inhibitors (if a relevant mutation is present).
 - In highly selected patients treated for more than 24 weeks with AAP, the sequence with enzalutamide showed some activity with a median rPFS of 8.1 months (95% CI: 6.1-8.3) and an unconfirmed PSA response rate of 27% [1243]. In case the patient is unfit for chemotherapy and a PARP inhibitor, best supportive care should be considered in case no other appropriate treatment option is available (clinical trial or immunotherapy if MSI-high). An ARPI-ARPI sequence should never be the preferred option but might be considered in such patients if the PS still allows for active treatment and the potential side effects seem manageable.
 - First prospective cross-over data on an ARPI-ARPI sequence [1235] and a systematic review and meta-analysis suggest that for the endpoints PFS and PSA PFS, but not for OS, abiraterone followed by enzalutamide is the preferred choice [1244].
 - 6.5.8.4.2 ARPI -> PARP inhibitor/olaparib
 - This sequence in patients with deleterious or suspected deleterious germline or somatic HRR gene-mutated mCRPC is supported by data from the randomised phase III PROfound trial [1167]. A subgroup of patients in this trial was pre-treated with one or two ARPIs and no chemotherapy (35%). The ARPI - docetaxel - PARP inhibitor vs. ARPI - PARP inhibitor - docetaxel sequences are still under investigation.
 - 6.5.8.4.3 Docetaxel for mHSPC -> docetaxel rechallenge
 - There is limited evidence for second- or third-line use of docetaxel after treatment with docetaxel for mHSPC. Docetaxel seems to be less active than ARPI at progression to mCRPC following docetaxel for mHSPC [1245].
 - 6.5.8.4.4 ARPI -> docetaxel or docetaxel -> ARPI followed by PARP inhibitor
 - Both olaparib and rucaparib are active in biomarker-selected mCRPC patients after ARPI and docetaxel in either sequence [1167, 1233].
 - 6.5.8.4.5 ARPI before or after docetaxel
 - There is level 1 evidence for both sequences (see Table 6.5.3).
 - 6.5.8.4.6 ARPI -> docetaxel -> cabazitaxel or docetaxel -> ARPI -> cabazitaxel

- Both third-line treatment sequences are supported by level 1 evidence. Of note, there is high-level evidence favouring cabazitaxel vs. a second ARPI after docetaxel and one ARPI. CARD is the first prospective randomised phase III trial addressing this question (see Table 6.5.3) [1169].

Study	Intervention	Comparison	Selection criteria	Main outcomes
ABIRATERONE				
COU-AA-301 2012 [1209]	abiraterone + prednisone HR	placebo + prednisone	Previous docetaxel. ECOG 0-2. PSA or radiographic progression.	OS: 15.8 vs. 11.2 mo. (p < 0.0001, HR: 0.74, 95% CI: 0.64–0.86; p < 0.0001). FU: 20.2 mo. rPFS: no change
COU-AA-301 2011 [1208]				OS: 14.8 vs. 10.9 mo. (p < 0.001 HR: 0.65; 95% CI: 0.54–0.77). FU: 12.8 mo. rPFS: 5.6 vs. 3.6 mo.
Radium-223				
ALSYMPCA 2013 [1211]	radium-223	placebo	Previous or no previous docetaxel. ECOG 0-2. Two or more symptomatic bone metastases. No visceral metastases.	OS: 14.9 vs. 11.3 mo. (p = 0.002, HR: 0.61; 95% CI: 0.46–0.81). All secondary endpoints show a benefit over best SOC.
CABAZITAXEL				
TROPIC 2013 [1246]	cabazitaxel + prednisone	mitoxantrone + prednisone	Previous docetaxel. ECOG 0-2.	OS: 318/378 vs. 346/377 events (OR: 2.11; 95% CI: 1.33–3.33). FU: 25.5 months OS ≥ 2 yr 27% vs. 16% PFS: -
TROPIC 2010 [1204]				OS: 15.1 vs. 12.7 mo. (p < 0.0001, HR: 0.70; 95% CI: 0.59–0.83). FU: 12.8 mo. PFS: 2.8 vs. 1.4 mo. (p < 0.0001, HR: 0.74, 95% CI: 0.64–0.86)
CARD 2019 [1169]	cabazitaxel (25 mg/m ² Q3W) + prednisone + G-CSF	ARTA: abiraterone + prednisone OR enzalutamide	Previous docetaxel. Progression ≤ 12 mo. on prior alternative ARTA (either before or after docetaxel)	Med OS 13.6 vs. 11.0 mo. (p = 0.008, HR: 0.64, 95% CI: 0.46–0.89). rPFS 8.0 vs. 3.7 mo. (p < 0.001, HR: 0.54, 95% CI: 0.40–0.73). FU: 9.2 mo.
ENZALUTAMIDE				
AFFIRM 2012 [1210]	enzalutamide	placebo	Previous docetaxel. ECOG 0-2.	OS: 18.4 vs. 13.6 mo. (p < 0.001, HR: 0.63; 95% CI: 0.53–0.75). FU: 14.4 mo. rPFS: 8.3 vs. 2.9 mo. (HR: 0.40; 95% CI: 0.35–0.47, p < 0.0001).

