

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Talazoparib (Talzenna®)

Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Modul 3 A

*Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Patienten mit
einer Kombination aus Talazoparib und Enzalutamid*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	62
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	66
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	69
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	72
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	75
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	75
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	81
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	82
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	83
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	84
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	85
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	87

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms	15
Tabelle 3-2: Stadiengruppierung des Prostatakarzinoms nach UICC	16
Tabelle 3-3: Gleason-Score zur Graduierung des Prostatakarzinoms.....	17
Tabelle 3-4: Inzidenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) nach Altersgruppen.....	30
Tabelle 3-5: Prävalenz sowie Überlebensraten für den Zeitraum 2017/ 2018	30
Tabelle 3-6: Die 10- und 25-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms nach Altersgruppe für das Jahr 2019	31
Tabelle 3-7: Entwicklung der Inzidenz, 10- und 25-Jahres Prävalenz des Prostatakarzinoms in den Jahren 2023 bis 2028	32
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-9: Herleitungsschritte zur Bestimmung der Anzahl der Patienten und GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	37
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	64
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	65
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	67
Tabelle 3-19: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	76
Tabelle 3-20: Dosisreduktionsstufen für Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid (Prostatakarzinom)*	76
Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP	83
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	86

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms sowie empfohlene Therapieoptionen modifiziert nach (23-32)	18
Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADP	Adenosine diphosphate ribose
ADT	Androgendeprivationstherapie
AML	Akute myeloische Leukämie
AR	Androgenrezeptor
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRCA	Brustkrebssuszeptibilitätsgene (Breast Cancer)
C61	Bösartige Neubildungen der Prostata
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
CrCl	Kreatinin-Clearance
CT	Computertomografie
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EURD-Liste	Liste der in der Union festgelegten Stichtage
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
H ₂ RA	Histaminrezeptor-2-Antagonisten
HDR	High dose rate
HIFU	Hochintensiver fokussierter Ultraschall
HR	Hazard Ratio
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
i.m.	Intramuskuläre Injektion
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
ISUP	Internationale Gesellschaft für Urothologie (International Society of Urological Pathology)
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
LDR	Low dose rate
LHRH	Luteinisierungshormon-Releasing-Hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)
M	Metastasen
mCRPC	Metastasiertes Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mHSPC	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
mpMRT	Multiparametrische Magnetresonanztomografie
M2Q	Mindestens zwei Quartale
N	Lymphknotenbefall
NHT	Neuartige Hormontherapie (New Hormonal Agents)
nmCRPC	nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PFS	Progressionsfreies Überleben
P-gp	P-Glykoprotein
PARP	Poly (ADP-ribose)-Polymerase

Abkürzung	Bedeutung
PARPi	Poly (ADP-ribose)-Polymerase-Inhibitor
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PK	Pharmakokinetik
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches-Membran-Antigen
QLQ-C30	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-Core 30)
QLQ-PR25	Quality of Life Questionnaire – Prostatakarzinom-spezifisches Modul
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
rPFS	Radiographisches progressionsfreies Überleben
s.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SRT	Salvage-Strahlentherapie
SSE	Symptomatisches skelettales Ereignis
T	Ausdehnung (Größe, Infiltrationstiefe) des Primärtumors
TNM	Tumor Nodus Metastasis
UICC	Union for International Cancer Control
µl	Mikroliter
ULN	Obere Normgrenze
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das vorliegende Anwendungsgebiet (AWG) bezieht sich auf die Zulassungserweiterung von Talazoparib:

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 (1).

Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers stellt eine Therapie mit Enzalutamid eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zur Beantwortung der Fragestellung im vorliegenden Anwendungsgebiet dar und wird daher als Vergleichstherapie zur Ableitung des Zusatznutzens im Vergleich zu Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid herangezogen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 0).

Am 08. Mai 2023 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2023-B-029) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. Im Rahmen der G-BA-Beratung wurde für das geplante AWG von Talazoparib folgende zVT festgelegt (2):

Patienten ohne vorherige Therapie im mCRPC-Stadium:

Abirateronacetat (mit Prednison/ Prednisolon): nach Progress während oder nach einer Therapie mit Docetaxel, für asymptomatische oder mild symptomatische Patienten nach Versagen einer Androgendeprivationstherapie (ADT), für die eine Chemotherapie nicht indiziert ist ODER

Docetaxel (mit Prednison/ Prednisolon) ODER

Enzalutamid: nach Progress während oder nach einer Therapie mit Docetaxel, für asymptomatische oder mild symptomatische Patienten nach Versagen einer ADT, für die eine Chemotherapie nicht indiziert ist ODER

Olaparib Monotherapie: für Patienten mit einer Brustkrebs susceptibilitäts gen (BRCA) 1/ 2-Mutation, die nach einer Therapie mit einer neuartigen Hormontherapie (NHT) einen Progress erleiden ODER

Cabazitaxel (mit Prednison/ Prednisolon): für Patienten, die bereits eine Therapie mit Docetaxel erhalten haben.

Patienten, die im mCRPC-Stadium bereits eine Therapie erhalten haben:

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der vorherigen Therapie sowie des BRCA 1/2-Mutationsstatus:

Abirateronacetat (mit Prednison/ Prednisolon): nach Progress während oder nach einer Therapie mit Docetaxel

Enzalutamid: nach Progress während oder nach einer Therapie mit Docetaxel

Docetaxel (mit Prednison/ Prednisolon)

Olaparib Monotherapie: für Patienten mit einer BRCA 1/2-Mutation, die nach einer Therapie mit einer NHT einen Progress erleiden

Cabazitaxel (mit Prednison/ Prednisolon): für Patienten, die bereits eine Therapie mit Docetaxel erhalten haben.

Es wird davon ausgegangen, dass eine konventionelle (chirurgische oder medikamentöse) ADT fortgeführt wird.

Aufgrund einer Einschränkung der Zulassung auf Patienten, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, kommt eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Cabazitaxel nicht mehr als zVT in Frage (1).

Zusätzlich zu den vom G-BA benannten Therapieoptionen erachtet die PFIZER PHARMA GmbH die Kombinationstherapie aus Olaparib und Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) als geeignete zVT für unvorbehandelte sowie vorbehandelte mCRPC-Patienten. Diese Kombination wurde im Dezember 2022 für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, zugelassen (3) und am 06. Juli 2023 vom G-BA bewertet. Diese Kombination erhielt vom G-BA einen Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für unvorbehandelte mCRPC-Patienten mit einer BRCA-Mutation (4).

Die Kombination aus dem Poly(Adenosine diphosphate ribose [ADP]-Ribose)-Polymerasen-Inhibitor (PARPi) Niraparib mit der NHT Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) ist bereits seit April 2023 für mCRPC-Patienten mit einer BRCA 1/2-Mutation, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, zugelassen (5). Seit dem 15. November 2023 ist diese Kombination auch in Deutschland erhältlich und kommt aus Sicht der PFIZER PHARMA GmbH, auch aufgrund der bisherigen Studienergebnisse, mit einem Vorteil für den Endpunkt radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) (Hazard Ratio [HR] 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,53 [0,36; 0,79], p = 0,001), als geeignete zVT für mCRPC-Patienten mit einer BRCA 1/2-Mutation in Frage (6, 7).

Das zugelassene AWG von Talazoparib umfasst sowohl unvorbehandelte als auch vorbehandelte mCRPC-Patienten, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. Die PFIZER PHARMA GmbH folgt der vom G-BA vergebenen zVT und wählt für die Darstellung des Zusatznutzens für unvorbehandelte mCRPC-Patienten Enzalutamid als Vergleichstherapie. Für vorbehandelte mCRPC-Patienten wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie als zVT vergeben. Die PFIZER PHARMA GmbH folgt dieser Einschätzung, da für diese Patienten die verfügbaren Therapieoptionen weitgehend erschöpft sind. Daher ist nicht jede Therapie gleichermaßen zweckmäßig, und es ist wichtig individuelle Faktoren zu berücksichtigen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige

Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1.2 beruhen auf der Fachinformation von Talazoparib (Stand: Januar 2024) (1), der Niederschrift zum Beratungsgespräch, die vom G-BA zur Verfügung gestellt wurde (2), dem Beschluss zur Nutzenbewertung der Kombination aus Olaparib und Abirateron (mit Prednison/ Prednisolon) (4) sowie der Zulassungsstudie und der Fachinformation zur Kombination aus Niraparib und Abirateron (mit Prednison/ Prednisolon) (6, 7).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation: Talzenna[®]. Stand: Januar 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-029 Talazoparib zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. 2023.
3. AstraZeneca AB. Fachinformation: Lynparza[®] 100 mg Filmtabletten Lynparza[®] 150 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Abirateron und/oder Prednison). 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/917/>. [Zugriff am: 30.01.2023]
5. European Medicines Agency (EMA). Akeega. 2023. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/akeega>. [Zugriff am: 21.11.2023]
6. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, Efsthathiou E, Attard G, Olmos D, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2023;41(18):3339-51.
7. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation: Akeega[®] 100 mg/500 mg Filmtabletten. Stand: April 2023.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Allgemeiner Überblick und Risikofaktoren

Das Prostatakarzinom (Prostatadysplasie, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10] bösartige Neubildungen der Prostata [C61]) ist eine von der Prostata ausgehende bösartige Tumorerkrankung (1) und in Deutschland mit 24,6 % die häufigste Krebserkrankung sowie die zweithäufigste Todesursache durch Krebs bei Männern (2). Das mittlere Erkrankungsalter lag 2018 bei 71 Jahren (2). Im Jahr 2018 erkrankten in Deutschland rund 65.200 Männer an einem Prostatakarzinom und 14.963 verstarben an der Erkrankung (2). Das Prostatakarzinom wird am häufigsten in den frühen Krankheitsstadien I (35 %) und II (30 %) erkannt (2) und schreitet in der Regel nur langsam fort. Meist treten Symptome erst in späten Stadien der Erkrankung auf. Zum einen bedingt durch eine Größenzunahme des Tumors, zum anderen durch die Bildung von Metastasen in Knochen oder Lymphknoten (3). Die Prognose des Prostatakarzinoms ist in den Stadien I, II und III, deren 5-Jahres-Überlebensraten bei ca. 100 % liegen, noch sehr gut. Im metastasierten Stadium (IV) jedoch sinkt diese auf nur 57 % (2). In einer retrospektiven Studie aus den USA konnte gezeigt werden, dass fast 60 % der Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnose versterben. Insgesamt verstarben 80 % der Patienten, die von einem metastasierten Prostatakarzinom betroffen waren, an ihrer Erkrankung (4).

Für die Entstehung des Prostatakarzinoms gibt es unterschiedliche Risikofaktoren. Einer der wichtigsten Faktoren bei der Entstehung eines Prostatakarzinoms ist das Alter: vor dem 50. Lebensjahr ist eine Erkrankung selten. Bei einem 35-jährigen Mann beträgt das Risiko in den nächsten 10 Jahren zu erkranken unter 0,1 %, bei einem 55-jährigen Mann 2,3 % und bei einem 65-jährigen Mann bereits 5,6 % (2). Neben dem Alter spielt eine genetische Prädisposition eine Rolle bei der Entstehung (2). Bei Männern mit einem Verwandten ersten Grades der an einem Prostatakarzinom erkrankt ist, ist das Risiko ebenfalls zu erkranken etwa 2-mal höher als bei Männern aus der Allgemeinbevölkerung (5). Zudem können genetische Mutationen eine Erkrankung begünstigen (6) bzw. den Verlauf ungünstig beeinflussen (6, 7). Solche Mutationen konnten bei 11,8 % der Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom festgestellt werden, unter anderem in den Genen BRCA 1/2, RAD51, CHEK2 oder auch PALB2 (7). Mutationen in den an der Reparatur von Doppelstrangbrüchen

beteiligten Genen wie z. B. BRCA1, BRCA2 oder RAD51D können dazu führen, dass Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Doppelstrangbrüche nicht mehr über den DNA-Reparaturweg der homologen Rekombination repariert werden können (8). Folglich entsteht eine sogenannte homologe Rekombinationsdefizienz (8). Bei bis zu einem Drittel der mCRPC-Patienten weisen Krebszellen Defekte in den DNA-Reparaturmechanismen auf (9, 10).

Das Prostatakarzinom geht aus entarteten Zellen der Vorsteherdrüse (Prostata) hervor, die sich unkontrolliert, meist jedoch langsam, vermehren. Das Wachstum des Tumors wird durch Androgene, wie Testosteron, gefördert. Testosteron ist das wichtigste männliche Geschlechtshormon, welches vorwiegend in den Hoden und zu etwa 5-10 % in der Nebennierenrinde gebildet wird (11). Die Bildung von Testosteron in Zellen des Hodens wird vom Hypothalamus durch die Ausschüttung des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) (veraltet Luteinisierungshormon-Releasing-Hormon [LHRH]) initiiert, welches wiederum die Sekretion von Keimdrüsen-stimulierenden Gonadotropinen aus der Hypophyse bewirkt. Das freigesetzte Testosteron beeinflusst sowohl das Wachstum der Prostata als auch das Wachstum von Prostatakarzinomzellen. Aus diesem Grund spielt es im Rahmen der Behandlung eine bedeutende Rolle. Im Falle eines Prostatakarzinoms wird durch eine konventionelle ADT gezielt die Bildung von Testosteron und somit ein weiteres Wachstum des Prostatakarzinoms gehemmt (12). Um die Produktion von Testosteron zu hemmen, kann entweder eine chirurgische (Orchiektomie) oder chemische Kastration vorgenommen werden. Sogenannte GnRH-Analoga (GnRH-Analoga: GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten) bewirken durch eine Herabregulation der in der Hypophyse lokalisierten GnRH-Rezeptoren eine drastische Reduktion der Gonadotropinsekretion. Folglich kommt es zu einer gonadalen Suppression und entsprechend zu einer reduzierten Produktion des männlichen Geschlechtshormons Testosteron (13). Diese konventionellen ADT führen über den Entzug des männlichen Geschlechtshormons Testosteron zum programmierten Zelltod (Apoptose) der Prostatakrebszellen (11).

Screening und Diagnostik

Das Prostatakarzinom geht im Frühstadium nur selten mit Symptomen einher und bleibt daher häufig unbemerkt. Aus diesem Grund wurde in Deutschland ein gesetzlich verankertes Früherkennungsprogramm für das Prostatakarzinom etabliert. Männer ab 45 Jahren können sich einmal jährlich im Rahmen der Krebsfrüherkennung untersuchen lassen. Im Rahmen dieser Untersuchung werden Symptome abgefragt, die Prostata sowie Lymphknoten abgetastet und die äußeren Geschlechtsorgane untersucht (14). Laut S3-Leitlinie soll eine Beratung zu möglichen Vor- und Nachteilen einer Früherkennungsuntersuchung wie z. B. Überdiagnosen, Aussagekraft der Testergebnisse und weitere erforderliche Maßnahmen stattfinden (14). Zudem soll Patienten eine Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigen (PSA)-Wertes angeboten werden (14), welches aufgrund von zahlreichen falsch-positiven Ergebnissen sowie Überdiagnosen (15) im Rahmen des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms nicht vorgesehen ist (2). In der Regel ist dieser Wert im Blut nur in sehr geringen Mengen nachweisbar. Ist dieser allerdings erhöht, kann dies auf ein Prostatakarzinom hinweisen. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Ursache für den erhöhten PSA-Wert ein Prostatakarzinom ist, steigt je höher der PSA-Wert ist (12). Da dieser Wert allerdings auch bei gutartigen Erkrankungen wie z. B. einer Entzündung der Prostata erhöht sein kann (12), stellt die

Bestimmung des PSA-Wertes lediglich die Indikation zur Biopsie dar (16). Durch die Entnahme von Gewebe im Rahmen einer Biopsie kann die Diagnose eines Prostatakarzinoms gesichert werden (16). Eine solche Biopsie sollte laut S3-Leitlinie empfohlen werden, wenn mindestens einer der folgenden Kriterien erfüllt ist: ein PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml bei erstmaliger Messung (inklusive Berücksichtigung von Einflussfaktoren), ein karzinomverdächtiges Ergebnis bei einer digital-rektalen Untersuchung oder ein auffälliger Anstieg des PSA-Wertes (bei gleichbleibendem Bestimmungsverfahren) (14). Im Rahmen der Primärdiagnostik soll eine digital-rektale Untersuchung erfolgen, wenn der Verdacht auf ein Prostatakarzinom besteht. Außerdem soll eine multiparametrische Magnetresonanztomografie (mpMRT) unter Berücksichtigung des aktuellen Qualitätsstandards erfolgen. Werden im Rahmen der mpMRT-Untersuchung karzinomverdächtige Areale gefunden, sollen diese gezielt biopsiert werden. Weiter sollte neben der mpMRT-gestützten Biopsie eine systematische Biopsie durchgeführt werden. Um ein Tumorrezidiv zu diagnostizieren wird vor allem der Anstieg des PSA-Wertes herangezogen (biochemischer Nachweis) (14).

Bei Patienten deren Tumor eine größere Ausbreitung bzw. einen erhöhten Grad der Entdifferenzierung aufweist, sollten weitere bildgebende Verfahren zum Einsatz kommen, um Metastasen zu identifizieren. Eine Computertomografie (CT) der Beckenorgane sollte vor Wahl der therapeutischen Maßnahme bei Patienten, die einen Gleason-Score von ≥ 8 oder eine T-Kategorie cT3/4 vorweisen, erfolgen. Eine Skelettszintigrafie sollten Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom, einem PSA-Wert > 10 , einen Gleason-Score ≥ 8 , einer T-Kategorie cT3/4 oder Knochenschmerzen erhalten. Bei High-Risk Prostatakarzinomen (Gleason-Score 8-10, T-Kategorie cT3/ cT4 oder PSA ≥ 20 ng/ml) kann außerdem ein Prostata-spezifisches-Membran-Antigen (PSMA)-Positronen-Emissions-Tomografie (PET)/ CT erfolgen. Das PSMA-PET hat eine besonders hohe Genauigkeit für den Nachweis von Metastasen. Zur Stadieneinteilung und Prognoseeinschätzung des Prostatakarzinoms können Nomogramme eingesetzt werden, die extern validiert sein sollen. Diese eignen sich auch zur Indikationsstellung für eine Biopsie, wenn der Verdacht eines Prostatakarzinoms besteht (14).