PARP inhibitor				
PROfound 2020 [1166, 1167, 1247]	olaparib	abiraterone + prednisolone or enzalutamide; cross-over allowed at progression	Previous ARPI, alterations in HRR mutated genes	rPFS: 7.39 vs. 3.55 mo. (p < 0.0001, HR: 0.34; 95% CI: 0.25–0.47), conf. ORR 33.3% vs. 2.3% (OR 20.86, 95% CI: 4.18–379.18). OS: 19.1 mo vs. 14.7 mo. (In pts with <i>BRCA1/2</i> , <i>ATM</i> alterations) (p = 0.0175; HR 0.69, 95% CI: 0.5–0.97).
Radioligand therapy				
VISION 2021 [1229]	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 SOC	SOC alone	Previous at least 1 ARPI and one or two taxane regimens; Mandatory: PSMA- positive gallium-68 (⁶⁸ Ga)-labeled PSMA-PET scan	Imaging-based PFS: 8.7 vs. 3.4 mo. (p < 0.001; HR 0.40; 99.2% CI: 0.29–0.57) OS: 15.3 vs. 11.3 mo. (p < 0.001; HR 0.62; 95% CI: 0.5–0.74)
TheraP 2021 [1220, 1248]	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 (8.5 GBq i.v.q 6-weekly, decreasing 0.5 GBq/cycle; up to 6 cycles)	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 1:1 randomisation cabazitaxel (20 mg/m ² i.v.q 3-weekly, up to 10 cycles)	mCRPC post docetaxel, suitable for cabazitaxel	PSA reduction of > 50%: 66 vs. 37 PSA responses; 66% vs. 37% by ITT; difference 29% (95% CI: 16–42; p < 0.0001; and 66% vs. 44% by treatment received; difference 23% [9–37]; p = 0.0016).
*Only studies reporting survival outcomes as primary endpoints have been included. ARPI = androgen receptor pathway inhibitor; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FU = follow-up; GBq = gigabecquerel; HR = hazard ratio; Lu = lutetium; mo = months OS = overall survival; OR = odds ratio; ORR = objective response rate; PSA = prostate-specific antigen; PSMA = prostate-specific membrane antigen; (r)PFS = (radiographic) progression-free survival; SOC = standard of care; yr = year; HRR = homologous recombination repair.				

- 6.5.8.5 Platinum chemotherapy

- Cisplatin or carboplatin as monotherapy or combinations have shown limited activity in unselected patients in the pre-docetaxel era [1249]. More recently, the combination of cabazitaxel and carboplatin was evaluated in pre-treated mCRPC patients in a randomised phase I/II trial. The combination improved the median PFS from 4.5 months (95% CI: 3.5–5.7) to 7.3 months (95% CI: 5.5–8.2; HR: 0.69, 95% CI: 0.50–0.95, p = 0.018) and the combination was well tolerated [1250]. On a histopathological and molecular level, there is preliminary evidence that platinum adds efficacy in patients with aggressive variant PCa molecular signatures including TP53, RB1, and PTEN [1251].
- Patients with mCRPC and alterations in DDR genes are more sensitive to platinum chemotherapy than unselected patients [1252], also after progression on PARP inhibitors. Interestingly, in contemporary retrospective series, unselected patients as well as patients without DDR gene alterations also showed a 50% PSA decline in up to 36% of patients [1253]. In view of the excellent tolerability of e.g., carboplatin monotherapy, platinum could be offered to patients with far advanced mCRPC harbouring DDR gene aberrations after having progressed on standard treatment options. Prospective controlled trials are ongoing.

Referenzen:

1194. de Bono, J., et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 382: 2091. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343890/>
1195. Hussain, M., et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 383: 2345. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955174/>
1211. Ryan, C.J., et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*, 2013. 368: 138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23228172/>
1212. Ryan, C.J., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 152. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601341/>

1213. Roviello, G., et al. Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95: e4636. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787354/>
1214. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*, 2014. 371: 424. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881730/>
1215. Graff, J.N., et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol*, 2016. 27: 286. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26578735/>
1216. Evans, C.P., et al. The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2016. 70: 675. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27006332/>
1217. Shore, N.D., et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 153. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26774508/>
1218. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol*, 2017. 71: 151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477525/>
1219. Tannock, I.F., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351: 1502. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470213/>
1220. Scher, H.I., et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 1402. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903579/>
1221. Armstrong, A.J., et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2010. 16: 203. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008841/>
1222. Italiano, A., et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, 2009. 55: 1368. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18706755/>
1223. Horgan, A.M., et al. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. *J Geriatr Oncol*, 2014. 5: 119. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24495703/>
1224. Kellokumpu-Lehtinen, P.L., et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23294853/>
1231. de Bono, J.S., et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*, 2010. 376: 1147. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888992/>
1232. Scher, H.I., et al. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst*, 1996. 88: 1623. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8931606/>
1233. Sartor, A., et al. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naive (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A three-arm phase III study (FIRSTANA). *J Clin Oncol* 2016. 34: Abstract 5006. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5006
1234. Eisenberger, M., et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 3198. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28809610/>
1235. Di Lorenzo, G., et al. Peg-filgrastim and cabazitaxel in prostate cancer patients. *Anticancer Drugs*, 2013. 24: 84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23044721/>
1236. de Bono, J.S., et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2011. 364: 1995. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21612468/>
1237. Fizazi, K., et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2012. 13: 983. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995653/>
1238. Scher, H.I., et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*, 2012. 367: 1187. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22894553/>
1239. Parker, C., et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013. 369: 213. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23863050/>
1240. Hoskin, P., et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15: 1397. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439694/>
1241. European Medicines Agency. EMA restricts use of prostate cancer medicine Xofigo. 2018. [Access date March 2022]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-restricts-use-prostate-cancer-medicine-xofigo>

1242. Smith, M., et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 408. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30738780/>
1243. de Bono, J.S., et al. Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. *Eur Urol*, 2017. 71: 656. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27402060/>
1244. Badrising, S., et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer*, 2014. 120: 968. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382803/>
1245. Zhang, T., et al. Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*, 2015. 16: 473. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534660/>
1246. Antonarakis, E.S., et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2014. 371: 1028. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25184630/>
1247. Attard, G., et al. Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 2639. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30028657/>
1248. Hofman, M.S., et al. [(177)Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*, 2021. 397: 797. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581798/>
1249. Mateo, J., et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373: 1697. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26510020/>
1250. Mateo, J., et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 162. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31806540/>
1251. de Bono, J.S., et al. Final overall survival (OS) analysis of PROfound: Olaparib vs physician's choice of enzalutamide or abiraterone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Ann Oncol* 2020. 31: S507. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/final-overall-survivalos-analysis-of-profound-olaparib-vs-physician-s-choice-of-enzalutamide-or-abiraterone-in-patientspts-with-metastatic-c>
1252. European Medicines Agency. Lynparza (olaparib). 2014. [Access date March 2022]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>
1253. Abida, W., et al. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 3763. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32795228/>
1257. Terada, N., et al. Exploring the optimal sequence of abiraterone and enzalutamide in patients with chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer: The Kyoto-Baltimore collaboration. *Int J Urol*, 2017. 24: 441. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28455853/>
1258. Azad, A.A., et al. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur Urol*, 2015. 67: 23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25018038/>
1259. Kobayashi, T., et al. Sequential Use of Androgen Receptor Axis-targeted Agents in Chemotherapy-naïve Castration-resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis With 3-Year Follow-up. *Clin Genitourin Cancer*, 2020. 18: e46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31759831/>
1260. Komura, K., et al. Comparison of Radiographic Progression-Free Survival and PSA Response on Sequential Treatment Using Abiraterone and Enzalutamide for Newly Diagnosed Castration-Resistant Prostate Cancer: A Propensity Score Matched Analysis from Multicenter Cohort. *J Clin Med*, 2019. 8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31430900/>
1261. Matsubara, N., et al. Abiraterone Followed by Enzalutamide Versus Enzalutamide Followed by Abiraterone in Chemotherapy-naïve Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2018. 16: 142.
1262. Maughan, B.L., et al. Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Retrospective Study. *Prostate*, 2017. 77: 33.
1267. Sartor, O., et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.

Puente J et al., 2020 [12].