Klassifikation, Stadieneinteilung und Graduierung

Die anatomische Ausbreitung eines Tumors wird mit Hilfe von internationalen Kriterien, der Tumor Nodus Metastasis (TNM)-Klassifikation, bewertet. Diese Einteilung dient dazu die geeignete Therapie zu wählen und gibt zudem Auskunft über die Prognose (17). Die TNM-Klassifikation gibt unterschiedliche Schweregrade hinsichtlich der Ausdehnung (Größe, Infiltrationstiefe) des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N) und dem Vorliegen von (Fern-)Metastasen (M) an (siehe Tabelle 3-1) (18).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms

T-Stadium		N-Stadium ^a		M-Stadium ^b	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar	M0	Keine Fernmetastasen
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist	N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen	M1	Fernmetastasen
T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in 5 % oder weniger des resezierten Gewebes			M1a	Nichtregionäre(r) Lymphknoten
T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in mehr als 5 % des resezierten Gewebes			M1b	Knochen
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z. B. wegen erhöhtem PSA)			M1c	Andere Lokalisation(en)
T2	Tumor begrenzt auf Prostata ^c				
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger				
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens				
T2c	Tumor in beiden Lappen				
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapself				
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig) eingeschlossen mikroskopisch nachweisbare Infiltration des Blasenhalses				
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)				

T-Stadium		N-Stadium ^a	M-Stadium ^b	
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z. B. Sphincter externus, Rektum, und/ oder Levatormuskel und/ oder ist an Beckenwand fixiert			
Quelle: (18) a: Eine Metastase, die nicht größer als 0,2 cm ist, kann mit pN1mi verschlüsselt werden. b: Wenn Metastasen in mehr als einer Lokalisation nachweisbar sind, soll die höchste Kategorie benutzt werden (pM1c). c: Ein Tumor, der durch Nadelbiopsie in einem oder beiden Lappen gefunden wird, aber weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist, wird als T1c klassifiziert. d: Invasion in den Apex der Prostata oder in die Prostatakapsel (aber nicht darüber hinaus) wird als T2 (nicht T3) klassifiziert. M: Metastasen; N: Lymphknotenbefall; PSA: Prostata-spezifisches Antigen; T: Ausdehnung (Größe, Infiltrationstiefe) des Primärtumors; TNM: Tumor Nodus Metastasis				

Weltweit wird zur Zusammenfassung ebenfalls das System der Union for International Cancer Control (UICC) genutzt (siehe Tabelle 3-2). Die Vorgaben der UICC legen fest, welchem Tumorstadium die jeweils vorliegende Kombination der T-, N- und M-Kategorien entspricht (18). Im vorliegenden AWG befinden sich die Patienten im metastasierten Stadium der Erkrankung (Stadium IV).

Tabelle 3-2: Stadiengruppierung des Prostatakarzinoms nach UICC

Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
I	T1, T2a	N0	M0
II	T2b, T2c	N0	M0
III	T3, T4	N0	M0
IV	jedes T jedes T	N1 jedes N	M0 M1
Quellen: (18, 19) M: Metastasen; N: Lymphknotenbefall; T: Ausdehnung (Größe, Infiltrationstiefe) des Primärtumors; UICC: Union for International Cancer Control			

Der Gleason-Score (gemäß der Internationalen Gesellschaft für Urothologie [ISUP] 2014/ Weltgesundheitsorganisation 2016) ist weltweit als Graduierungssystem für das Prostatakarzinom anerkannt (20) und soll zusätzlich zur Tumorklassifikation angegeben werden (14). Dieses System wurde in den siebziger Jahren durch den Pathologen Donald F. Gleason entwickelt und dient der Differenzierung feingeweblicher Unterscheidungs- und Wachstumsmuster (12). Die Einteilung in den 5 verschiedenen Graduierungsgruppen erfolgt hinsichtlich der Beurteilung der Form und Anordnung der Prostatazellen (20). Dabei wird untersucht, wie sehr sich die Tumorzellen von gesunden Prostatazellen unterscheiden. Je ähnlicher sich diese sind, desto geringer ist die jeweilige Punktzahl. Umgekehrt, je stärker sich die Tumorzellen von gesunden Prostatazellen unterscheiden, desto höher ist die Punktzahl (12).

Daraus lässt sich der Malignitätsgrad des Tumors ableiten. Unterscheiden sich die Tumorzellen stark vom Ausgangsgewebe (hoher Entdifferenzierungsgrad) besteht ein hoher Malignitätsgrad. Ist der Entdifferenzierungsgrad jedoch gering, so ist von einem niedrigen Malignitätsgrad auszugehen (20). Die Punktzahl stellt sich aus den am häufigsten vorliegenden Tumorzellen sowie den am zweithäufigsten vorliegenden Tumorzellen zusammen (12). In Tabelle 3-3 werden die verschiedenen ISUP-Grade bzw. Gleason-Scores beschrieben.

Tabelle 3-3: Gleason-Score zur Graduierung des Prostatakarzinoms

ISUP Grad	Gleason-Score	Gleason-Muster	Definition
1	≤ 6	≤ 3 + 3	Ausschließlich gut ausgebildete und abgegrenzte Drüsen
2	7	3 + 4	Vorwiegend gut ausgebildete Drüsen mit einem geringen Anteil an schlecht ausgebildeten/ fusionierenden/ kribriformen Drüsen
3	7	4 + 3	Vorwiegend schlecht ausgebildete/ fusionierende/ kribriforme Drüsen mit einem geringen Anteil an gut ausgebildeten Drüsen
4	8	4 + 4, 3 + 5, 5 + 3	Ausschließlich schlecht ausgebildete/ fusionierende/ kribriforme Drüsen ausgebildete Drüsen (> 95 %) oder gut ausgebildete Drüsen mit einem geringen Anteil an fehlenden Drüsen oder ausschließlich fehlende Drüsen mit einem geringen Anteil an gut ausgebildeten Drüsen
5	9-10	4 + 5, 5 + 4, 5 + 5	Fehlende Ausbildung der Drüsen (oder mit Nekrose) (> 95 %) mit oder ohne schlecht ausgebildeten/ fusionierenden/ kribriformen Drüsen
Quellen: (20, 21) ISUP: Internationale Gesellschaft für Uropathologie			

Verlauf der Erkrankung, klinisches Bild und Therapieoptionen

Obwohl die Erkrankung mit dem Prostatakarzinom in den meisten Fällen zunächst langsam progredient ist und die Patienten im Frühstadium weitgehend symptomfrei sind (14), treten im fortgeschrittenen Stadium zunehmend belastende Symptome auf wie z. B. Fernmetastasen in den Knochen, die zu Schmerzen führen (12). Der langsam schleichende Verlauf mit spät auftretender Symptomatik führt dazu, dass die Erkrankung oft nicht rechtzeitig erkannt wird (12). Zudem gibt es Verlaufsformen die innerhalb weniger Jahre zum Tod des Patienten führen, wenn der Tumor ein aggressives Wachstum sowie eine schnelle Ausbreitung ausweist (22). In der folgenden Abbildung 3-1 ist der typische Verlauf der Erkrankungen mit den möglichen Therapieoptionen veranschaulicht.

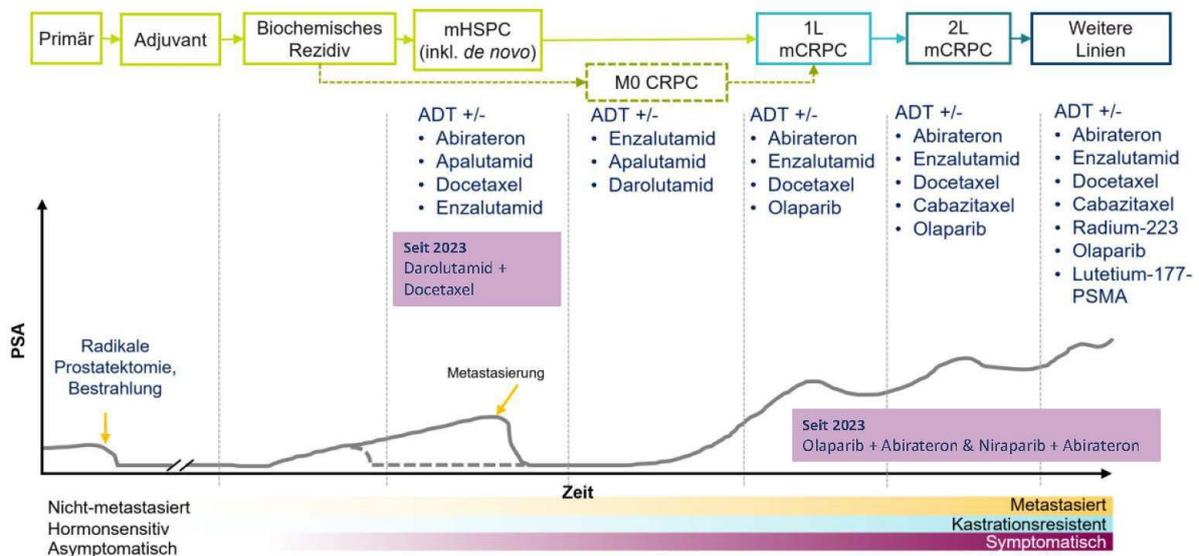


Abbildung 3-1: Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms sowie empfohlene Therapieoptionen modifiziert nach (23-32)

ADT: Androgendeprivationstherapie; CRPC: Kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; M: Metastasen; PSA: Prostata-spezifisches Antigen; PSMA: Prostata-spezifisches-Membran-Antigen

Die Symptome eines Prostatakarzinoms treten, wie bereits erläutert, meist erst in späteren Stadien der Erkrankung auf und ähneln zunächst den Symptomen einer gutartigen Prostatavergrößerung, weshalb den Patienten zu einer Abklärung der Ursache geraten wird (3). Durch eine Größenzunahme des Tumors in der Prostata können Symptome wie z. B. Schmerzen in der Prostata, Blut im Urin (Hämaturie) (12) oder in der Samenflüssigkeit (3), ein vermehrter Harndrang (Polakisurie) oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen (Ischurie) oder der Darmentleerung ausgelöst werden (3). Auch ein schwacher oder unterbrochener Harnfluss sowie ein verminderter Samenerguss können auf ein Prostatakarzinom hindeuten (3). Im metastasierten Stadium stehen durch (Knochen-)Metastasen verursachte Symptome im Vordergrund. Diese führen oft zu Schmerzen, Hyperkalzämie, pathologischen Frakturen sowie Rückenmarkskompression bei Wirbelkörperfrakturen (14).

Nicht-metastasiertes Prostatakarzinom

Der Goldstandard für die Therapie des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms stellt die kurative radikale Prostatektomie dar. Weitere alternative kurative Therapieoptionen umfassen die perkutane Bestrahlung, die Brachytherapie und die Lymphadenektomie. Bei einer perkutanen Therapie (primäre kombinierte perkutane Bestrahlung plus low dose rate [LDR]/ high dose rate [HDR]-Brachytherapie-Boost) sowie einer Brachytherapie sollte die Behandlung mit einer ADT kombiniert werden (14). In diesen Stadien kann im Einzelfall der Therapieansatz der aktiven Beobachtung gewählt werden. Dies gilt insbesondere, wenn der Patient eine Lebenserwartung von < 10 Jahren oder Komorbiditäten aufweist (14). Auf

Patientenentscheidung kann in Absprache mit dem behandelnden Arzt auch ein palliativer Ansatz in Form einer hormonablativen Therapie gewählt werden (14). Bei der nicht-kurativ intendierten Therapie kommen folgende Therapieoptionen zur Symptomprävention sowie -linderung in Frage: Watchful Waiting, Androgendeprivation, medikamentöse und operative Therapien sowie Bestrahlung (14).

Tumorrezidiv

Steigt der PSA-Wert nach einer radikalen Prostatektomie oder einer Strahlentherapie wieder an, kann dies durch ein Lokalrezidiv oder Metastasen bedingt sein. Mögliche Therapieoptionen eines PSA-Rezidivs sind, je nach Vorbehandlung und Progressionsrisiko bzw. prognostischen Kriterien, die aktive Beobachtung, eine perkutane Salvage-Strahlentherapie (SRT), ggf. mit zusätzlicher Therapie mit Bicalutamid oder einer ADT, Salvageprostatektomie oder einem hochintensiven fokussierten Ultraschall (HIFU) (14).

Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Ein hormonsensitives Prostatakarzinom (mit oder ohne Metastasen) kann sich trotz suffizienter ADT zu einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom entwickeln. Dieses wird wie folgt definiert (14): Eine Therapie mit einem GnRH-Agonisten, einem GnRH-Antagonisten oder Zustand nach bilateraler Orchiektomie und

- PSA-Anstieg in drei aufeinanderfolgenden Analysen in mindestens einwöchigem Abstand und
- PSA-Wert > 2 ng/ml oder
- des radiologischen Progresses (nach Definition der Prostate Cancer Working Group) und
- Testosteronspiegel < 50 ng/dl.

Ein Fortschreiten trotz ADT wird u. a. darauf zurückgeführt, dass der Androgenrezeptor (AR)-Signalweg reaktiviert wird. Eine Reaktivierung des AR-Signalwegs trotz Kastration kann durch verschiedene Mechanismen hervorgerufen werden (u. a. AR-Deregulation, posttranslationale AR-Modifikationen oder eine AR-Mutation) (33). Patienten in diesem Stadium befinden sich in einer palliativen Therapiesituation ohne Aussicht auf Heilung (14) und trotz neuer Therapiemöglichkeiten schreitet die Erkrankung weiter fort (34). In diesem Stadium soll Patienten mit einem hohen Risiko für eine Metastasierung eine Therapie mit Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid unter Weiterführung einer ADT angeboten werden (14). Im Gegensatz zur ADT, die über den Entzug des männlichen Geschlechtshormons Testosteron zum programmierten Zelltod (Apoptose) der Prostatakrebszellen führt (11), setzen NHT am AR-Signalweg an und blockieren ihn an mehreren Stellen (32).

Metastasiertes Prostatakarzinom

Im späteren Verlauf der Erkrankung kann es zu einer Ausbreitung des Tumors im umliegenden Gewebe sowie zur Bildung von Metastasen kommen. Im metastasierten Stadium ist die

Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensdauer von 57 % (Stadium IV) ungünstig (2). Knochenmetastasen in der Wirbelsäule, den Rippen- sowie Beckenknochen sind in diesem Stadium am häufigsten. Zudem können viszerale Metastasen in der Leber und Lunge auftreten (3). Die Lokalisation der Metastasen kann einen Einfluss auf die Überlebensdauer haben. Metastasen in Lunge und Leber sind im Vergleich zu Knochenmetastasen mit einer kürzeren medianen Überlebensdauer assoziiert. Laut einer Meta-Analyse von 9 Studien mit Docetaxel-behandelten mCRPC-Patienten betrug die mediane Überlebenszeit mit Lebermetastasen 13,5 Monate, mit Lungenmetastasen 19,4 Monate und mit Knochenmetastasen 21,3 Monate (35). Das Vorliegen von Knochenmetastasen führt oft zu Schmerzen, Hyperkalzämie, pathologischen Frakturen sowie Rückenmarkskompression bei Wirbelkörperfrakturen (14). In diesem Stadium ist eine Heilung nicht mehr möglich und Patienten sollen über den palliativen Charakter der Therapie aufgeklärt werden (14). Ziele der palliativen Behandlung ist die Lebenszeitverlängerung, die Verbesserung sowie der Erhalt der Lebensqualität, die Symptomlinderung sowie die Ermöglichung eines Sterbens in Würde (36). Patienten ist in diesem Stadium zudem auch eine effektive Behandlung wichtig, die die Notwendigkeit einer Chemotherapie hinausgezögert (37). Bei der Behandlung wird zwischen dem metastasierten hormonsensitiven und kastrationsresistenten Prostatakarzinom unterschieden.

Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)

Ein mHSPC liegt vor, wenn sich Metastasen gebildet haben, der Tumor jedoch noch auf eine ADT anspricht. Patienten, die sich in einem guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] 0-1) befinden, sollte eine ADT in Kombination mit einer NHT (Apalutamid oder Enzalutamid oder Abirateron [mit Prednison oder Prednisolon]) oder einer Chemotherapie mit Docetaxel (als Monotherapie oder in Kombination mit Darolutamid) angeboten werden. Diese Therapieempfehlung basiert auf einer Überlegenheit der Kombinationstherapien im Vergleich zu einer alleinigen ADT (14). Allerdings kann auch eine alleinige ADT zu einer relativ langen Überlebenszeit führen, weshalb bei der Wahl der Therapie Faktoren wie Patientenpräferenzen, Nebenwirkungen sowie Komorbiditäten berücksichtigt werden sollen. Ist z. B. die Lebenserwartung des Patienten mutmaßlich eingeschränkt, muss keine Kombinationstherapie verabreicht werden (14).

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

Die Patienten im AWG von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid befinden sich im Stadium IV, dem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Charakteristisch weisen die Patienten in diesem Stadium sowohl eine Kastrationsresistenz als auch Fernmetastasen auf.

Trotz Testosteronwerten auf Kastrationsniveau kommt es im Zeitverlauf häufig zu einem Fortschreiten der Erkrankung, welches sich im erneuten Wachstum des Tumors äußert (34, 38). Zwar sprechen Patienten mit mHSPC zunächst noch auf eine ADT an, allerdings entwickeln Patienten trotz ADT häufig eine Kastrationsresistenz (39). Dies kann durch verschiedene Mechanismen bedingt sein, die zu einer Reaktivierung des AR-Signalwegs führen (33). Durch das weitere Fortschreiten der Erkrankung trotz ADT wird die Hinzunahme anderer Therapieoptionen empfohlen, wie z. B. NHT oder eine Chemotherapie (14). Patienten können

von einem mHSPC zu einem mCRPC übergehen, allerdings auch von einem nicht-metastasierten CRPC zu einem mCRPC (siehe Abbildung 3-1) (39). Die Prognose ist im mCRPC-Stadium am schlechtesten mit einer medianen Überlebensdauer von weniger als 4 Jahren (40-43).

Empfehlung der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) für Deutschland

Im Rahmen der Therapieentscheidung sollen die nachstehenden genannten Faktoren berücksichtigt werden: Symptomatik, Nebenwirkungen der Therapieoptionen, Patientenpräferenz, Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität, Progressionsdynamik sowie Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast (14). Zudem sollen Patienten darüber aufgeklärt werden, dass eine Heilung nicht möglich ist und verschiedene Therapieoptionen existieren. Eine interdisziplinäre Beratung und Festlegung über das therapeutische Vorgehen sollte bei einer fortgeschrittenen symptomatischen Erkrankung unter medikamentöser Kastration erfolgen (14). Bei Patienten, die eine Kastrationstherapie erhalten und deren Erkrankung progredient ist, soll eine Kontrolle des Serumtestosteronspiegels erfolgen. Folgende Therapieziele sind in diesem Stadium relevant: die Verlängerung der Lebenszeit, die Linderung von Symptomen, die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität sowie die Vermeidung von Komplikationen. Dabei sollten die Resultate der Therapie kritisch gegen die Nebenwirkungen der Therapie abgewogen werden (14). Per Definition handelt es sich um ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom, wenn bereits eine bilaterale Orchiektomie durchgeführt wurde beziehungsweise der Patient eine ADT-Therapie mit einem GnRH-Agonisten oder einem GnRH-Antagonisten erhält (14). Entsprechend wird die Therapie mit einem GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten weiter fortgeführt.

In der Erstlinie sollen asymptomatische oder gering symptomatische mCRPC-Patienten eine Therapie mit Enzalutamid oder Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) erhalten. Aufgrund der höheren Rate an schweren Nebenwirkungen wird für Docetaxel lediglich eine „kann“ Empfehlung ausgesprochen (14). In der Studie COU-AA-302, bei der Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) mit einem Placebo verglichen wurde, konnte eine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens gezeigt werden (34,7 vs. 30,3 Monate, HR: 0,81, 95 %- KI: [0,70; 0,93], $p = 0,003$) (44). Für Enzalutamid zeigte sich im Vergleich zu Placebo in der Zulassungsstudie PREVAIL ebenfalls eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens (35,3 vs. 31,3 Monate, HR: 0,77, 95 %-KI: [0,67; 0,87], $p < 0,001$) (45). Für mCRPC-Patienten mit fortschreitender Erkrankung und symptomatischem Verlauf sowie gutem Allgemeinzustand sollen folgende Therapien angeboten werden: Abirateron oder Enzalutamid. In der Zulassungsstudie für Abirateron sowie Enzalutamid wurden die Therapien nur bei gering symptomatischen Patienten untersucht. Darüber sollen die Patienten informiert werden (14). Symptomatischen mCRPC-Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2 , Karnofsky-Index < 70) sollen die Möglichkeit einer symptombezogenen Therapie erhalten. Zusätzlich können Abirateron, Enzalutamid oder Steroide empfohlen werden. Sollte der reduzierte Allgemeinzustand auf die Krebserkrankung zurückzuführen sein, kann auch eine Chemotherapie eine Therapieoption darstellen (14).

In der Zweitlinie sollten mCRPC-Patienten, die bereits eine NHT erhalten haben und einen Progress erlitten haben, ein Angebot zum Wechsel der Therapie erhalten. Zudem sollen sie auf eine BRCA 1/2-Mutation getestet werden. Bei Nachweis einer solchen Mutation wird eine Therapie mit dem PARPi Olaparib empfohlen (14). Nach Therapie mit Docetaxel, sollen bei gutem Allgemeinzustand folgende Therapieoptionen vorgeschlagen werden: Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon), Cabazitaxel oder Enzalutamid. Bei Bedarf können diese Therapieoptionen mit symptombezogener und supportiver Therapie kombiniert werden (14). Nach Vorbehandlung mit einer AR-gerichteten Therapie, kann Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung sowie gutem Allgemeinzustand eine Sequenztherapie mit Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon), Cabazitaxel oder Enzalutamid als Therapieoption vorgeschlagen werden (14). Nach Ausschöpfen dieser Therapieoptionen kann den Patienten ein Therapieversuch mit Lutetium-177-PSMA (auf Basis der Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz) angeraten werden (14). Für Patienten, die bereits zwei systemische Therapien in diesem Stadium erhalten haben, die für andere in diesem Stadium verfügbare systemische Therapien nicht geeignet sind und die zudem symptomatische ossäre Metastasen (ohne bekannte viszerale Metastasen) sowie einen guten Allgemeinzustand vorweisen, kann Radium-223 eine geeignete Therapieoption darstellen. Diese soll nicht mit Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) kombiniert werden (14). Mit Docetaxel vorbehandelte Patienten die einen Progress erleiden und einen reduzierten Allgemeinzustand (ECOG \geq 2) vorweisen, kann neben einer symptombezogenen Therapie eine der folgenden Therapieoptionen in Frage kommen: Abirateron (mit Prednison/ Prednisolon), Chemotherapie (bei einem durch das metastasierte Stadium bedingten reduzierten Allgemeinzustand), Enzalutamid und Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison) (14).

Seit der Zulassung von Olaparib in Kombination mit Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) (31) und von Niraparib in Kombination mit Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon; für Patienten mit BRCA 1/2-Mutation) (23, 46) wurde die S3-Leitlinie zur Behandlung des Prostatakarzinoms noch nicht aktualisiert, sodass deren mögliche Empfehlung noch nicht enthalten ist.

Empfehlung der European Association of Urology (EAU) für Europa

Laut Leitlinie der EAU hängt die Wahl der Therapie unter anderem von der Vortherapie ab. Weiter sollen die Symptome, der Performance-Status, die Komorbiditäten, die Lokalisation und das Ausmaß der Erkrankung, das genomische Profil sowie die Patientenpräferenz berücksichtigt werden (47). Patienten, die zuvor keine Chemotherapie erhalten haben und sich für eine zytotoxische Therapie eignen, wird eine Behandlung mit Docetaxel empfohlen (47). Patienten, die zuvor eine oder zwei Chemotherapien erhalten haben, soll Abirateron oder Enzalutamid angeboten werden. Patienten, die wiederum zuvor eine Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid erhalten haben, soll eine Empfehlung für eine Chemotherapie ausgesprochen werden. Erhielten Patienten zuvor bereits eine Therapie mit Docetaxel, so soll Cabazitaxel als Therapieoption in Frage kommen (47). Cabazitaxel soll ebenso bei einer Vorbehandlung mit Docetaxel und einem Progress während einer 12-monatigen Therapie mit Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) oder Enzalutamid empfohlen werden. Patienten soll bei Progress nach einer Vorbehandlung mit Docetaxel eine der folgenden Therapieoptionen vorgeschlagen

werden: Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon), Cabazitaxel, Enzalutamid, Radium-223 und Olaparib (bei homologer Rekombinationsreparatur [HRR]-Mutation). Vorbehandelte Patienten sollen mit einem PARPi behandelt werden, wenn sie eine relevante Mutation im DNA-Reparatursystem vorweisen. Vorbehandelte Patienten, die durch Metastasen bedingte Läsionen und eine hohe PSMA-Expression (PSMA-PET/ CT-Scan) vorweisen, soll Lutetium-177-PSMA angeboten werden (47).

Empfehlung der European Society for Medical Oncology (ESMO) für Europa

Die Leitlinie der ESMO empfiehlt für asymptomatische oder mild symptomatische mCRPC-Patienten, die zuvor keine Chemotherapie erhalten haben, eine Behandlung mit Abirateron oder Enzalutamid (48). Patienten mit einem mCRPC wird eine Behandlung mit Docetaxel empfohlen. Eine Therapie mit Bisphosphonat oder Denosumab wird bei einem Risiko für klinisch signifikante skelettbezogene Ereignisse durch das Vorhandensein von Knochenmetastasen empfohlen (48). Für symptomatische mCRPC-Patienten, die hauptsächlich Knochenmetastasen aufweisen (ohne viszerale Metastasen), wird eine Therapie mit Radium-223 angeraten. Zudem sollte Abirateron und Prednisolon nicht zusammen mit Radium-223 gegeben werden. Es wird nicht empfohlen zwei NHT nacheinander zu verabreichen: z. B. Abirateron gefolgt von Enzalutamid oder umgekehrt (48). Patienten, die mit Docetaxel vorbehandelt sind, sollen Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon), Enzalutamid oder Cabazitaxel erhalten (48). Nach Vorbehandlung mit NHT sollte eine Behandlung mit Olaparib in Erwägung gezogen werden, wenn Patienten eine BRCA 1/2-Mutation aufweisen. NHT-vorbehandelte Patienten, deren Gesundheitszustand es zulässt, sollten eine Therapie mit Lutetium-177-PSMA oder Cabazitaxel erhalten (49).

Zusammenfassung der aktuellen Therapieempfehlungen für mCRPC-Patienten

Die Behandlung des mCRPC mit einer NHT hat sich in den oben genannten Leitlinien etabliert. So werden die NHT Enzalutamid und Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) in allen drei o. g. Leitlinien für asymptomatische und mild symptomatische Patienten sowie für mit Docetaxel-vorbehandelten Patienten empfohlen (14, 48, 50).

Sowohl bei asymptomatischen und mild symptomatischen als auch bei symptomatischen Patienten werden in allen drei Leitlinien Chemotherapeutika als Behandlungsoption benannt. Dabei soll zuerst eine Chemotherapie mit Docetaxel zum Einsatz kommen und bei Progress nach einer Docetaxel- oder NHT-Behandlung eine Chemotherapie mit Cabazitaxel (14, 48, 50).

Mit den NHT Enzalutamid oder Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) vorbehandelte Patienten wird eine Chemotherapie in der EAU-Leitlinie empfohlen (50). Ähnlich wird auch in der ESMO-Leitlinie den mit NHT vorbehandelten Patienten eine Chemotherapie angeraten. Weisen diese Patienten eine BRCA 1/2-Mutation vor, so wird eine Therapie mit Olaparib empfohlen (48, 49). Auch in der S3-Leitlinie wird bei einem Progress nach einer Behandlung mit einer NHT eine Therapie mit Olaparib empfohlen, wenn die Patienten eine BRCA-Mutation vorweisen (14). Eine Therapie mit Olaparib wird auch in der EAU-Leitlinie als mögliche Therapieoption für mit Docetaxel vorbehandelte Patienten, bei denen eine Mutation im DNA-Reparatursystem nachgewiesen wurde, benannt. Diese Patienten können zudem mit

Radium-223 behandelt werden (50). Radium-223 wird auch in der S3-Leitlinie für Patienten, die bereits zwei systemische Therapien erhalten haben, nicht geeignet sind für andere Therapieoptionen, ossäre Metastasen (ohne viszerale Metastasen) sowie einen guten Allgemeinzustand vorweisen, als Therapieoption benannt (14). Diese Behandlungsoption wird in der ESMO-Leitlinie für symptomatische mCRPC-Patienten, die hauptsächlich Knochenmetastasen aufweisen (ohne viszerale Metastasen), angeraten (48) sowie für Patienten, die mit einer NHT vorbehandelt sind und deren Gesundheitszustand es zulässt (49).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Das AWG im vorliegenden Dossier zu Talzenna[®] ist die Behandlung erwachsener Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, mit der Kombination aus Talazoparib und Enzalutamid unter Beibehaltung einer ADT. Eine kurative Behandlung ist in diesem Stadium nicht verfügbar (14). Ziele einer effektiven Behandlung des mCRPC umfassen die Lebensdauer zu verlängern, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen, die Symptome zu lindern sowie die Lebensqualität zu erhalten und zu verbessern (14, 36).

Therapeutischer Bedarf im vorliegenden AWG

Die Prognose ist im Stadium des mCRPC mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 57 % ungünstig (2). Eine retrospektive Studie aus den USA zeigt, dass fast 60 % der Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnose versterben (4). Die mediane Überlebensdauer von Patienten beträgt weniger als 4 Jahre, auch wenn Beobachtungsstudien eine Verbesserung der Überlebensdauer nach Einführung von neuen systemischen Therapien (z. B. NHT) berichten (40-43, 51). Eine retrospektive Registerstudie, die auf Krankenhausdaten basiert, zeigt, dass sich seit Verfügbarkeit neuer systemischer Therapien die Überlebenszeit verbessert hat (40). Diese Studie untersuchte, wie sich mCRPC-Patienten hinsichtlich der Überlebenszeit unterschieden, je nachdem in welchem Zeitraum sie behandelt wurden. Im Vergleich zu mCRPC-Patienten, die vor Einführung neuer Therapieoptionen behandelt wurden, wurde bei mCRPC-Patienten, die nach der Einführung neuer Therapieoptionen behandelt wurden, eine signifikante Verlängerung der Überlebensdauer um 7,2 Monate beobachtet (40). Insgesamt hat sich die Behandlungssituation von mCRPC-Patienten mit Einführung neuer systemischer Therapien, wie NHT, verbessert, da sie zu einer längeren Lebenserwartung beitragen (40-43, 51). Dennoch besteht weiterhin der dringende Bedarf nach zusätzlichen Therapieansätzen, die das Überleben von mCRPC-Patienten verbessern.

Neben der Verlängerung der Überlebenszeit sind die Linderung von Symptomen und die Verbesserung sowie Aufrechterhaltung der Lebensqualität zentrale Ziele bei der Behandlung von mCRPC-Patienten (14). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist bei diesen Patienten erwiesenermaßen oft stark beeinträchtigt (52). Vor allem das Auftreten von symptomatischen skelettalen Ereignissen (SSE) sowie Knochenmetastasen korreliert mit einer reduzierten Lebensqualität sowie starken Schmerzen (53). Patienten mit SSE hatten schlechtere Schmerzwerte, eine höhere Schmerzintensität sowie schlechtere Werte auf der Lebensqualitätsskala des Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P) Fragebogens in Bezug auf das funktionelle Wohlbefinden im Vergleich zu mCRPC-Patienten ohne SSE (53). In weiteren Studien wurde gezeigt, dass unter verschiedenen SSE die Kompression des Spinalkanals die größte Auswirkung auf die Lebensqualität hatte (54). Darüber hinaus wurde im Rahmen einer explorativen Analyse der PREVAIL-Studie und der AFFIRM-Studie eine Assoziation zwischen der Überlebensdauer und verschiedenen Lebensqualitätsmessungen beobachtet. Eine Steigerung um 10 Punkte im FACT-P-Fragebogen war mit einer 12%igen Reduzierung des Mortalitätsrisikos in der AFFIRM-Studie und einer 10%igen Reduzierung des Mortalitätsrisikos in der PREVAIL-Studie verbunden (55). Diese Beobachtungen unterstreichen die Bedeutung der Lebensqualität als wichtiges Therapieziel. Eine Möglichkeit die Lebensqualität zu verbessern, besteht im Einsatz von NHT. Ein systematischer Literaturreview hat gezeigt, dass eine Therapie mit Enzalutamid oder Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) zu besseren Lebensqualitätswerten im Vergleich zu Placebo (mit Prednison oder Prednisolon) führt (56). Des Weiteren wurde in einer randomisierten Phase-III-Studie nachgewiesen, dass eine Behandlung mit Enzalutamid das Auftreten des ersten SSE signifikant verzögert und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewirkt. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität, gemessen anhand des FACT-P-Fragebogens, war bei den mit Enzalutamid behandelten mCRPC-Patienten um 5,7 Monate länger als bei Patienten, die ein Placebo erhielten (11,3 Monate vs. 5,6 Monate) (57). Demnach können NHT die Verschlechterung der Lebensqualität verzögern. Zudem schätzen Patienten, die mit einer NHT behandelt werden, ihre Lebensqualität etwas besser ein als unter einer Chemotherapie (58, 59). Weitere Therapieoptionen für mCRPC-Patienten, wie in den folgenden Passagen beschrieben, die die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität verzögern, die Schmerzsymptomatik lindern und die Lebenserwartung verlängern, sind dringend erforderlich.

In der Erstlinie wird für asymptomatische oder mild symptomatische mCRPC-Patienten, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, eine Therapie mit einer AR-Signalweg blockierenden NHT empfohlen (14). Gemäß S3-Leitlinie kann das ärztliche Personal für diese Patienten zwischen den zugelassenen Optionen Enzalutamid und Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) wählen (14). Trotz der Verbesserungen, die sich durch die Behandlung mit NHT gezeigt haben, erfahren 30 % bis 40 % der mCRPC-Patienten keinen Nutzen von einer solchen Erstlinientherapie (60). Im Median profitieren mCRPC-Patienten von einer Erstlinientherapie mit einer NHT für 12 bis 18 Monate (60). Jedoch entwickeln die meisten Patienten Resistenzen gegen diese Wirkstoffe, wodurch der Krebs weiter fortschreiten kann (9). Zudem kommen NHT vermehrt in früheren Stadien, wie dem nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (nmCRPC) und dem mHSPC, zum Einsatz (14). Dies

führt nach Fortschreiten der Erkrankung zu einem erhöhten Bedarf an Behandlungsalternativen, die über die Hemmung des AR-Signalwegs hinauswirken. Neuerdings steht die Kombinationstherapie aus dem PARPi Olaparib und der NHT Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) (31) sowie die Kombination aus dem PARPi Niraparib und Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon; für mCRPC-Patienten mit BRCA 1/2-Mutation) (23, 46) zur Verfügung und bietet den mCRPC-Patienten eine alternative Therapiemöglichkeit.