Expert recommendations on the management of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who progress after CHARTED or LATITUDE

Zielsetzung/Fragestellung

In 2018, there was no robust evidence to define the best next step for patients progressing to the castration-resistant state after ADT plus DOC (CHAARTED) or ABI (LATITUDE). Therefore, the aim of this document is to provide practical recommendations for the management of patients in this setting. These recommendations are based on the available evidence and experience of a panel of prostate cancer experts, covering common clinical scenarios and the characteristics of patients attended in daily practice.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentativität des Gremiums wahrscheinlich nicht gegeben (am Delphi-Prozess nahmen 24 Onkologen mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Prostatakrebs teil, eine Beteiligung weitere Fachrichtungen sowie Patientenvertreter ist nicht ersichtlich);
- Interessenkonflikte dargelegt, LL gesponsert von Sanofi;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse dargelegt; kein externes Begutachtungsverfahren;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; aufgrund fehlender Evidenz wurden viele Empfehlungen auf Basis von Expertenkonsens getroffen
- Keine Angaben zur regelmäßigen Überprüfung der Aktualität.

Recherche/Suchzeitraum:

- Studies were identified by sensitive search strategies in the main bibliographic. The following bibliographic databases were screened: Medline and Embase from 1961 to 11 January 2018, and Cochrane Central register of Controlled Trials (CENTRAL) up to 11 January 2018.
- The abstracts of the scientific meetings of the American Society of Oncology (ASCO/ASCOGU; 2017, 2018) and European Society for Medical Oncology (ESMO; 2016, 2017) were similarly examined through simple keywords in the organizations' websites.

LoE / GoR

- For each recommendation, the level of evidence (LE) and grade of recommendations (GR) were applied according to the Oxford Centre for Evidence Based Medicine Guidelines.

Empfehlungen

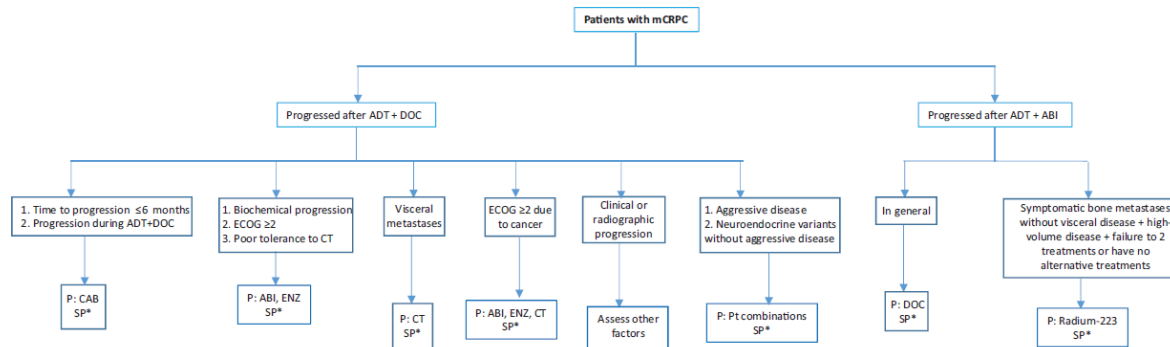


Figure 1. Treatment algorithm for patients with mCRPC upon DOC or ABI plus ADT (1st line) in metastatic prostate cancer.

ABI, abiraterone acetate; ADT, androgen-deprivation therapy; CAB, cabazitaxel; CT, Chemotherapy; DOC, docetaxel; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer; P, preferable; PT, platinum; SP, special profiles.

*Check within the main text the treatment options according to other patients or disease particular characteristics.

Recommendation 1. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present a time-to-progression up to 6 months from the last cycle of DOC, the panel considers CAB to be preferable (LE 4; GR D; LA 90%).

The panel considers it important to highlight that time-to-progression is an essential factor to consider. Although it is not possible to establish what this time should be, 6 months seem to be an acceptable cut-off. A small case series supports the use of CAB if the time-to-progression is less than 6 months following upfront DOC.¹⁷ In any case, close monitoring is highly recommended.

There are factors that must similarly be considered, such as previous toxicity of chemotherapy and the patient's health status. For example, for patients with poor chemotherapy tolerance, ABI or ENZ should be considered. These drugs have shown benefits in a small-sized case series of patients who progressed after ADT+DOC treatment.¹⁸

Similarly, for patients who develop asymptomatic or PSA-only progression, ABI or ENZ are alternative options, ...

Recommendation 2. In patients with mCRPC who have progressed during treatment with ADT+DOC (1st line), the panel considers CAB to be preferable (LE 5; GR D; LA 90%).