In der Zweitlinie sollte bei der Wahl der Folgetherapie die vorherige Therapie berücksichtigt werden. Insbesondere der vorherige Einsatz von NHT und Docetaxel beeinflussen die Wahl der Folgetherapie (14). Die S3-Leitlinie empfiehlt für NHT-vorbehandelte Patienten einen Wechsel des Wirkprinzips (Empfehlungsgrad B) (14). Im Versorgungsalltag werden die Wirkstoffe Cabazitaxel, Docetaxel, Olaparib (nur bei Vorliegen einer BRCA 1/2-Mutation) sowie die NHT Enzalutamid und Abirateron in unterschiedlichen Reihenfolgen eingesetzt. Es ist jedoch unklar wie die optimale Therapiesequenz aussieht (14, 48, 60). Für Patienten, die zuvor eine NHT erhalten haben und der Verlauf der Erkrankung weiter progredient ist, steht nur noch eine begrenzte Anzahl an Therapien zur Verfügung (14). Aufgrund erwarteter Sicherheitsbedenken lehnen viele Patienten eine Behandlung mit den Taxan-haltigen Chemotherapien Docetaxel oder Cabazitaxel ab. Den Patienten ist zudem eine effektive Behandlung wichtig, die die Notwendigkeit einer Chemotherapie hinausgezögert (37). Patienten, die eine Chemotherapie ablehnen oder für die diese klinisch nicht indiziert ist, erhalten oftmals eine Sequenztherapie aus NHT gefolgt von einer NHT mit einem anderen Wirkstoff (z. B. Abirateron gefolgt von Enzalutamid). Die Gabe von NHT auf NHT zeichnet sich einerseits durch die orale Einnahmemöglichkeit aus und andererseits durch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Chemotherapeutika (60).

Es gibt Hinweise, dass zuerst die Behandlung mit Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) und anschließend ein Wechsel auf Enzalutamid vorteilhaft sein kann. Eine randomisierte Phase-II-Studie zeigt, dass eine Therapiesequenz aus Abirateron gefolgt von Enzalutamid bei mCRPC-Patienten zu einem größeren klinischen Nutzen führt als die Therapiesequenz aus Enzalutamid gefolgt von Abirateron (61). Aus Netzwerkmetaanalysen (62-64) und Kohortenstudien (65) gibt es zudem Hinweise, dass Enzalutamid für Chemotherapie-naive mCRPC-Patienten in Hinblick auf die Ergebnisse bei den Wirksamkeitsendpunkten, z. B. rPFS, Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) überlegen sein könnte. Die Daten zeigen auch, dass es noch Potenzial für weitere Therapieansätze gibt, die das Überleben und die Lebensqualität von mCRPC-Patienten verbessern. Aufgrund der eingeschränkten Anzahl an möglichen Therapien nach einer Vorbehandlung in Verbindung mit einer möglichen Kreuzresistenz zwischen NHT (14) sind neben den NHT neue Therapieansätze nötig, um den therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet ausreichend zu decken. Dies ist umso bedeutsamer in Hinblick darauf, dass die Anzahl an mCRPC-Patienten, die zuvor noch keine NHT erhalten haben, in Zukunft weiter abnehmen wird (14). Ein hochwirksamer Therapieansatz ist die Kombination aus dem PARPi Talazoparib und der NHT Enzalutamid.

Die Kombination aus dem PARPi Talazoparib mit der etablierten NHT Enzalutamid stellt einen neuen Therapieansatz dar. Durch diese Kombination wird der bereits etablierten NHT ein neuer

Wirkmechanismus hinzugefügt, was zu einer Intensivierung der Behandlung im Vergleich zur alleinigen Anwendung einer NHT führt. Diese Intensivierung führt zu einer deutlichen Verbesserung der Behandlung von mCRPC-Patienten, unabhängig ihres Mutationsstatus. Die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination aus PARPi und NHT wurde bereits für Olaparib in Kombination mit Abirateron gezeigt. Diese Kombination ist unabhängig einer HRR-Defizienz für mCRPC-Patienten zugelassen ist, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist (31). Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass die Kombination von PARPi Niraparib mit der NHT Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) zu einer Verlängerung des rPFS bei mCRPC-Patienten mit einer HRR-Defizienz (BRCA 1/2-Mutation) führte (66). Die in diesem AWG relevante Kombination aus Talazoparib und Enzalutamid zeichnet sich 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 zu einem früheren Zeitpunkt bereits mit der NHT Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) behandelt wurden, von Vorteil, da sie nicht nur einen Wirkstoff mit neuem Wirkmechanismus hinzubekommen, sondern auch die NHT wechseln können.

In der Studie TALAPRO-2, in der Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid unter Beibehaltung einer ADT bei unvorbehandelten mCRPC-Patienten untersucht wurde, konnten statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile in verschiedenen Endpunkten zur Wirksamkeit gegenüber einer Therapie mit Enzalutamid gezeigt werden (siehe Modul 4):

- Patienten der Kohorte 1 (**All-Comers, Patienten mit und ohne HRR-Defizienz**) zeigen 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]). Die finale Analyse des Gesamtüberlebens der Studie TALAPRO-2 liegt noch nicht vor, da die erforderlichen Ereignisse für den Datenschnitt zum Gesamtüberleben noch nicht erreicht sind.
- Für Patienten der Kohorte 1 (**Patienten ohne HRR-Defizienz**) ergeben sich Vorteile für die Endpunkte PFS und Objektive Ansprechrates.
- Für Patienten der Kohorte 2 (**Patienten mit HRR-Defizienz**) werden 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 den Symptomskalen Dyspnoe, Appetitlosigkeit und Verstopfung (EORTC QLQ-C30), der Symptome des Harntraktes und Darmsymptome (EORTC QLQ-PR25 [Prostatakarzinom-spezifisches Modul]) sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Funktionsskalen zur kognitiven Funktion (EORTC QLQ-C30) beobachtet.

Demnach konnte die Kombinationsbehandlung mit Talazoparib und Enzalutamid bei mCRPC-Patienten unabhängig vom Mutationsstatus das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen,

die Symptomatik lindern und die Lebensqualität erhalten. Bei Patienten mit HRR-Defizienz zeigten sich die Vorteile noch deutlicher. Zusätzlich sank in dieser Patientengruppe das Risiko in einem Zeitraum zu versterben um 33 % und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte sich.

Sowohl Talazoparib als auch Enzalutamid sind als einzelne Wirkstoffe bereits seit Jahren in anderen Indikationen im Einsatz, ihr Risikoprofil bekannt, und auftretende Nebenwirkungen gut behandelbar: Talazoparib wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA 1/2-Mutationen in der Keimbahn mit einem HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom eingesetzt, während Enzalutamid in der Therapie des mHSPC und mCRPC angewendet wird (32, 67). In der Studie TALAPRO-2 wurden keine neuen Sicherheitssignale im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen beobachtet.

Die Kombination aus dem PARPi Talazoparib und der NHT Enzalutamid stellt für mCRPC-Patienten, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, eine weitere hochwirksame Therapiealternative mit einem bekannten und handhabbaren Nebenwirkungsprofil dar. Insbesondere hervorzuheben ist der Überlebensvorteil für mCRPC-Patienten mit einer HRR-Defizienz, die diese Kombinationstherapie erhalten.

Es wird erwartet, dass Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid wesentlich zur Deckung der Versorgungslücke in der genannten Indikation beitragen kann.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Prostatakrebs wird gemäß ICD-10 als C61 codiert (1). Das Prostatakarzinom ist mit rund 70.100 prognostizierten Neuerkrankungen im Jahr 2022 in Deutschland die mit Abstand häufigste Krebserkrankung des Mannes (2). Mit 12 % ist das Prostatakarzinom die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern in Deutschland (2). Für das Jahr 2022 wurden 15.040 Todesfälle prognostiziert (2). Die altersstandardisierte Sterberate nahm zunächst bis 2007 stetig ab und zeigt seitdem einen annähernd stabilen Verlauf (2). Durch den demografischen Wandel wird eine Zunahme der Inzidenz und Prävalenz erwartet (14).

Inzidenz

Im Jahr 2019 betrug die altersstandardisierte Inzidenzrate in Deutschland 103,2 pro 100.000 Personen. Insgesamt gab es 68.579 Neuerkrankungen in der Indikation des Prostatakarzinoms (C61) (68). Die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate stieg zunächst Anfang der 2000er-Jahre an, sank 2011 leicht und zeigte dann im Verlauf der weiteren Jahre einen eher stabilen Verlauf (2). Der Anstieg könnte auf eine erhöhte Nutzung des PSA-Tests sowie einer darauffolgenden Abnahme der Nutzung dieser Früherkennungsmaßnahme zurückzuführen sein. In anderen westlichen Industrienationen konnten ähnliche Trends beobachtet werden (2). Der wichtigste Risikofaktor für ein Prostatakarzinom ist das Alter. Entsprechend war die altersspezifische Neuerkrankungsrate in Deutschland in den Jahren 2017 und 2018 bei Patienten im Alter zwischen 75 und 79 Jahren mit über 700 je 100.000 Einwohner am höchsten (Abbildung 3-2) (2).

Altersspezifische Neuerkrankungsraten, ICD-10 C61, Deutschland 2017–2018
je 100.000

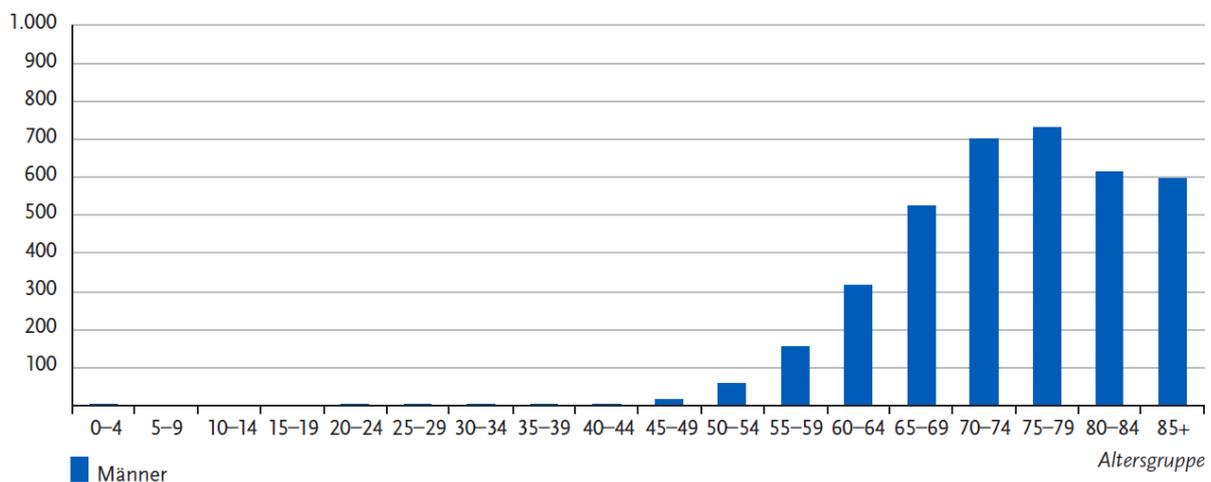


Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten

Quelle: (2)

C61: Bösartige Neubildungen der Prostata; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Im Jahr 2010 konnte mit 32.222 die höchste Anzahl an Neuerkrankungen in der Altersgruppe der 65-74-Jährigen beobachtet werden. Die Inzidenzen sind in der Altersgruppe ab 65 Jahre deutlich höher als bei Männern unter 65 Jahren. Während die Inzidenz in der Altersgruppe der 65-74-Jährigen über die Jahre abnahm, konnte ein Anstieg in der Altersgruppe ab 75 Jahren beobachtet werden (69). In Tabelle 3-4 sind die Inzidenzen für das Prostatakarzinom für die Jahre 2009 bis 2019 nach Altersgruppen aufgeführt (69).

Tabelle 3-4: Inzidenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) nach Altersgruppen

Jahr/Altersgruppe	35-44 Jahre	45-54 Jahre	55-64 Jahre	65-74 Jahre	75+ Jahre
2009	96	2.587	13.322	32.074	20.239
2010	115	2.799	13.635	32.222	20.805
2011	101	2.829	13.849	30.638	21.866
2012	91	2.696	13.493	28.265	21.172
2013	73	2.628	12.352	24.915	20.717
2014	74	2.501	12.073	23.395	21.086
2015	59	2.384	11.749	22.642	22.413
2016	61	2.337	12.069	22.471	23.337
2017	49	2.399	12.834	23.332	24.493
2018	66	2.408	13.261	23.975	25.053
2019	59	2.407	14.422	25.287	26.403

Quelle: (69)
 In den Jahren 2009 bis 2019 war ein Prostatakarzinom bei Patienten unter 35 Jahren mit einer Inzidenz von < 5 sehr selten, daher sind diese Patienten nicht dargestellt.
 C61: Bösartige Neubildungen der Prostata; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Prävalenz

In Tabelle 3-5 sind die vom Robert Koch-Institut (RKI) veröffentlichten Prävalenzen für 5, 10 und 25 Jahre sowie die Überlebensraten für den Zeitraum 2017-2018 dargestellt (2).

Tabelle 3-5: Prävalenz sowie Überlebensraten für den Zeitraum 2017/ 2018

	Prävalenz	
5-Jahre	260.400	
10-Jahre	474.000	
25-Jahre	753.800	
Überlebensraten	5-Jahre (%)	10-Jahre (%)
Absolute Überlebensrate	74 (73-76) ^a	58 (56-60) ^a
Relative Überlebensrate	89 (89-91) ^a	88 (87-91) ^a

Quelle: (2)
 a: Niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer

In Tabelle 3-6 sind die jeweiligen Prävalenzdaten für das Jahr 2019 nach Altersgruppe dargestellt. Je höher das Alter, desto höher waren auch die 10- und 25-Jahres-Prävalenzen mit der höchsten Prävalenz bei Patienten ab einem Alter von 75 Jahren. Das Zentrum für Krebsregisterdaten gibt für das Jahr 2019 eine 10-Jahres-Prävalenz von 473.773 und eine 25-Jahres-Prävalenz von 755.323 für das Prostatakarzinom (C61) an (70).

Tabelle 3-6: Die 10- und 25-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms nach Altersgruppe für das Jahr 2019

Altersgruppe (in Jahren)	10-Jahres-Prävalenz	25-Jahres-Prävalenz
0-44	174	202
45-54	10.443	10.712
55-64	73.831	82.499
65-74	167.715	223.674
75+	221.610	438.236
Gesamt	473.773	755.323
Quelle: (70)		

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Anzahl der Neuerkrankungsfälle mit Prostatakarzinom ist innerhalb der Jahre 2009 bis 2014 zunächst zurück gegangen und daraufhin in den Jahren 2015 bis 2019 wieder angestiegen (Tabelle 3-7) (69, 70). In den beiden Altersgruppen mit der höchsten Inzidenz gab es eine unterschiedliche Entwicklung. Die Anzahl an Neuerkrankungen für Personen im Alter von 65-74 Jahren nahm in den Jahren 2009 bis 2016 zunächst ab und stieg in den Jahren 2017 bis 2019 wieder an, während die Inzidenz bei Personen im Alter von 75+-Jahren in den Jahren 2009 bis 2014 zunächst relativ konstant blieb und zwischen den Jahren 2014 bis 2019 zunahm (Tabelle 3-4) (69). Die 10-Jahres-Prävalenz stieg zunächst in den Jahren 2009 bis 2012 an und nahm daraufhin in den Jahren 2013 bis 2019 kontinuierlich ab (Tabelle 3-7). Die 25-Jahres-Prävalenz wird nur für die vergangenen 6 Jahre berichtet. Dieser Zeitraum ist zu kurz, um längerfristige Prognosen zu treffen (Tabelle 3-7) (69, 70).

Da sich kein eindeutiger Trend erkennen lässt wird von einem konstanten Verlauf ausgegangen. Aufgrund des demografischen Wandels wird in den nächsten Jahren dennoch eine Zunahme der absoluten Inzidenz sowie der Prävalenz erwartet (14). Insbesondere die Anzahl an Personen ab einem Alter von 67 Jahren wird in den nächsten Jahren stark ansteigen (71). Dies wiederum wird sich auch auf die Neuerkrankungsfälle und die Prävalenz des Prostatakarzinoms auswirken, da insbesondere Patienten über 65 Jahre von einem Prostatakarzinom betroffen sind (2). Auch wenn sich die Gesamtzahl der Männer in den nächsten Jahren nicht wesentlich ändert, so nimmt die Altersgruppe, die am häufigsten vom Prostatakarzinom betroffen ist, deutlich zu (72). Entsprechend den ungleichen Veränderungen in den verschiedenen Altersgruppen, wird die Schätzung der Inzidenz sowie Prävalenz für die nächsten 5 Jahre basierend auf den verschiedenen Altersgruppen berechnet, um die Epidemiologie des Prostatakarzinoms in den kommenden Jahren in Deutschland genauer abzubilden. Als Basis für die Berechnungen dienen

die Mittelwerte der vergangenen Jahre für die jeweiligen Altersgruppen (68). Diese Werte wurden mit der prozentualen Veränderung der männlichen Bevölkerung bei einem moderaten Wanderungssaldo für die Jahre 2023-2028 multipliziert (72), um die prognostizierten Werte zu ermitteln (Tabelle 3-7) (73).

Tabelle 3-7: Entwicklung der Inzidenz, 10- und 25-Jahres Prävalenz des Prostatakarzinoms in den Jahren 2023 bis 2028

Jahr	Inzidenz (Fallzahlen)	10-Jahres- Prävalenz	25-Jahres-Prävalenz
2009	68.318	474.904	-
2010	69.576	495.340	-
2011	69.283	512.527	-
2012	65.717	518.668	-
2013	60.685	510.939	-
2014	59.129	504.777	682.145
2015	59.247	498.323	695.589
2016	60.275	489.294	709.315
2017	63.107	479.887	723.652
2018	64.763	474.619	738.796
2019	68.578	473.773	755.323
Mittelwert 2009 ^a /2014 ^b bis 2019	64.425	493.914	717.470
Prognose unter Berücksichtigung der Bevölkerungsentwicklung^c			
2023	69.372	533.293 ^d	772.711 ^d
2024	70.201	540.242	782.720
2025	70.948	546.660	791.947
2026	71.785	553.939	802.380
2027	72.513	560.511	811.847
2028	73.310	567.916	822.713
Quellen: (69, 70, 72-74) a: Für 10-Jahres-Prävalenz b: Für 25-Jahres-Prävalenz c: Für die Prognose der Fallzahlen wurde von einer konstanten Entwicklung basierend auf den Mittelwerten der Vorjahre sowie von einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (BEV-VARIANTE-02) gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamts zum vorausberechneten Bevölkerungsstand der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung ausgegangen. Die Berechnung erfolgte auf Basis nicht-gerundeter Werte. d: Prognostizierte 10- und 25-Jahres-Prävalenz als Grundlage für die Berechnung der Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.2.4)			

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid unter Beibehaltung einer ADT	5.767 bis 10.231	5.081 bis 9.013
Quelle: (73) ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Die Herleitung der Anzahl der Patienten, für die eine Behandlung mit Talazoparib angezeigt ist, erfolgt in folgenden Schritten, die in Tabelle 3-9 dargestellt sind.

Tabelle 3-9: Herleitungsschritte zur Bestimmung der Anzahl der Patienten und GKV-Patienten in der Zielpopulation

Herleitungsschritt	Anteil	Anzahl der Patienten ^a	
		Unterer Wert: 10-Jahres-Prävalenz	Oberer Wert: 25-Jahres-Prävalenz
Schritt 1: Gesamtzahl der Patienten mit Prostatakarzinom		533.293	772.711
Schritt 2: Anteil der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom	9,94 %	53.009	76.807
Schritt 3: Anteil der Patienten mit mCRPC	10,88 %-13,32 %	5.767	10.231
Schritt 4: Anteil der Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	100 %	5.767	10.231
Schritt 5: Anteil der Patienten in der GKV	88,1 %	5.081	9.013

Quellen: (29, 73-75)
a: Die Berechnung erfolgte auf Basis nicht gerundeter Werte.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Die genannten Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patienten, für die eine Behandlung mit Talazoparib angezeigt ist, basieren auf den folgenden Datenquellen:

- Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD): Das ZfKD liefert repräsentative Daten zur Prävalenz des Prostatakarzinoms in der deutschen Bevölkerung, aus denen die Werte für das Jahr 2023 prognostiziert werden konnten (Tabelle 3-7). Diese Daten dienen als Ausgangspunkt in Schritt 1, um die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zu ermitteln.
- GKV-Routinedatenanalyse unter Verwendung der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) mit Datenstand 2021: Die InGef-Datenbank enthält anonymisierte Routinedaten aus verschiedenen gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV). Eine repräsentative Stichprobe von ca. vier Millionen Versicherten wurde verwendet, um den Anteil von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom und metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) zu berechnen. Die Informationen zu den Anteilen dieser Patientengruppen wurden dem Modul 3 A zu Olaparib aus dem Jahr 2023 entnommen und liegen den Schritten 2 und 3 zugrunde (29).

- Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) und des Statistischen Bundesamt: Das BMG macht Angaben über die Gesamtzahl der GKV-versicherten Patienten (75). In Kombination mit den vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Bevölkerungszahlen wurde der Anteil der GKV-versicherten Patienten ermittelt (74). Dieser Anteilswert wurde in Schritt 4 berücksichtigt.

Schritt 1: Gesamtzahl der Patienten mit Prostatakarzinom

Um die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation abzuleiten, wird von der Gesamtzahl der Männer ausgegangen, die in Deutschland an Prostatakrebs erkrankt sind. Die verfügbaren Daten über die verschiedenen Jahresprävalenz des Prostatakarzinoms beziehen sich auf das Jahr 2019 und können beim ZfKD des RKI abgerufen werden (70). Basierend auf diesen Daten wurden die prognostizierten 10- bzw. 25-Jahres-Prävalenzen für das Jahr 2023 unter Berücksichtigung des vorausberechneten Bevölkerungsstand ermittelt (Tabelle 3-7). Bei der 10- bzw. 25-Jahres-Prävalenz werden alle zum Stichtag lebenden Patienten berücksichtigt, die innerhalb der 10- bzw. 25-Jahre an Prostatakarzinom erkrankt sind. Der G-BA weist im Verfahren zur Olaparib Monotherapie für mCRPC-Patienten mit einer BRCA 1/2-Mutation nach Progress unter einer Vorbehandlung mit einer NHT darauf hin, dass bei der 10-Jahres-Prävalenz Patienten nicht berücksichtigt werden, die seit mehr als 10 Jahren erkrankt sind (76). Es könnte sich demnach um eine Unterschätzung handeln. Beim Verfahren zur Kombinationstherapie aus Olaparib und Abirateron (mCRPC-Patienten, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist) wird erläutert, dass es bei der 25-Jahres-Prävalenz wiederum sein könnte, dass zunehmend Patienten enthalten sind, die inzwischen geheilt sind (77). Es könnte sich demnach um eine Überschätzung handeln. Aufgrund der Unsicherheit wird der Gesamtzahl der Patienten mit Prostatakarzinom eine Spanne zugrunde gelegt.

Die prognostizierte 10-Jahres-Prävalenz mit **533.293** Patienten dient als Untergrenze und die prognostizierte 25-Jahres-Prävalenz mit **772.711** Patienten als Obergrenze für die Ausgangszahl der Patienten in der Zielpopulation.

Schritt 2: Anteil der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom

Der Anteil der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom von 9,94 % wurde aus dem Modul 3 A von Olaparib in Kombination mit Abirateron aus dem Jahr 2023 übernommen (29). Er basiert auf einer Abfrage der InGef-Forschungsdatenbank nach Prostatakarzinom-Patienten mit mindestens einem ICD-10-GM-Diagnosecode für Metastasen (C77, C78 oder C79) im stationären oder ambulanten Sektor im Jahr 2021. In seiner Bewertung hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) ausgeführt, dass dieser Anteilswert mit Unsicherheit verbunden ist, da nicht sichergestellt werden kann, dass die Metastasierung eindeutig dem Prostatakarzinom zugeordnet werden kann und sie vollständig erhoben wurde. Zudem wurde nicht berücksichtigt, ob eine entsprechende Diagnose in mindestens zwei Quartalen im Jahr vorlag (mindestens zwei Quartale [M2Q]-Kriterium) (77).

Dieser Anteil wird auf die in Schritt 1 genannte prognostizierte 10- und 25-Jahres-Prävalenz angewendet, um die Anzahl der Prostatakarzinom-Patienten zu ermitteln, die eine

Metastasierung aufweisen. Folglich resultiert aus diesem Schritt eine Spanne von **53.009** bis **76.807** Patienten mit einem metastasiertem Prostatakarzinom.

Schritt 3: Anteil der Patienten mit mCRPC

Zur Herleitung der Patienten mit mCRPC werden die Anteile der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom angewendet, die im Modul 3 A des Olaparib-Dossiers aus Daten der InGef-Datenbank abgeleitet wurden (29). Da das Vorliegen einer Kastrationsresistenz in der InGef-Datenbank nicht direkt dokumentiert ist, wurden eine Reihe von Abfrageschritten kombiniert, um sich dem Anteil dieser Patienten anzunähern. Dazu wurden zunächst die Patienten ermittelt, die im Zeitraum von zwei bis drei Jahren vor dem Indexjahr eine medikamentöse ADT oder vor mehr als zwei bis drei Jahren vor dem Indexjahr eine chirurgische Kastration erhalten hatten. Um festzustellen, welche dieser Patienten wahrscheinlich eine Kastrationsresistenz entwickelt haben, wurden die Patienten, die im Indexjahr mindestens eine Verschreibung für eine mCRPC-zugelassene Therapie erhalten haben, identifiziert. Die Spanne von 10,88 % bis 13,32 % ergibt sich aus den berücksichtigten Zeiträumen: zwei Jahre als untere Grenze und drei Jahre als obere Grenze. Das IQWiG bewertet dieses Vorgehen als weitgehend nachvollziehbar, auch wenn die Wahl des Zeitraums bis zur Entwicklung einer Kastrationsresistenz als nicht ausreichend belegt angesehen wurde (77). Die Anteile der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, die seit mindestens zwei bzw. drei Jahren eine ADT und im Indexjahr zusätzlich eine weitere für das mCRPC zugelassene Therapie erhalten haben, wurden auf die in Schritt 2 ermittelten Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom angewendet. Damit ergibt sich eine Spanne von **5.767** bis **10.231** Patienten mit mCRPC.

Schritt 4: Anteil der Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist

Die Anteile der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, lässt sich aufgrund einer fehlenden Definition für die Stellung einer Indikation zur Chemotherapie nicht ermitteln. Eindeutig definierte Kriterien für die Behandlungsfähigkeit für eine Chemotherapie existiert zum aktuellen Zeitpunkt nicht (78). Entsprechend wurde zu Schritt 3 keine Änderung vorgenommen und damit ergibt sich eine Spanne von **5.767** bis **10.231** Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.

Schritt 5: Anteil der Patienten in der GKV

Um den Anteil der GKV-Versicherten zu ermitteln, wurde der Quotient aus der Anzahl der Versicherten in der GKV (73.294.000 in 2021) und dem Bevölkerungsstand in Deutschland (83.237.124 zum 31. Dezember 2021) gebildet, dieser lag bei 88,1 % (74, 75).

Insgesamt ergab sich daraus für die Zielpopulation eine Spanne von **5.081** bis **9.013** GKV-versicherten mCRPC-Patienten, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets,

auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid unter Beibehaltung einer ADT	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist - unvorbehandelt	gering	5.081-9.013
	Patienten ohne HRR-Defizienz	gering	
	Patienten mit HRR-Defizienz	beträchtlich	
	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist - vorbehandelt	nicht belegt	
ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Um von der Zielpopulation in der deutschen Gesamtbevölkerung auf die bei der GKV versicherten Patienten in der Zielpopulation zu schließen, wurde der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung ermittelt und dieser auf die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation angewendet.

Für die Zielpopulation der Patienten im AWG wird auf Grundlage der Daten aus der Studie TALAPRO-2 für die Therapie mit Talazoparib gegenüber der zVT folgender Zusatznutzen abgeleitet:

- mCRPC-Patienten ohne Vorbehandlung und bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, ein Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen**
- mCRPC-Patienten ohne HRR-Defizienz, ohne Vorbehandlung und bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, ein Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen**

- Patienten mit mCRPC mit HRR-Defizienz, ohne Vorbehandlung und bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Zur Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte und zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden Leitlinien, offizielle Krebsregister und Forschungsnetzwerke, Fachliteratur zu Epidemiologie, Diagnostik, Verlauf und Therapie des Prostatakarzinoms im Allgemeinen sowie des mCRPC im Speziellen und Originalpublikationen aus orientierenden Recherchen in der Datenbank PubMed zu einzelnen Fragestellungen und Substanzen herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM Version 2023 - Kapitel II Neubildungen (C00-D48) - Bösartige Neubildungen an genau bezeichneten Lokalisationen, als primär festgestellt oder vermutet, ausgenommen lymphatisches, blutbildendes und verwandtes Gewebe (C00-C75) - Bösartige Neubildungen der männlichen Genitalorgane (C60-C63) 2023. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2023/block-c60-c63.htm>. [Zugriff am: 09.11.2023]
2. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
3. Bayerische Krebsgesellschaft e.V. Patientenratgeber Prostatakrebs. 2014. Verfügbar unter: https://www.bayerische-krebsgesellschaft.de/uploads/tx_ttproducts/datasheet/PB-Prostata-Bayern-2014.pdf. [Zugriff am: 15.11.2023]
4. Elmeharth AO, Afifi AM, Al-Husseini MJ, Saad AM, Wilson N, Shohdy KS, et al. Causes of Death Among Patients With Metastatic Prostate Cancer in the US From 2000 to 2016. JAMA Network Open. 2021;4(8):e2119568-e.
5. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. J Natl Cancer Inst. 1994;86(21):1600-8.
6. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, Kirchoff T, Balistreri L, Vora K, et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. Clin Cancer Res. 2010;16(7):2115-21.
7. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016;375(5):443-53.
8. Miller RE, Leary A, Scott CL, Serra V, Lord CJ, Bowtell D, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. Ann Oncol. 2020;31(12):1606-22.
9. 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.
10. 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.
11. Pfitzenmaier J, Altwein JE. Hormonal therapy in the elderly prostate cancer patient. Dtsch Arztebl Int. 2009;106(14):242-7.
12. Deutsche Krebshilfe. Prostatakrebs - Antworten. Hilfen. Perspektiven. 2020. Verfügbar unter: https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Blaue_Ratgeber/Prostatakrebs_BlaueRatgeber_DeutscheKrebshilfe.pdf. [Zugriff am: 15.11.2023]
13. Eckstein N, Haas B. Clinical pharmacology and regulatory consequences of GnRH analogues in prostate cancer. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(7):791-8.
14. 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: 21.11.2023]
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Prostatakrebs: G-BA hält an PSA-Wert-Bestimmung bei der Behandlung fest – kein Einsatz in der Früherkennung. 2020.

- Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/918/>. [Zugriff am: 21.11.2023]
16. Rohde V, Katalinic, A, Wasem, J, Aidelsburger, P. Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 36 - Prostataerkrankung. 2007. Verfügbar unter: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3188/20Vo4CXYDBpeQ_34.pdf?sequence=1&isAllowed=y. [Zugriff am: 21.11.2023]
 17. Deutsche Krebsgesellschaft. Klassifikation von Tumoren (TNM-System & Grading). 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/klassifikation-von-tumoren-tnm-.html>. [Zugriff am: 05.06.2023]
 18. Wittekind C. TNM Klassifikation maligner Tumoren - Urologische Tumoren: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2017.
 19. Bedke J, Gratzke, C, Miller, K. Klassifikation des Krankheitsstadiums. 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/prostatakrebs/klassifikation-des-krankheitsstadiums.html>. [Zugriff am: 23.05.2023]
 20. Schlomm T, Sauter G. Beurteilung des Prostatakarzinoms: Gleason-Score – Status 2016. 2016. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/181220/Beurteilung-des-Prostatakarzinoms-Gleason-Score-Status-2016>. [Zugriff am: 21.11.2023]
 21. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol. 2015.
 22. Kraywinkel K, Lehnert, M., Bertram, H., Ptok, C., Semjonow, A., Hense, H.-W. . Schwerpunktbericht 1: Prostatakrebs - Ergebnisse aus dem Regierungsbezirk Münster 1992-2003 unter Mitwirkung des Prostatazentrums am Universitätsklinikum Münster. 2006. Verfügbar unter: https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/17_EKR_NRW_SB1_Prostatakrebs.pdf. [Zugriff am: 21.11.2023]
 23. Janssen-Cilag International NV. Akeega (Niraparib/Abirateronacetat). 2023.
 24. Novartis Europharm Limited. Fachinformation: Pluvicto® 1 000 MBq/ml Injektions-/Infusionslösung. Stand: Dezember 2022.
 25. Bayer AG. Fachinformation: Xofigo® 1100 kBq/ml Injektionslösung. Stand: September 2023.
 26. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation: Cabazitaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2023.
 27. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation: ZYTIGA® 500 mg Filmtabletten. Stand: Juni. 2022.
 28. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation: Erleada® 60 mg Filmtabletten. Stand: Dezember. 2023.
 29. AstraZeneca GmbH. Olaparib (Lynparza) Modul 3A Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6339/2023_01_13_Modul3A_Olaparib.pdf. [Zugriff am: 21.11.2023]
 30. Hikma Farmacêutica Portugal S.A. Fachinformation: Docetaxel Hikma 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August. 2021.
 31. AstraZeneca AB. Fachinformation: Lynparza® 100 mg Filmtabletten Lynparza® 150 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2023.

32. Astellas Pharma Europe B. V. Fachinformation: Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten. Stand: Mai. 2022.
33. Knudsen KE, Penning TM. Partners in crime: deregulation of AR activity and androgen synthesis in prostate cancer. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(5):315-24.
34. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Transl Androl Urol.* 2015;4(3):365-80.
35. Halabi S, Kelly WK, Ma H, Zhou H, Solomon NC, Fizazi K, et al. Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(14):1652-9.
36. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2., September 2020, AWMF-Registernummer: 128/001 OL. 2020. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin>. [Zugriff am: 21.11.2023]
37. Eliasson L, de Freitas HM, Dearden L, Calimlim B, Lloyd AJ. Patients' Preferences for the Treatment of Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer: A Discrete Choice Experiment. *Clin Ther.* 2017;39(4):723-37.
38. Cathomas R. Systemische Therapien beim Prostatakarzinom. Hormonablativ und chemotherapeutische Optionen. *Zeitschrift für Onkologie.* 2008:23-9.
39. Ng K, Smith S, Shamash J. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): Advances and Treatment Strategies in the First-Line Setting. *Oncol Ther.* 2020;8(2):209-30.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Svensson J, Lissbrant IF, Gauffin O, Hjälm-Eriksson M, Kilany S, Fagerlund K, Stattin P. 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.
44. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, 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(2):152-60.
45. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol.* 2017;71(2):151-4.