Considering the rapid progression during ADT, it could be assumed or should be borne in mind that these patients will not respond as expected to second-generation antihormonal drugs. Although more studies are required to confirm this, CAB can be beneficial in patients with rapid progression during DOC.^{17,19}

Recommendation 3. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) yet only present biochemical progression, the panel considers ABI or ENZ (LE 5; GR D; LA 75%) to be preferable.

The COU-AA-3013,²⁰ and AFFIRM trials²¹ evaluated the efficacy and safety of ABI and ENZ versus placebo in patients with mCRPC progressing after DOC. Both trials depicted a dramatic PSA response. Given that there is no direct comparison between ABI and ENZ and because of apparent similar efficacy and acceptable safety profiles, treatment selection must be individualized.

Recommendation 4. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present clinical or radiographic progression, the panel considers it appropriate to analyze other factors before making a final treatment decision (LE 5; GR D; LA 85%).

Given this clinical scenario, due to the lack of direct or indirect evidence in favor of a specific drug, the panel proposes to base treatment decisions on other variables and outcomes, (such as time-to-progression, the presence of symptoms and symptom intensity, previous therapeutic response and treatment toxicity, location of metastases, comorbidities, etc.)

Recommendation 5. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present hepatic metastases, the panel considers chemotherapy to be preferable (LE 5; GR D; LA 90%).

Owing to the poor cancer prognosis when associated with many visceral metastases (in general), but especially hepatic metastases, the panel agreed on recommending chemotherapy. Yet, there may be patients, such as those with elevated PSA levels or poor health status, in whom ENZ administration could be assessed. If ENZ turns out to be the final treatment decision, close monitoring of ENZ efficacy must be performed. In other cases, such as small number/size of metastases, certain metastasis localizations, or longer time-to-progression, a different treatment to chemotherapy could be considered as well.

Recommendation 6. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present an ECOG score ≥ 2 , the panel considers ABI or ENZ to be preferable (LE 5; GR D; LA 70%).

Recommendation 7. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present an ECOG score ≥ 2 , deemed to be cancer-related, the panel considers chemotherapy to be a potential treatment option (LE 5; GR D; LA 85%).

A patient with an impaired performance status may, in general, be ruled out for chemotherapy, as this setting is associated with both poor prognosis and reduced drug tolerance.²² However, if the performance status is deemed to be related to disease progression and when the clinician considers it to be possibly reversible, chemotherapy could be discussed with the patient and, if agreed upon, delivered following appropriate dose and schedule adjustments.

Recommendation 8. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present aggressive disease, the panel considers platinum-based combinations as treatment option (LE 5; GR D; LA 95%).

The sequence of first-line carboplatin plus DOC followed by second-line etoposide plus cisplatin was evaluated in a phase II trial that involved 120 mCRPC patients with at least one anaplastic clinical criterion.²³ It was found that, of the seven “anaplastic” criteria, bulky tumor mass was significantly associated with poor outcome, lactic acid dehydrogenase strongly predicted OS (and rapid progression), and serum carcinoembryonic antigen concentration strongly predicted OS (but not rapid progression), whereas neuroendocrine markers were unable to predict outcome or response to therapy. The authors conclude that patients with “anaplastic” prostate cancer are a recognizable subset, characterized by a high response rate of short duration to platinum-containing chemotherapies. More recently, a phase I–II RCT has shown promising activity with carboplatin added to CAB in metastatic castrationresistant prostate cancers.²⁴ Although the results require further confirmation, these findings may support decision-making in patients with mCRPC and aggressive disease.

Recommendation 9. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present neuroendocrine variants without other “anaplastic” disease criteria, the panel considers platinum-based combinations as treatment option (LE 5; GR D; LA 95%).

Different non-randomized, retrospective studies have demonstrated platinum-based chemotherapies to be active in men with neuroendocrine prostate cancer.^{25–27} Therefore, platinum-based chemotherapy is a treatment option for these patients with poor prognosis.

Recommendation 10. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and exhibit poor tolerance to chemotherapy, the panel considers ABI or ENZ to be preferable (LE 5; GR D; LA 70%).

Poor tolerance to previous chemotherapy generally guides the selection of a different drug class for subsequent treatment lines.^{28,29} Nevertheless, as ABI and ENZ are also associated with undesirable effects, clinicians must be familiar with the diagnosis and management of these undesirable effects.²⁹

Recommendation 11. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+ABI treatment (1st line), the panel considers DOC to be generally preferable (LE 5; GR D; LA 90%).

Recommendation 12. Considering the new EMA restrictions with respect to radium-223, for patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line), the panel considers the possibility of using radium-223 in patients with symptomatic bone- and high-volume disease, yet only in those who have failed in two previous treatments for mCRPC or for whom no alternative treatments are available (LE 5; GR D; LA 71%).