46. European Medicines Agency (EMA). Akeega. 2023. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/akeega>. [Zugriff am: 21.11.2023]
47. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Eberli D, De Meerleer G, et al. Guidelines on Prostate Cancer. 2023. Verfügbar unter: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>. [Zugriff am: 21.11.2023]
48. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1119-34.
49. Fizazi K, Gillessen S on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. 2023. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/genitourinary-cancers/prostate-cancer/eupdate-prostate-cancer-treatment-recommendations>. [Zugriff am: 21.11.2023]
50. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Gillessen S, et al. Guidelines on Prostate Cancer. 2022.
51. 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.
52. Boye M, Ribbands A, Leith A, Clayton E, Butcher J, Rybowski S. Real-world health-related quality of life and caregiver need in patients with metastatic hormone-sensitive and metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(6_suppl):54.
53. McKay R, Haider B, Duh MS, Valderrama A, Nakabayashi M, Fiorillo M, et al. Impact of symptomatic skeletal events on health-care resource utilization and quality of life among patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(3):276-82.
54. Saad F, Ivanescu C, Phung D, Loria Y, Abhyankar S, Beer TM, et al. Skeletal-related events significantly impact health-related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(1):110-6.
55. Beer TM, Miller K, Tombal B, Cella D, Phung D, Holmstrom S, et al. The association between health-related quality-of-life scores and clinical outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer patients: Exploratory analyses of AFFIRM and PREVAIL studies. *Eur J Cancer.* 2017;87:21-9.
56. Ternov KK, Nolsøe 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):948-61.
57. Loria 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(5):509-21.
58. Feyerabend S, Saad F, Li T, Ito T, Diels J, Van Sanden S, et al. Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus

- docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2018;103:78-87.
59. Nussbaum N, George DJ, Abernethy AP, Dolan CM, Oestreicher N, Flanders S, Dorff TB. Patient experience in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: state of the science. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016;19(2):111-21.
60. Eisenberger MA, Antonarakis ES. Hormonal Therapy or Chemotherapy for Metastatic Prostate Cancer - Playing the Right CARD. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2564-6.
61. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, Finch DL, Oja C, Vergidis J, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1730-9.
62. Fang M, Nakazawa M, Antonarakis ES, Li C. Efficacy of Abiraterone and Enzalutamide in Pre- and Postdocetaxel Castration-Resistant Prostate Cancer: A Trial-Level Meta-Analysis. *Prostate Cancer*. 2017;2017:8560827.
63. McCool R, Fleetwood K, Glanville J, Arber M, Goodall H, Naidoo S. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Treatments for Chemotherapy-Naive Patients with Asymptomatic/Mildly Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Value Health*. 2018;21(10):1259-68.
64. Chopra A, Georgieva M, Lopes G, Yeo CM, Haaland B. Abiraterone or Enzalutamide in Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer: An Indirect Comparison. *Prostate*. 2017;77(6):639-46.
65. Tagawa ST, Ramaswamy K, Huang A, Mardekian J, Schultz NM, Wang L, et al. Survival outcomes in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone acetate. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2021;24(4):1032-40.
66. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, Efsthathiou E, Attard G, Olmos D, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(18):3339-51.
67. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation: Talzenna®. Stand: Januar 2024.
68. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Prostate Cancer ICD-10 C61 2022. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/EN/Content/Cancer_sites/Prostate_cancer/prostate_cancer_node.html. [Zugriff am: 21.11.2023]
69. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage C61 Prostatakarzinom Inzidenz 2009 bis 2019 nach Altersgruppen. 2023. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [Zugriff am: 06.11.2023]
70. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage C61 Prostatakarzinom Prävalenz (10 und 25 Jahre) 2009-2019 nach Altersgruppen. 2023. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [Zugriff am: 06.11.2023]
71. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2035 werden in Deutschland 4 Millionen mehr ab 67-Jährige leben- Pressemitteilung Nr. 511 vom 2. Dezember 2022. 2022. Verfügbar unter:
https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2022/12/PD22_511_124.html. [Zugriff am: 21.11.2023]
72. Statistisches Bundesamt (Destatis). Tabelle 12421-0002: Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre - BEV-VARIANTE-02

- Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2). 2023. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1687894741752#abreadcrumb>. [Zugriff am: 06.11.2023]
73. Pfizer. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2023.
74. Statistisches Bundesamt (Destatis). Tabelle 12411-0006: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Nationalität/Geschlecht/Familienstand. 2023. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0006&bypass=true&levelindex=0&levelid=1687895164308#abreadcrumb>. [Zugriff am: 06.11.2023]
75. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (Stand: Juni 2022). 2022. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/kennzahlen-daten-bekanntmachungen.html>. [Zugriff am: 21.11.2023]
76. 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: 21.11.2023]
77. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Olaparib (Prostatakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/917/#nutzenbewertung>. [Zugriff am: 21.11.2023]
78. 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: 15.11.2023]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-8 bis Tabelle 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid</i>				
Talazoparib	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	Kontinuierlich 1 x tägl., oral, Hartkapsel	365	365 Tage, jeweils 1 x tägl., oral
Enzalutamid		Kontinuierlich 1 x tägl., oral, Filmtablette	365	365 Tage, jeweils 1 x tägl., oral
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Enzalutamid Monotherapie</i>				
Enzalutamid	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	Kontinuierlich 1 x tägl., oral, Filmtablette	365	365 Tage, jeweils 1 x tägl., oral
<i>Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon</i>				
Abirateron	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	Kontinuierlich 1 x tägl., oral, Filmtablette	365	365 Tage, jeweils 1 x tägl., oral
Prednison oder Prednisolon		Kontinuierlich 1 x tägl., oral, Filmtablette	365	365 Tage, jeweils 1 x tägl., oral
<i>Niraparib und Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon</i>				
Niraparib und Abirateron	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	Kontinuierlich 1 x tägl., oral, Filmtablette	365	365 Tage, jeweils 1 x tägl., oral
Prednison oder Prednisolon		Kontinuierlich 1 x tägl., oral, Filmtablette	365	365 Tage, jeweils 1 x tägl., oral

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Olaparib in Kombination mit Abirateron mit Prednison oder Prednisolon</i>				
Olaparib	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	Kontinuierlich 2 x tägl., oral, Filmtablette	365	365 Tage, jeweils 2 x tägl., oral
Abirateron		Kontinuierlich 1 x tägl., oral, Filmtablette	365	365 Tage, jeweils 1 x tägl., oral
Prednison oder Prednisolon		Kontinuierlich 2 x tägl., oral, Filmtablette	365	365 Tage, jeweils 2 x tägl., oral
<i>Olaparib Monotherapie</i>				
Olaparib	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	Kontinuierlich 2 x tägl., oral, Filmtablette	365	365 Tage, jeweils 2 x tägl., oral
Fortführung der Begleittherapie mit einer konventionellen ADT (GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten) für das zbAM sowie für die zVT				
Triptorelin	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	Kontinuierlich a) 1 x halbjährlich, i.m. b) 1 x alle 3 Monate, i.m. c) 1 x alle 4 Wochen, i.m./s.c., Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektions-suspension/ Einzelinjektion	a) 2 (22,5 mg ^a) b) 4 (11,25 mg) c) 12 (3,75 mg)	1 Tag, jeweils: a) 1 x alle 24 Wochen, i.m. b) 1 x alle 3 Monate, i.m. c) 1 x alle 4 Wochen, s.c. oder i.m.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Goserelin		Kontinuierlich a) 1 x alle 3 Monate, s.c., Implantat b) 1 x alle 28 Tage, s.c., Implantat	a) 4 (10,8 mg ^a) b) 13 (3,6 mg)	1 Tag, jeweils a) 1 x alle 3 Monate, s.c. b) 1 x alle 28 Tage, s.c.
Leuprorelin		Kontinuierlich a) 1 x alle 3 Monate s.c., Fertigspritze mit Implantat/ Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung b) 1 x halb-jährlich, s.c., Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung c) 1 x monatlich, s.c., Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung d) 1 x alle 3 Monate, s.c., Implantat (Depot) e) 1 x sechsmonatlich, s.c., Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel f) 1 x monatlich, s.c., Implantat (Depot)/ Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel	a) 4 (11,25 mg ^a , 22,5 mg) b) 2 (45 mg) c) 12 (7,5 mg) d) 4 (5 mg) e) 2 (30 mg) f) 12 (3,6 mg, 3,75 mg)	1 Tag, jeweils a) 1 x alle 3 Monate, s.c. b) 1 x halbjährlich, s.c., c) 1 x monatlich, s.c. d) 1 x alle 3 Monate, s.c. e) 1 x sechsmonatlich, s.c. f) 1 x monatlich, s.c.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Buserelin		Kontinuierlich a) 1 x alle 3 Monate, s.c., Implantat b) 1 x alle 2 Monate s.c., Implantat c) 3 x täglich s.c., gefolgt von 6 x täglich, nasal, Injektionslösung gefolgt von Nasenspray	a) 4 (9,45 mg ^a) b) 6 (6,3 mg) c) 365 (1,05 mg/ml) + (0,105 mg/ml)	1 Tag, jeweils a) 1 x alle 3 Monate, s.c. b) 1 x alle 2 Monate, s.c. c) 3 x täglich s.c., gefolgt von 6 x täglich, nasal
Degarelix		Kontinuierlich 1 x monatlich, s.c., Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	12	1 Tag jeweils 1 x monatlich, s.c.

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

Quellen: (1-26)

a: Diese Dosierung wird für die weitere Berechnung herangezogen, da diese die günstigste Dosierung darstellt.
ADT: Androgendeprivationstherapie; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; i.m.: Intramuskuläre Injektion;
mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; s.c.: Subkutan; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel;
zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-11 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Der G-BA hat für das vorliegende AWG von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid folgende Therapieoptionen unter Beibehaltung einer ADT genannt (27):

- Enzalutamid (nach Progress während oder nach einer Therapie mit Docetaxel, für Patienten mit asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf nach Versagen einer ADT und für die eine Chemotherapie noch nicht indiziert ist)

- Abirateronacetat mit Prednison oder Prednisolon (nach Progress während oder nach einer Therapie mit Docetaxel, für Patienten mit asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf nach Versagen einer ADT und für die eine Chemotherapie noch nicht indiziert ist)
- Docetaxel mit Prednison oder Prednisolon
- Olaparib Monotherapie (für Patienten mit einer BRCA 1/2-Mutation, die nach einer Therapie mit einer NHT einen Progress haben)
- Cabazitaxel mit Prednison oder Prednisolon (Patienten die mit Docetaxel vorbehandelt wurden)

Aufgrund der nachträglichen Einschränkung auf Patienten, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, erachtet Pfizer die zVT Docetaxel mit Prednison oder Prednisolon sowie Cabazitaxel mit Prednison oder Prednisolon nicht mehr als Teil der zVT.

Zusätzlich wurde Olaparib in Kombination mit Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) sowie Niraparib in Kombination mit Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon; für mCRPC-Patienten mit BRCA 1/2-Mutation) ergänzend dargestellt (siehe Abschnitt 3.1.2). Die Angaben zum Behandlungsmodus der jeweiligen zVT basieren auf den offiziellen Angaben in den jeweils aktuell gültigen Fachinformationen (1-8, 19-26). In der Studie TALAPRO-2 wurde im Vergleichsarm ein Placebo in Kombination mit Enzalutamid verabreicht.

Zu bewertendes Arzneimittel

Talazoparib

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. Die empfohlene Dosis von Talazoparib beträgt einmal täglich 0,5 mg oral (2).

Enzalutamid

Xtandi ist angezeigt:

- 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.
- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.

Die empfohlene Dosis von Enzalutamid entspricht einmal täglich 160 mg oral (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abirateron in Kombination mit Prednison/ Prednisolon

Abirateron ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon:

- zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT).
- 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 ist.
- zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.

Die empfohlene Dosis beträgt 1.000 mg (zwei 500-mg-Tabletten) als tägliche Einmalgabe, die nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden darf. Beim mCRPC wird Abirateron mit 10 mg Prednison oder Prednisolon 1 x täglich angewendet (21-24).

Weitere Dosierungen: 250 mg und 1.000 mg (24, 25).

Niraparib und Abirateron in Kombination mit Prednison/ Prednisolon

Akeega wird angewendet mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA 1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg/1000 mg (zwei Tabletten zu je 100 mg Niraparib/500 mg Abirateron) als tägliche Einmalgabe etwa zur gleichen Tageszeit. Die 50 mg/500 mg Tablette ist für eine Dosisreduzierung verfügbar. Akeega wird mit 10 mg Prednison oder Prednisolon täglich angewendet (26).

Olaparib als Monotherapie und in Kombination mit Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon)

Lynparza wird angewendet:

- als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA 1/2-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.

Die Dosierung zur Behandlung des Prostatakarzinoms als Monotherapie beträgt 600 mg pro Tag, aufgeteilt in 2 x 300 mg (2 Tabletten à 150 mg) Die Dosierung zur Behandlung des Prostatakarzinoms als Kombinationstherapie beträgt 600 mg pro Tag, aufgeteilt in 2 x 300 mg (2 Tabletten à 150 mg) in Kombination mit 1 x täglich 1.000 mg Abirateron sowie 2 x täglich

5 mg Prednison oder 5 mg Prednisolon. Die 100-mg-Tablette steht für Dosisreduktionen zur Verfügung. (7, 19, 20, 23).

Begleittherapie

Triptorelin

Pamorelin LA 22,5/ 11,25 / 3,75 mg ist indiziert zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms und des lokalisierten Hochrisiko- oder lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms in Kombination mit Strahlentherapie (8, 10, 11).

Goserelin 10,8 mg

Zoladex[®] ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist (3).

Weitere Dosierungen: 3,6 mg (9).

Leuprorelin 11,25 mg

Leuprolin-ratiopharm[®] wird bei Männern in folgenden Indikationen angewendet: zur symptomatischen Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms und zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie (4).

Weitere Dosierungen: 3,6 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg, 22,5 mg, 30 mg, 45 mg (14-18, 28, 29).

Buserelin

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 (6).

Weitere Dosierungen: 1,05 mg/ml + 0,105 mg/ml, 6,3 mg (12, 13).

Degarelix 80 mg

FIRMAGON ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zugelassen:

- zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom und
- zur Behandlung des lokal begrenzten Hochrisiko- und des lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms in Kombination mit Strahlentherapie (5)

Weitere Dosierungen: 120 mg (5).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese

Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
<i>Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid</i>			
Talazoparib	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	Kontinuierlich, 1 x tägl., oral, Hartkapsel	365
Enzalutamid		Kontinuierlich, 1 x tägl., oral, Filmtablette	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Enzalutamid Monotherapie</i>			
Enzalutamid	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	Kontinuierlich, 1 x tägl., oral, Filmtablette	365
<i>Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon</i>			
Abirateron	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	Kontinuierlich, 1 x tägl. Abirateron, oral, Filmtablette	365
Prednison oder Prednisolon		Kontinuierlich, 1 x tägl. Prednison/ Prednisolon, oral, Filmtablette	
<i>Niraparib und Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon</i>			
Niraparib und Abirateron	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	Kontinuierlich, 1 x tägl. Niraparib und Abirateron, oral, Filmtablette	365
Prednison oder Prednisolon		Kontinuierlich, 1 x tägl. Prednison/ Prednisolon, oral, Filmtablette	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Olaparib in Kombination mit Abirateron mit Prednison oder Prednisolon</i>			
Olaparib	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	Kontinuierlich, 2 x tägl., oral, Filmtablette	365
Abirateron		Kontinuierlich, 1 x tägl., oral, Filmtablette	
Prednison oder Prednisolon		Kontinuierlich, 2 x tägl., oral, Filmtablette	
<i>Olaparib Monotherapie</i>			
Olaparib	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	Kontinuierlich, 2 x tägl., oral, Filmtablette	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Fortführung der Begleittherapie mit einer konventionellen ADT (GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten) für das zbAM sowie für die zVT			
Triptorelin	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	Kontinuierlich, 1 x halbjährlich, i.m., Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot- Injektionssuspension	2
Goserelin		Kontinuierlich 1 x alle 3 Monate, s.c., Implantat	4
Leuprorelin		Kontinuierlich 1 x alle 3 Monate, s.c., Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	4
Buserelin		Kontinuierlich 1 x alle 3 Monate, s.c., Implantat	4
Degarelix		Kontinuierlich 1 x monatlich, s.c., Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	12
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Quellen: (1-8, 19-23, 26)</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; i.m.: Intramuskuläre Injektion; mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; s.c.: Subkutan; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid</i>				
Talazoparib	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	365	0,5 mg	182,5 mg
Enzalutamid		365	160 mg	58.400 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Enzalutamid Monotherapie</i>				
Enzalutamid	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	365	160 mg	58.400 mg
<i>Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon</i>				
Abirateron	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	365	1.000 mg	365.000 mg
Prednison oder Prednisolon			10 mg	3.650 mg
<i>Niraparib und Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon</i>				
Niraparib und Abirateron	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	365	200 mg Niraparib und 1.000 mg Abirateron	73.000 mg Niraparib und 365.000 mg Abirateron
Prednison oder Prednisolon			10 mg	3.650 mg
<i>Olaparib in Kombination mit Abirateron mit Prednison oder Prednisolon</i>				
Olaparib	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie	365	300 mg	219.000 mg
Abirateron			1.000 mg	365.000 mg
Prednison oder Prednisolon			5 mg	3.650 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	klinisch nicht indiziert ist			
<i>Olaparib Monotherapie</i>				
Olaparib	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	365	300 mg	219.000 mg
Fortführung der Begleittherapie mit einer konventionellen ADT (GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten) für das zbAM sowie für die zVT				
Triptorelin	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	2	22,5 mg	45 mg
Goserelin		4	10,8 mg	43,2 mg
Leuprorelin		4	11,25 mg	45 mg
Buserelin		4	9,45 mg	37,8 mg
Degarelix		12	80 mg	960 mg
Quellen: (1-8, 19-23, 26) ADT: Androgendeprivationstherapie; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; i.m.: Intramuskulär Injektion; mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; s.c.: Subkutan; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Grundlage der Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patienten für die jeweilige zVT sind die offiziellen Angaben zu den Dosierungen der betrachteten Arzneimittel in den jeweils aktuell gültigen Fachinformation (1-8, 19-23, 26). Die Berechnung erfolgte anhand der im AWG gebräuchlichen Verbrauchsmaße.

Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT

Zu bewertendes Arzneimittel

Angaben zum Jahresverbrauch von Talazoparib

Patienten mit einem mCRPC wird Talazoparib einmal täglich in einer Dosis von 0,5 mg (2 x 0,25 mg) gegeben. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr (kontinuierliche Gabe bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität) ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 2 \times 0,25 \text{ mg} = 182,5 \text{ mg}$ (2).

Angaben zum Jahresverbrauch von Enzalutamid

Patienten mit einem mCRPC wird Enzalutamid einmal täglich in einer Dosis von 160 mg gegeben (4 x 40mg). Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 160 \text{ mg} = 58.400 \text{ mg}$ (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Angaben zum Jahresverbrauch von Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon

Patienten mit einem mCRPC wird Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon täglich verabreicht. Die Dosierung für Abirateron beträgt 1 x täglich 1.000 mg (2 x 500 mg Tabletten) kombiniert mit 1 x täglich 10 mg Prednison oder Prednisolon. Dies entspricht einer Jahresdosis von $365 \times 1.000 \text{ mg} = 365.000 \text{ mg}$ Abirateron und $365 \times 10 \text{ mg} = 3.650 \text{ mg}$ Prednison oder Prednisolon (21-23).

Angaben zum Jahresverbrauch von Niraparib und Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon

Patienten mit einem mCRPC wird die Kombination aus Niraparib und Abirateron 1 x täglich verabreicht. Die Dosierung für diese Kombination beträgt 200 mg Niraparib und 1000 mg Abirateron (2 Tabletten à 100 mg Niraparib/500 mg Abirateron) kombiniert mit 1 x täglich 10 mg Prednison oder Prednisolon. Dies entspricht einer Jahresdosis von $365 \times 200 \text{ mg} = 73.000 \text{ mg}$ Niraparib, $365 \times 1000 \text{ mg} = 365.000 \text{ mg}$ Abirateron sowie $365 \times 10 \text{ mg} = 3.650 \text{ mg}$ Prednison oder Prednisolon (21, 22, 26).

Angaben zum Jahresverbrauch von Olaparib in Kombination mit Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon

Patienten mit einem mCRPC wird Olaparib 2 x täglich mit einer Dosis von je 300 mg (2 Tabletten à 150 mg; insgesamt 600 mg/Tag) verabreicht, dies entspricht einer Jahresdosis von $365 \times 2 \times 300 \text{ mg} = 219.000 \text{ mg}$ (7). Die Dosierung für Abirateron beträgt 1 x täglich 1.000 mg (2 x 500 mg Tabletten) kombiniert mit 2 x täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon. Dies entspricht einer Jahresdosis von $365 \times 1.000 \text{ mg} = 365.000 \text{ mg}$ Abirateron und $365 \times 2 \times 5 \text{ mg} = 3.650 \text{ mg}$ Prednison oder Prednisolon (19, 20, 23).

Angaben zum Jahresverbrauch von Olaparib

Patienten mit einem mCRPC wird Olaparib 2 x täglich mit einer Dosis von je 300 mg (2 Tabletten à 150 mg; insgesamt 600 mg/Tag) verabreicht, dies entspricht einer Jahresdosis von $365 \times 2 \times 300 \text{ mg} = 219.000 \text{ mg}$ (7).

Begleittherapie**Angaben zum Jahresverbrauch von Triptorelin**

Patienten mit einem mCRPC wird Triptorelin als Begleitmedikation 2 x jährlich (alle 24 Wochen) in einer Dosis von je 22,5 mg in Form einer intramuskulären Injektion verabreicht. Dies ergibt eine Jahresdosis von $2 \times 22,5 \text{ mg} = 45 \text{ mg}$ (8).

Angaben zum Jahresverbrauch von Goserelin

Patienten mit einem mCRPC wird Goserelin 1 x alle 3 Monate in Form eine subkutanen Injektion von je 10,8 mg verabreicht, was einer Jahresdosis von $4 \times 10,8 \text{ mg} = 43,2 \text{ mg}$ entspricht (3).

Angaben zum Jahresverbrauch von Leuprorelin

Patienten mit einem mCRPC wird Leuprorelin 1 x alle 3 Monate in Form einer subkutanen Injektion von je 11,25 mg verabreicht, was einer Jahresdosis von $4 \times 11,25 \text{ mg} = 45 \text{ mg}$ entspricht (4).

Angaben zum Jahresverbrauch von Buserelin

Patienten mit einem mCRPC wird Buserelin 1 x alle 3 Monate als Implantat mit je 9,45 mg subkutan verabreicht. Dies entspricht einer Jahresdosis von $4 \times 9,45 \text{ mg} = 37,8 \text{ mg}$ (6).

Angaben zum Jahresverbrauch von Degarelix

Patienten mit einem mCRPC wird Degarelix einmal monatlich in Form von einer subkutanen Injektion mit je 80 mg verabreicht. Dies entspricht einer Jahresdosis von $12 \times 80 \text{ mg} = 960 \text{ mg}$ (5).

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
<i>Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid</i>		
Talazoparib (2)	30 Hartkapseln (0,25 mg/Hartkapsel): 1.841,63 €	1.737,75 € (101,88 € ^a , 2,00 € ^b)
Enzalutamid (1)	112 Filmtabletten (40 mg/Tablette): 3.123,20 €	3.121,20 € (0,00 € ^a , 2,00 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>Enzalutamid Monotherapie</i>		
Enzalutamid (1)	112 Filmtabletten (40 mg/Tablette): 3.123,20 €	3.121,20 € (0,00 € ^a , 2,00 € ^b)
<i>Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon)</i>		
Abirateron (23)	56 Tabletten (500 mg/Tablette): 137,75 €	119,75 € (16,00 € ^a , 2,00 € ^b)
Prednison (22)	100 Tabletten (10 mg/Tablette): 21,23€ Festbetrag	18,44 € (0,79 € ^c , 2,00 € ^b)
Prednisolon (21)	100 Tabletten (10 mg/Tablette): 17,81€ Festbetrag	15,29 € (0,52 € ^c , 2,00 € ^b)
<i>Niraparib und Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon)</i>		
Niraparib und Abirateron (26)	56 Tabletten (100 mg/500 mg Tablette) 6.596,77 €	6.221,32 € (373,45 € ^a , 2,00 € ^b)
Prednison (22)	100 Tabletten (10 mg/Tablette): 21,23€ Festbetrag	18,44 € (0,79 € ^c , 2,00 € ^b)
Prednisolon (21)	100 Tabletten (10 mg/Tablette): 17,81€ Festbetrag	15,29 € (0,52 € ^c , 2,00 € ^b)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Olaparib in Kombination mit Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon)</i>		
Olaparib (7)	112 Tabletten (150 mg/Tablette): 4.945,71 €	4.664,55 € (279,16 € ^a , 2,00 € ^b)
Abirateron (23)	56 Tabletten (500 mg/Tablette): 137,75 €	119,75 € (16,00 € ^a , 2,00 € ^b)
Prednison (19)	100 Tabletten (5 mg/Tablette): 16,74 € Festbetrag	14,31 € (0,43 € ^c , 2,00 € ^b)
Prednisolon (20)	100 Tabletten (5 mg/Tablette): 15,43 € Festbetrag	13,10 € (0,33 € ^c , 2,00 € ^b)
<i>Olaparib Monotherapie</i>		
Olaparib (7)	112 Tabletten (150 mg/Tablette): 4.945,71 €	4.664,55 € (279,16 € ^a , 2,00 € ^b)
Fortführung der Begleittherapie mit einer konventionellen ADT (GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten) für das zbAM sowie für die zVT		
Triptorelin (8)	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot- Injektionssuspension (22,5 mg/Depot-Injektionssuspension): 1.075,11 €	1.014,21 € (58,90 € ^a , 2,00 € ^b)
Goserelin (3)	Implantat (10,8 mg/Implantat): 1.174,45 €	1.108,05 € (64,40 € ^a , 2,00 € ^b)
Leuprorelin (4)	Fertigspritze mit Implantat (11,25 mg/Fertigspritze mit Implantat): 730,78 €	641,85 € (86,93 € ^a , 2,00 € ^b)
Buserelin (6)	3-Monatsimplantat (9,45 mg/Implantat): 1.114,57 €	1.051,49 € (61,08 € ^a , 2,00 € ^b)
Degarelix (5)	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (80 mg/Injektion): 591,88 €	557,74 € (32,14 € ^a , 2,00 € ^b)
Quellen: (30), Lauer-Taxe Stand 15. Januar 2024 a: Rabatt nach § 130a SGB V (7 % Herstellerabschlag für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Arzneimittel). b: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 und 1a SGB V c: 10 % Rabatt für Generika gemäß § 130a Abs. 3b SGB VADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; SGB: Sozialgesetzbuch; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

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

Die Kosten je Packung in Tabelle 3-14 berücksichtigen die aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 15. Januar 2024. Den Kostenberechnungen wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V zugrunde gelegt. Es wurde immer die jeweils kostengünstigste Packung gemäß Dosierung herangezogen. Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel (Prednison und Prednisolon) wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 2,00 € und ein 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Absatz (Abs.) 3b SGB V abgezogen (30).

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei Arzneimittelversorgung:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 und 1a SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Präparate),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1b SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht festbetragsgeregelte Produkte bei Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede

zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid</i>				
Talazoparib	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	-	-	-
Enzalutamid		-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Enzalutamid Monotherapie</i>				
Enzalutamid	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	-	-	-
<i>Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon</i>				
Abirateron	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	-	-	-
Prednison oder Prednisolon		-	-	-
<i>Niraparib und Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon</i>				
Niraparib und Abirateron	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	-	-	-
Prednison oder Prednisolon		-	-	-
<i>Olaparib in Kombination mit Abirateron mit Prednison oder Prednisolon</i>				
Olaparib	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	-	-	-
Abirateron		-	-	-
Prednison oder Prednisolon		-	-	-
<i>Olaparib Monotherapie</i>				
Olaparib	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Fortführung der Begleittherapie mit einer konventionellen ADT (GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten) für das zbAM sowie für die zVT				
Triptorelin	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	-	-	-
Goserelin		-	-	-
Leuprorelin		-	-	-
Buserelin		-	-	-
Degarelix		-	-	-
Quellen: (1-8, 19-23, 26) ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus

Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
<i>Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid</i>			
Talazoparib	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	-	-
Enzalutamid		-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Enzalutamid Monotherapie</i>			
Enzalutamid	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	-	-
<i>Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon</i>			
Abirateron	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	-	-
Prednison oder Prednisolon		-	-
<i>Niraparib und Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon</i>			
Niraparib und Abirateron	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	-	-
Prednison oder Prednisolon		-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>Olaparib in Kombination mit Abirateron mit Prednison oder Prednisolon</i>			
Olaparib	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	-	-
Abirateron		-	-
Prednison oder Prednisolon		-	-
<i>Olaparib Monotherapie</i>			
Olaparib	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	-	-
Fortführung der Begleittherapie mit einer konventionellen ADT (GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten) für das zbAM sowie für die zVT zVT			
Triptorelin	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	-	-
Goserelin		-	-
Leuprorelin		-	-
Buserelin		-	-
Degarelix		-	-
Quellen: (1-8, 19-23, 26) ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid unter Beibehaltung der ADT</i>					
Talazoparib	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	42.285,25 €	0,00 €	0,00 €	42.285,25 €
Enzalutamid		40.687,07 €	0,00 €	0,00 €	40.687,07 €
ADT ^a		1.283,70 €– 2.230,96 €	0,00 €	0,00 €	1.283,70 €– 2.230,96 €
Summe aus ADT und Kombination aus Talazoparib und Enzalutamid ^b : 84.256,02 € - 85.203,28 €					
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Enzalutamid Monotherapie unter Beibehaltung der ADT</i>					
Enzalutamid	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	40.687,07 €	0,00€	0,00€	40.687,07 €
ADT ^a		1.283,70 €– 2.230,96 €	0,00 €	0,00 €	1.283,70 €– 2.230,96 €
Summe aus ADT und Enzalutamid Monotherapie ^b : 41.970,77 € - 42.918,03 €					
<i>Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon unter Beibehaltung der ADT</i>					
Abirateron	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	1.561,03€	0,00 €	0,00 €	1.561,03 €
Prednison		67,31 €	0,00 €	0,00 €	67,31 €
Prednisolon		55,81 €	0,00 €	0,00 €	55,81 €
ADT ^a		1.283,70 €– 2.230,96 €	0,00 €	0,00 €	1.283,70 €– 2.230,96 €
Summe aus ADT und Abirateron (mit Prednison/ Prednisolon) ^b : 2.900,54 € - 3.859,30 €					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro
<i>Niraparib und Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon unter Beibehaltung der ADT^c</i>					
Niraparib und Abirateron	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	81.099,35 €	0,00 €	0,00 €	81.099,35 €
Prednison		67,31 €	0,00€	0,00€	67,31 €
Prednisolon		55,81 €	0,00€	0,00€	55,81 €
ADT ^a		1.283,70 €– 2.230,96 €	0,00 €	0,00 €	1.283,70 €– 2.230,96 €
Summe aus ADT, Niraparib und Abirateron (mit Prednison/ Prednisolon) ^b : 82.438,86 € - 83.397,62 €					
<i>Olaparib in Kombination mit Abirateron mit Prednison oder Prednisolon unter Beibehaltung der ADT</i>					
Olaparib	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	60.805,74 €	0,00€	0,00€	60.805,74 €
Abirateron		1.561,03 €	0,00€	0,00€	1.561,03 €
Prednison		104,46 €	0,00€	0,00€	104,46 €
Prednisolon		95,63 €	0,00€	0,00€	95,63 €
ADT ^a		1.283,70 €– 2.230,96 €	0,00 €	0,00 €	1.283,70 €– 2.230,96 €
Summe aus ADT und Kombination aus Olaparib und Abirateron (mit Prednison/ Prednisolon) ^b : 63.746,10 € - 64.702,19 €					
<i>Olaparib Monotherapie unter Beibehaltung der ADT</i>					
Olaparib	Erwachsene Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	60.805,74 €	0,00€	0,00€	60.805,74 €
ADT ^a		1.283,70 €– 2.230,96 €	0,00 €	0,00 €	1.283,70 €– 2.230,96 €
Summe aus ADT und Olaparib Monotherapie ^b : 62.089,44 € - 63.036,70 €					
Quellen: (1-8, 19-23, 26, 30, 31), Lauer Taxe Stand 15. Januar 2024					
a: Die ADT besteht aus einer der folgenden Therapieoptionen: Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin, Buserelin oder Degarelix.					
b: Für die Berechnung der Summe wurde für den unteren Wert die günstigste ADT und Prednisolon und für den oberen Wert die teuerste ADT und Prednison verwendet. ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; m CRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom					

Das zugelassene AWG von Talazoparib umfasst sowohl unvorbehandelte als auch vorbehandelte mCRPC-Patienten, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. Die dargestellten zVT sind für unvorbehandelte mCRPC-Patienten mit einer ODER-Verknüpfung verbunden und für vorbehandelte mCRPC-Patienten mögliche Optionen einer patientenindividuellen Therapie.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulante und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die Therapie von mCRPC-Patienten, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, sind in Deutschland gemäß der Zulassung insbesondere die Medikamente Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon), Enzalutamid, Olaparib (für mCRPC-Patienten mit einer BRCA 1/2-Mutation/BRCA 1/2), die Kombination aus Olaparib + Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) sowie Niraparib in Kombination mit Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon; für mCRPC-Patienten mit einer BRCA 1/2-Mutation/BRCA 1/2) relevant.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile nach Zulassung der Kombination aus Talazoparib und Enzalutamid im vorliegenden Anwendungsgebiet ist derzeit nicht möglich. Einige der Aspekte, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil der Kombination aus Talazoparib und Enzalutamid haben könnten, werden im Folgenden qualitativ diskutiert.

Patientengruppen mit Kontraindikationen

Die Patienten in der Zielpopulation müssen sowohl für eine Behandlung mit Talazoparib als auch mit Enzalutamid in Frage kommen.

Gemäß der aktuellen Fachinformation ist Talazoparib kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen anderen sonstigen Bestandteil (2).

Zudem liegen gemäß der aktuellen Fachinformation für Talazoparib für folgende Patientengruppen weitere Informationen vor:

- Talazoparib sollte bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz nur angewendet werden, wenn der Nutzen gegenüber den möglichen Risiken überwiegt. Die Leberfunktion der Patienten sowie das Auftreten von Toxizitätsanzeichen sollte sorgfältig überwacht werden.
- Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder Hämodialyse-Patienten wird die Anwendung von Talazoparib nicht empfohlen. Talazoparib sollte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nur angewendet werden, wenn der Nutzen gegenüber den möglichen Risiken überwiegt. Die Nierenfunktion der Patienten sowie das Auftreten von Toxizitätsanzeichen sollte sorgfältig überwacht werden.

Zur Behandlung des mCRPC wird Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid angewandt (2). Der Einsatz von Enzalutamid ist gemäß Fachinformation kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Enzalutamid oder einen anderen sonstigen Bestandteil.

Zudem liegen gemäß der aktuellen Fachinformation für Enzalutamid für folgende Patientengruppe weitere Informationen vor (1):

- Bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer QT-Verlängerung oder mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung und bei Patienten, die als Begleitmedikation Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können, sollten die Ärzte das Nutzen-Risiken-Verhältnis einschließlich dem möglichen Auftreten von Torsade de Pointes abwägen, bevor die Behandlung mit Xtandi begonnen wird.

Angaben zu relativen Anteilen an Patienten, die diese Einschränkungen betreffen, sind nicht verfügbar.

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Talazoparib im Versorgungsalltag liegen nicht vor. Im Rahmen der Studie TALAPRO-2 kam es unter Behandlung mit Talazoparib + Enzalutamid in der Kohorte 1 (All-Comers) bei 19,8 % der Patienten und in der Kohorte 2 (HRR-defizient) bei 11,6 % der Patienten zu einem Abbruch von Talazoparib und/ oder Enzalutamid (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1).

Patientenpräferenzen in Deutschland

In den Studien zu Talazoparib wurden keine Patientenpräferenzen untersucht. Daher enthält dieser Abschnitt keine Angaben zu Patientenpräferenzen.

Marktanteile

In Abschnitt 3.1.2 wurden die geeigneten zVT im vorliegenden AWG detailliert erläutert. Grundsätzlich kann davon ausgegangen werden, dass der Einsatz von Wirkstoffen, die durch den G-BA im vorliegenden AWG als zVT benannt wurden sowie die nach dem Beratungsgespräch neu hinzu gekommenen Therapiekombinationen, dem allgemein

anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht und sich dieser Umstand entsprechend im deutschen Versorgungsalltag abbildet.

Für die Therapie von mCRPC-Patienten, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, sind in Deutschland gemäß der Zulassung insbesondere die Medikamente Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon), Enzalutamid, Olaparib (für mCRPC-Patienten mit einer BRCA 1/2-MutationBRCA 1/2), die Kombination aus Olaparib + Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) sowie Niraparib in Kombination mit Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon; für mCRPC-Patienten mit einer BRCA 1/2-MutationBRCA 1/2) relevant.