Referenzen

18. Chahal J, Bradley TP, Sison C, et al. The clinical outcome of second generation anti-hormonal therapy in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer following CHARTED regimen. *J Clin Oncol* 2018; 36(Suppl. 15): e17044.
19. van Soest RJ, de Morree ES, Kweldam CF, et al. Targeting the androgen receptor confers in vivo cross-resistance between enzalutamide and docetaxel, but not cabazitaxel, in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 67: 981–985.
20. Harland S, Staffurth J, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3648–3657.
21. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187–1197.
22. Van Praet C, Rottey S, Van Hende F, et al. Which factors predict overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate postdocetaxel? *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15: 502–508.
23. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 3621–3630.
24. Corn PG, Heath EI, Zurita A, et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1432–1443.
25. Nakabayashi M, Sartor O, Jacobus S, et al. Response to docetaxel/carboplatin-based chemotherapy as first- and second-line therapy in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int* 2008; 101: 308–312.
26. Ross RW, Beer TM, Jacobus S, et al. A phase 2 study of carboplatin plus docetaxel in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer who are refractory to docetaxel. *Cancer* 2008; 112: 521–526.
27. Humeniuk MS, Gupta RT, Healy P, et al. Platinum sensitivity in metastatic prostate cancer: does histology matter? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018; 21: 92–99.
28. Zheng H, Chen J, Qiu W, et al. Safety and efficacy of first-line treatments for chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and indirect comparison. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 3941217.
29. Summers N, Vanderpuye-Orgle J, Reinhart M, et al. Efficacy and safety of post-docetaxel therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of the literature. *Curr Med Res Opin* 2017; 33: 1995–2008.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2023) am 28.11.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Prostatic Neoplasms"]
2	(prostate OR prostatic):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Nov 2018 to Nov 2023

Systematic Reviews in PubMed am 28.11.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	prostatic neoplasms[mh] AND neoplasm metastasis[mh]
2	prostate[tiab] OR prostatic[tiab]
3	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	(#2 AND #3) AND (advanced[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab] OR oligometastatic[tiab])
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR

#	Suchfrage
	scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	((#6) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 28.11.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	prostatic neoplasms[mh]
2	prostate[tiab] OR prostatic[tiab]
3	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
6	((#5) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 11.12.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Bowling GC, Swargaloganathan P, Heintz C, Madan RA, Eldhose B, Dobi A, et al.** Hematological toxicities with PARP inhibitors in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of phase ii/iii randomized controlled trials. *Cancers (Basel)* 2023;15(19):4904.
2. **Chen J, Zhang Y, Zhang X, Zhao J, Ni Y, Zhu S, et al.** Comparison of systemic treatments for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:789319.
3. **Chen X, Wang Q, Pan Y, Wang S, Li Y, Zhang H, et al.** Comparative efficacy of second-generation androgen receptor inhibitors for treating prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1134719.
4. **Kretschmer A, Ploussard G, Heidegger I, Tsaour I, Borgmann H, Surcel C, et al.** Health-related quality of life in patients with advanced prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol Focus* 2021;7(4):742-751.
5. **Lee HY, Chen HL, Teoh JY, Chen TC, Hao SY, Tsai HY, et al.** Abiraterone and enzalutamide had different adverse effects on the cardiovascular system: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;24(1):244-252.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Prostatakarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 6.2 [online]. AWMF-Registernummer 043-022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 19.07.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf.
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Prostatakarzinom; Leitlinienreport, Version 6.1 [online]. AWMF-Registernummer 043-022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 19.07.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Leitlinienreport_6.1.pdf.
8. **Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, Scarpato KR, Kim SK, Kirkby E, et al.** Updates to advanced prostate cancer: AUA/SUO guideline (2023). *J Urol* 2023;209(6):1082-1090.
9. **Luo Z, Zhu B, Xu H, Chen L, Song X, Wang Y, et al.** Efficacy and safety of olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Oncol* 2023;13:1265276.
10. **Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Gillessen S, et al.** EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG guidelines on prostate cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2023. [Zugriff: 11.12.2023]. URL: https://d56bochluxqgz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-06-13-141145.pdf.

11. **Niazi M, Jahangir A, Sahra S, Sattar S, Asti D, Bershadskiy A.** Efficacy of PARP inhibitors as maintenance therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncology (Williston Park)* 2021;35(11):708-715.
12. **Puente J, Anido U, Climent MA, Gonzalez-Billalabeitia E, Lainez N, Lambea J, et al.** Expert recommendations on the management of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who progress after CHARTED or LATITUDE. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1758835920920067.
13. **Rizzo A, Mollica V, Merler S, Morelli F, Sorgentoni G, Oderda M, et al.** Incidence of grade 3-4 adverse events, dose reduction, and treatment discontinuation in castration-resistant prostate cancer patients receiving PARP inhibitors: a meta-analysis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2022;18(3):235-240.
14. **Tan G, Xuan Z, Li Z, Huang S, Chen G, Wu Y, et al.** The efficacy and safety of abiraterone acetate in patients with high-risk prostate cancer: a meta-analysis based on six randomized control trials. *Transl Androl Urol* 2020;9(4):1691-1699.
15. **Ternov KK, Nolsoe AB, Bratt O, Fode M, Lindberg H, Kistorp C, et al.** Quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;24(4):948-961.
16. **Wei Z, Chen C, Li B, Li Y, Gu H.** Efficacy and safety of abiraterone acetate and enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2021;11:732599.
17. **Wu K, Liang J, Shao Y, Xiong S, Feng S, Li X.** Evaluation of the efficacy of PARP inhibitors in metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:777663.
18. **Yanagisawa T, Kawada T, Mori K, Shim SR, Mostafaei H, Sari Motlagh R, et al.** Impact of performance status on efficacy of systemic therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *BJU Int* 2023;132(4):365-379.
19. **Yanagisawa T, Rajwa P, Kawada T, Mori K, Fukuokaya W, Petrov P, et al.** Efficacy of systemic treatment in prostate cancer patients with visceral metastasis: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *J Urol* 2023;210(3):416-429.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-321-z

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Sachverständige	
Datum	11. Januar 2024

Indikation
Behandlung erwachsener Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Die Optionen für die systemische Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) haben sich in den letzten Jahren erweitert. Die Therapie orientiert sich an Symptomatik, Vortherapien und Therapieansprechen, Progressionsdynamik, Lokalisation von Metastasen und Tumorlast, Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität, Nebenwirkungen der Therapieoptionen und Patientenpräferenz.</p> <p>Darüber hinaus orientieren sich die Therapieempfehlungen bei Patienten, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, am BRCA-1/2-Mutationsstatus bzw. an anderen genetischen Defekten (Keimbahn, somatisch) in der Reparatur der homologen DNS-Rekombination (Homologous Recombination Repair (HRR)).</p> <p>Zugelassen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abirateron, Enzalutamid - Bei Nachweis einer BRCA1/2-Mutation (alphabetische Reihenfolge): Niraparib + Abirateron, Olaparib Monotherapie (nach Vortherapie mit einem Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitor (ARPI), Olaparib + Abirateron - Unabhängig vom Nachweis einer BRCA1/2-Mutation: Olaparib + Abirateron, hier wird eine Orientierung am Nachweis anderer HRR-Defekte empfohlen; ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (nach Vortherapie mit ARPI und Taxan) <p>Aktuell erweitern sich die Therapieoptionen durch die erwartete Zulassung von Talazoparib + Enzalutamid.</p> <p><u>Stand des Wissens</u></p>

Die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren gewandelt. Vor allem die Einführung neuer Arzneimittel zur systemischen Therapie hat in den verschiedenen Krankheitsstadien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit geführt. Die Empfehlungen werden im Rahmen der Aktualisierung der S3-Leitlinie Prostatakarzinom überarbeitet [1].

Im Folgenden werden die Optionen und die zugrunde liegenden Studiendaten zusammengefasst:

Ohne Vortherapie mit Abirateron oder einem Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitor (ARPI):

Die Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms hat sich in den letzten Jahren dahingehend geändert, dass Abirateron und Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitoren (ARPI: Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid) häufig bereits im hormonsensitiven Stadium eingesetzt werden. Der erneute Einsatz im Stadium der Kastrationsrefraktärität ist möglich, auch der Switch von Abirateron zu einem ARPI und umgekehrt. Die Wirksamkeit ist allerdings eingeschränkt.

Uneingeschränkt empfohlen wird der zulassungskonforme Einsatz von Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder Enzalutamid bei Patienten, die keine dieser Substanzen in der Vortherapie erhalten haben.

BRCA1/2 Mutationen

(alphabetische Reihenfolge)

- Niraparib + Abirateron

Die fixe Kombination von Niraparib / Abirateron ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht indiziert ist.

Basis der Zulassung waren die Ergebnisse der Zulassungsstudie MAGNITUDE, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie mit 423 Patienten. Die Studie bestand aus 2 Kohorten (HRR positive und HRR negative Patienten). In der Subgruppe der 225 Patienten mit Nachweis einer BRCA1- oder BRCA2- Mutation führte Niraparib / Abirateron gegenüber dem Kontrollarm (Abirateron + Placebo) zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,53; Median 5,4 Monate). Zudem zeigte eine vorgeplante Multivariante Analyse mit präspezifizierten Prognosefaktoren einen Überlebensvorteil von Niraparib und Abirateron (MVA: HR = 0,663 (95% CI, 0,464-0,947); nominales P = 0,0237) [2, 3]. Die nicht adjustierte finale Analyse der BRCA1/2 positiven Patienten zeigte einen OS-Trend zugunsten der Kombinationstherapie (HR = 0,788 (95% CI, 0,554-1,120), nominales P = 0,1828)

In der Gesamtkohorte für die HRR-positiven Patienten war der Einfluss von Niraparib / Abirateron auf die Gesamtüberlebenszeit nicht statistisch signifikant. Die Rekrutierung der HRR-negativen Kohorte wurde im Rahmen einer Futurli-Analyse bereits frühzeitig gestoppt.

- Olaparib Monotherapie

Olaparib ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit einem ARPI progredient ist. Die Zulassungsindikation ist unabhängig davon, ob eine Chemotherapie indiziert ist.

Basis der Zulassung waren die Ergebnisse der Zulassungsstudie PROfound, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie mit 387 Patienten. Die Studie bestand aus 2 Kohorten. In der Subgruppe der Patienten mit Nachweis einer BRCA1- oder BRCA2- Mutation

fürhte der orale PARP-Inhibitor Olaparib gegenüber dem Kontrollarm (Abirateron oder Enzalutamid) zur Steigerung der radiologischen Ansprechrate (44 vs 0%), der PSA-Ansprechrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,19; Median 6,8 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,60; Median 5,7 Monate) [4]. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit wird durch eine hohe Crossover-Rate möglicherweise unterschätzt [5].

- Olaparib + Abirateron

Im Dezember 2022 wurde die Zulassung von Olaparib auf die Kombination mit Abirateron erweitert, unabhängig davon, ob ein HRR-Defekt vorliegt. Basis der Zulassung war PROpel, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 796 Patienten zum Vergleich von Abirateron + Olaparib gegenüber Abirateron + Placebo. Der Studieneinschluss erfolgte unabhängig vom HRR-Status. Primärer Endpunkt der Studie war das radiologisch progressionsfreie Überleben (rPFS) nach Beurteilung des Behandlers mit einem signifikanten Vorteil der Kombination für die Gesamtkohorte (HR 0,66; 95%KI 0,54-0,81; $p < 0,0001$). Die separate Auswertung der Patienten mit HRR-Defekt oder Nachweis einer BRCA1/2-Mutation zeigte einen noch deutlicheren rPFS-Vorteil für diese Subgruppen (HR HRR+: 0,50 (0,34–0,73) und BRCA1/2+: 0,23 (0,12–0,43)). In Subpopulationen wie Patienten mit asymptomatischem / mild symptomatischem Verlauf und vor allem bei Patienten mit HRR positivem (HR 0,66; 95% KI 0,45-0,95) oder BRCAmut Prostatakarzinom (HR 0,29; 95%KI 0,14-0,56) wurde auch die Gesamtüberlebenszeit verlängert [6, 7].

Aufgrund der unterschiedlichen Effektivität der Kombination in den Subgruppen wird eine Orientierung am Nachweis von HRR-Defekten empfohlen.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren in Kombination mit Abirateron oder einem ARPI werden u. a. durch Ergebnisse der Studie TALAPRO-2 unterstützt [8].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, 2018. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf
2. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR et al.: Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol 41:3339-3351, 2023. DOI: [10.1200/JCO.22.01649](https://doi.org/10.1200/JCO.22.01649)
3. Chi KN, Sandhu S, Smith MR et al.: Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. Ann Oncol 34:772-782, 2023. DOI: [10.1016/j.annonc.2023.06.009](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.06.009)
4. Bono J de, Mateo J, Fizazi K, et al.: Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 382: 2091 – 2102, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1911440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911440)
5. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al.: Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 383:2345-2357, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2022485](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022485)

6. Clarke N, Wiechno PJ, Alekseev B et al.: Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 19:975-986, 2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30365-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30365-6)
7. Saad F, Thiery-Vuillemin A, Wiechno P et al.: Patient-reported outcomes with olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 23:1297-1307, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00498-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00498-3)
8. Agarwal N, Azad AA, Carles J et al.: Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 402:291-303, 2023. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)01055-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01055-3)