Die Kombination aus Talazoparib und Enzalutamid trägt zur Verbesserung der Therapiesituation von mCRPC-Patienten bei, indem sie die bereits etablierte NHT um ein neues Wirkprinzip ergänzt und dadurch eine intensivere Therapieoption darstellt. Für mit NHT vorbehandelte mCRPC-Patienten, die einen progredienten Verlauf der Erkrankung vorweisen, steht nur noch eine begrenzte Anzahl an Therapien zur Verfügung (32). Insbesondere für mCRPC-Patienten, die zuvor bereits eine Behandlung mit Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) erhalten haben, ermöglicht die Kombination aus Talazoparib und Enzalutamid neben einer Intensivierung der Behandlung durch die Hinzunahme eines neuen Wirkprinzips in Form des PARPi Talazoparib zudem einen Wechsel der NHT. Dies stellt im Vergleich zu den Kombinationen aus Olaparib und Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) sowie Niraparib und Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon; für mCRPC-Patienten mit einer BRCA 1/2-Mutation) ein Alleinstellungsmerkmal dar.

Derzeit liegen noch keine Daten zum Umfang des Einsatzes der Kombination aus Talazoparib und Enzalutamid zur Therapie des mCRPC im deutschen Versorgungsalltag vor. Eine Quantifizierung oder Prognose des Marktanteils von Talazoparib ist daher noch nicht verlässlich möglich. Aufgrund der oben genannten alternativen Behandlungsmöglichkeiten ist davon auszugehen, dass der tatsächlich mit Talazoparib behandelte Anteil der mCRPC-Patienten unter der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Zielpopulation liegt.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Talazoparib sowie dem Kombinationspartner Enzalutamid erfolgt oral in Form von Hartkapseln bzw. Filmtabletten. Daher kann grundsätzlich von einer ambulanten Versorgungsform ausgegangen werden. Aufgrund fehlender geeigneter Daten ist eine konkrete Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich nicht möglich.

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

In der Gesamtschau des vorherigen Abschnitts ergeben sich keine bedeutsamen Änderungen zu den in Abschnitt 3.3 beschriebenen Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Angaben zu Kosten, Verbrauch und zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid und den Vergleichswirkstoffen, der Anzahl von Behandlungen pro Patient pro Jahr, Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen und Behandlungstage pro Patient pro Jahr wurden der Fachinformation entnommen.

Die Berechnung der Arzneimittelkosten sowie der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte basiert auf den aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2024).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Astellas Pharma Europe B. V. Fachinformation: Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten. Stand: Mai. 2022.
2. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation: Talzenna®. Stand: Januar 2024.
3. AstraZeneca GmbH. Fachinformation: Zoladex® 10,8 mg. Stand: März. 2022.
4. ratiopharm GmbH. Fachinformation: Leuprolin-ratiopharm® 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat. Stand: Mai. 2022.

5. Ferring Pharmaceuticals A/S. Fachinformation: FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: März. 2022.
6. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Fachinformation: Profact® Depot 9,45 mg. Stand: März. 2020.
7. AstraZeneca AB. Fachinformation: Lynparza® 100 mg Filmtabletten Lynparza® 150 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2023.
8. Medipha Santé. Fachinformation: Pamorelin® LA 22,5 mg. Stand: August. 2023.
9. AstraZeneca GmbH. Fachinformation: Zoladex® 3,6 mg. Stand: März. 2022.
10. Medipha Santé. Fachinformation: Pamorelin® LA 11,25 mg. Stand: März. 2023.
11. Medipha Santé. Fachinformation: Pamorelin® LA 3,75 mg. Stand: März. 2023.
12. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Fachinformation: Profact® Depot 6,3 mg. Stand: Juni. 2023.
13. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Fachinformation: Profact® pro injectione/Profact® nasal. Stand: August. 2021.
14. Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A. Fachinformation: ELIGARD 22,5 mg (Leuprorelinacetat) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: September. 2022.
15. Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A. Fachinformation: ELIGARD 45 mg (Leuprorelinacetat) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: September. 2022.
16. Takeda GmbH. Fachinformation: Sixantone® 30 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. Stand: Juli. 2022.
17. Takeda GmbH. Fachinformation: Enantone® Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. Stand: Juli. 2022.
18. Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A. Fachinformation: ELIGARD 7,5 mg (Leuprorelinacetat) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: September. 2022.
19. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation: Prednison acis. Stand: März. 2022.
20. Winthrop Arzneimittel GmbH. Fachinformation: Predni H Tablinen 5 mg, Tabletten. Stand: Juli. 2022.
21. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation: Prednisolon acis®. Stand: November 2023.
22. GALENpharma GmbH. Fachinformation: Prednison 10 mg GALEN® Tabletten. Stand: März. 2021.
23. Qilu Pharma Spain S.L. Fachinformation: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abirateron Qilu 500 mg Filmtabletten. Stand: Oktober. 2022.
24. Mylan Ireland Limited. Fachinformation: Abirateron Mylan Filmtabletten. Stand: Juni. 2023.
25. Accord Healthcare S.L.U. Fachinformation: Abirateron Accord 250 mg Tabletten. Stand: September 2023.
26. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation: Akeega® 100 mg/500 mg Filmtabletten. Stand: April 2023.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-029 Talazoparib zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. 2023.
28. Hexal AG. Fachinformation: Leuprone® HEXAL® 3-Monatsdepot. Stand: Juni. 2022.
29. Hexal AG. Fachinformation: Leuprone® HEXAL® 1-Monatsdepot. Stand: Juni. 2022.

30. GKV-Spitzenverband. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname. Stand: 15. Januar 2024. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Festbeträge-und-Zuzahlungen/Festbeträge/_node.html. [Zugriff am: 21.11.2023]
31. Pfizer. Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2023.
32. 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: 21.11.2023]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Informationen sind der Fachinformation von Talzenna entnommen (1).

Anforderungen an die Diagnostik

Für die Auswahl von mCRPC-Patienten für eine Behandlung mit Talzenna ist kein Tumormutationstest erforderlich.

Anforderungen an die Qualifikationen von Ärztinnen und Ärzten

Die Behandlung mit Talzenna sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt durchgeführt und überwacht werden.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt 0,5 mg Talazoparib in Kombination mit 160 mg Enzalutamid einmal täglich. Die Therapie sollte bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden.

Bei nicht chirurgisch kastrierten Patienten sollte die medikamentöse Kastration mit einem Gonadotropin Releasing-Hormon (GnRH)-Analogon während der Behandlung fortgesetzt werden.

Angaben zur Dosierungsempfehlung entnehmen Sie bitte der vollständigen Fachinformation zu Enzalutamid.

Talzenna ist zur oralen Verabreichung indiziert. Um den Kontakt mit dem Kapselinhalt zu vermeiden, sollten die Kapseln im Ganzen geschluckt und nicht geöffnet oder aufgelöst werden. Talzenna kann unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden.

Auslassen einer Dosis

Falls der Patient sich erbricht oder eine Talzenna-Dosis auslässt, sollte keine zusätzliche Dosis eingenommen werden. Die nächste verordnete Dosis sollte zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Dosisanpassungen

Für die Kontrolle unerwünschter Arzneimittelwirkungen sollten je nach Schweregrad und klinischem Erscheinungsbild Unterbrechungen der Behandlung oder Dosisreduktionen in Betracht gezogen werden (Tabelle 3-19). Die empfohlenen Dosisreduktionsstufen für die Anwendung von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid (Prostatakarzinom) sind in Tabelle 3-20 aufgeführt.

Vor Beginn der Behandlung mit Talazoparib sollte eine Kontrolle des Differentialblutbilds erfolgen, die anschließend jeden Monat und sofern klinisch indiziert wiederholt werden sollte (siehe Tabelle 3-19).

Tabelle 3-19: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

	Unterbrechung der Behandlung mit Talzenna bis zum Erreichen folgender Werte	Wiederaufnahme der Behandlung mit Talzenna
Hämoglobin < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Wiederaufnahme der Behandlung mit Talzenna mit der nächstniedrigen Dosierung
Thrombozytenzahl < 50.000/μl	≥ 75.000/μl	
Neutrophilenzahl < 1.000/μl	≥ 1.500/μl	
Nicht-hämatologische Nebenwirkung des Grads 3 oder 4	≤ Grad 1	Wiederaufnahme der Behandlung mit Talzenna mit der nächstniedrigen Dosierung in Betracht ziehen oder Talzenna endgültig absetzen
dl: Deziliter; g: Gramm; μl: Mikroliter		

Tabelle 3-20: Dosisreduktionsstufen für Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid (Prostatakarzinom)*

	Dosisstufe
Empfohlene Anfangsdosis	0,5 mg einmal täglich
Erste Dosisreduktion	0,35 mg einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	0,25 mg einmal täglich
Dritte Dosisreduktion	0,1 mg einmal täglich
mg: Milligramm	

Angaben zur Dosisanpassung bei Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Enzalutamid entnehmen Sie bitte der vollständigen Fachinformation zu Enzalutamid.

* Die 0,1-mg-Kapseln sind zur Unterstützung von Dosisanpassungen vorgesehen und dürfen nicht gegen andere Stärken ausgetauscht werden.

Gleichzeitige Behandlung mit P-Glykoprotein (P-gp) Inhibitoren

Die Auswirkungen einer gleichzeitigen Verabreichung von P-gp-Inhibitoren auf die Talazoparib-Exposition bei einer Anwendung von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid wurden nicht untersucht. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von P-gp-Inhibitoren während der Behandlung mit Talazoparib vermieden werden.

Gegenanzeigen

Gegenanzeigen sind Stillzeit, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der nachfolgend aufgeführten sonstigen Bestandteile:

Kapselinhalt: Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet

Kapselhülle 0,1 mg: Hypromellose, Titandioxid (E 171)

Kapselhülle 0,25 mg: Hypromellose, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Titandioxid (E 171)

Drucktinte: Schellack (E 904), Propylenglycol (E 1520), Ammoniakwasser (E 527), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Kaliumhydroxid (E 525)

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Myelosuppression

Bei Patienten, die mit Talazoparib behandelt wurden, wurde über Myelosuppression in Form einer Anämie, Leukopenie/ Neutropenie und/ oder Thrombozytopenie berichtet. Die Behandlung mit Talazoparib sollte erst begonnen werden, wenn sich die Patienten von hämatologischen Toxizitäten der vorhergehenden Therapie (\leq Grad 1) erholt haben.

Patienten, die mit Talazoparib behandelt werden, sollten routinemäßig auf hämatologische Parameter und Anzeichen und Symptome einer Anämie, Leukopenie/ Neutropenie und/ oder Thrombozytopenie überwacht werden. Falls es zu solchen Ereignissen kommt, wird eine Dosisanpassung (Reduktion oder Unterbrechung) empfohlen. Unterstützende Maßnahmen mit oder ohne Blut- und/ oder Thrombozytentransfusionen und/ oder die Gabe Granulozytenkoloniestimulierender Faktoren können bei Bedarf erfolgen.

Myelodysplastisches Syndrom/ akute myeloische Leukämie

Bei Patienten, die PARP-Inhibitoren, einschließlich Talazoparib, erhielten, wurde über myelodysplastisches Syndrom/ akute myeloische Leukämie (MDS/ AML) berichtet. Insgesamt wurde bei < 1 % der Patienten mit soliden Tumoren, die in klinischen Studien mit Talazoparib behandelt wurden, über MDS/ AML berichtet. Faktoren, die zur Entwicklung eines MDS oder einer AML beitragen könnten, sind eine vorangegangene platinhaltige Chemotherapie, andere DNA-schädigende Wirkstoffe oder Strahlentherapie. Zu Beginn der Behandlung und anschließend monatlich während der Behandlung sollte eine Kontrolle des Blutbilds auf

hämatologische Toxizitäten erfolgen. Bei Bestätigung eines MDS oder einer AML sollte Talazoparib abgesetzt werden.

Venöse thromboembolische Ereignisse

Bei mCRPC-Patienten wurde unter Talzenna in Kombination mit Enzalutamid eine höhere Inzidenz venöser thromboembolischer Ereignisse beobachtet als bei alleiniger Verabreichung von Enzalutamid. Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome von tiefer Venenthrombose und Lungenembolie überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden.

Verhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter

Talazoparib erwies sich im in-vitro-Test auf Chromosomenaberrationen in humanen Lymphozyten im peripheren Blut und im in-vivo-Mikrokerntest im Knochenmark von Ratten als klastogen, war im Ames-Test aber nicht mutagen, und könnte bei einer Verabreichung an Schwangere dem Fötus schaden.

Männlichen Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter oder schwangeren Partnerinnen sollte geraten werden, während der Behandlung mit Talazoparib und für mindestens 4 Monate nach Einnahme der letzten Dosis ein wirksames Verhütungsmittel zu benutzen (auch nach Vasektomie).

Fertilität

Es liegen keine Informationen zur Fertilität von Patienten vor. Basierend auf nicht-klinischen Befunden in Hoden (teilweise reversibel) und Eierstock (reversibel) kann Talazoparib die Fertilität zeugungsfähiger Männer beeinträchtigen.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin $\leq 1 \times$ obere Normgrenze [*upper limit of normal*, ULN]) und Aspartat-Aminotransferase [AST] $>$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 1,0$ bis $1,5 \times$ ULN und beliebige AST), mittelschwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin $> 1,5$ bis $3,0 \times$ ULN und beliebige AST) oder schwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin $> 3,0 \times$ ULN und beliebige AST) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Talzenna in Kombination mit Enzalutamid wird für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) nicht empfohlen, da Pharmakokinetik und Sicherheit in dieser Patientengruppe nicht ermittelt wurden.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ($60 \text{ ml/min} \leq$ Kreatinin-Clearance [CrCl] $< 90 \text{ ml/min}$) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) beträgt die empfohlene Dosis von Talzenna einmal täglich 0,35 mg in Kombination mit Enzalutamid einmal täglich peroral. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ($15 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) beträgt die empfohlene Dosis von Talzenna einmal täglich 0,25 mg in Kombination mit Enzalutamid einmal täglich peroral. Es liegen keine Untersuchungen zu Talzenna bei Patienten mit einer CrCl $< 15 \text{ ml/min}$ oder bei Hämodialyse Patienten vor.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Talzenna bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Talzenna könnte einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Gabe von Talazoparib können Fatigue/ Asthenie oder Schwindel auftreten.

Bitte beachten Sie bei der Gabe von Talzenna in Kombination mit Enzalutamid auch die vollständige Fachinformation zu Enzalutamid bezüglich der Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Talazoparib ist ein Substrat der Arzneimitteltransporter P-gp und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) und wird hauptsächlich als unveränderte Verbindung über die Nieren ausgeschieden.

Nachfolgend sind Wirkstoffe mit möglichen Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen von Talazoparib aufgeführt.

P-gp-Inhibitoren*Wirkung von Enzalutamid*

Bei gleichzeitiger Anwendung mit 160 mg Enzalutamid erhöht sich die Talazoparib-Exposition ungefähr auf das 2-Fache. Bei einer Verabreichung von Talazoparib 0,5 mg täglich in Kombination mit Enzalutamid wird ungefähr eine vergleichbare Konzentration im Steady State (C_{trough}) erreicht wie bei Talazoparib 1 mg pro Tag. Wenn Talzenna in Kombination mit Enzalutamid verabreicht wird, beträgt die Anfangsdosis von Talzenna 0,5 mg. Die Wechselwirkung anderer Dosen als 160 mg Enzalutamid auf Talazoparib wurde nicht quantifiziert.

Die Auswirkungen einer gleichzeitigen Verabreichung anderer P-gp-Inhibitoren auf die Talazoparib-Exposition bei einer Anwendung von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid wurden nicht untersucht. Wenn eine gleichzeitige Anwendung von P-gp-Inhibitoren bei Verabreichung von Talzenna in Kombination mit Enzalutamid nicht vermieden werden kann, sollte der Patient auf möglicherweise verstärkte Nebenwirkungen überwacht werden.

Wirkung anderer P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung starker P-gp-Inhibitoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Amiodaron, Carvedilol, Clarithromycin, Cobicistat, Darunavir, Dronedaron, Erythromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lapatinib, Lopinavir, Propafenon, Chinidin, Ranolazin, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Tipranavir und Verapamil) sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung eines starken P-gp-Inhibitors nicht vermeidbar ist, sollte die Dosis von Talzenna reduziert werden.

P-gp-Induktoren

Bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Rifampin ist keine Anpassung der Talazoparib-Dosis erforderlich.

Die Auswirkungen anderer P-gp-Induktoren auf die Talazoparib-Exposition wurden jedoch nicht untersucht. Andere P-gp-Induktoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut) könnten die Talazoparib-Exposition verringern.

BCRP-Inhibitoren

Die Auswirkung von BCRP-Inhibitoren auf die PK von Talazoparib wurde in-vivo nicht untersucht. Eine gleichzeitige Anwendung von Talazoparib mit BCRP-Inhibitoren könnte die Talazoparib-Exposition erhöhen. Eine gleichzeitige Anwendung mit starken BCRP-Inhibitoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Curcumin and Ciclosporin) sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung starker BCRP-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, sollten die Patienten auf möglicherweise verstärkte Nebenwirkungen überwacht werden.

Wirkung säurereduzierender Arzneimittel

Die populationspharmakokinetische Analyse weist darauf hin, dass eine gleichzeitige Behandlung mit säurereduzierenden Arzneimitteln, einschließlich Protonenpumpenhemmer und Histaminrezeptor-2-Antagonisten (H₂RA) oder anderer säurereduzierender Arzneimittel, keine signifikanten Auswirkungen auf die Resorption von Talazoparib hat.

Systemische hormonelle Verhütung

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Talazoparib und oralen Kontrazeptiva wurden nicht durchgeführt.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt B und Punkt C) der European Public Assessment Report (EPAR)-Produktinformation entnommen (2).

B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

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

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

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

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

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt D) der EPAR-Produktinformation entnommen (2).

D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch. Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA),

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
<p>Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Langzeitwirksamkeit von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid in der Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, weiter zu charakterisieren, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie C3441021 (TALAPRO-2), einschließlich der finalen Analysen des Gesamtüberlebens (OS) in der gesamten Patientenpopulation und in allen Biomarker-Subgruppen (nach BRCAM- und HRRm-Status) vorlegen, einschließlich der Ergebnisse zum rPFS und der Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben für alle Subgruppen.</p>	
<p>Der klinische Studienbericht ist einzureichen bis:</p>	<p>November 2024</p>

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Der Europäische Union (EU)-RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen. Dieser enthält Angaben zur Durchführung von sowohl routinemäßigen als auch zusätzlichen Pharmakovigilanz- bzw. Risikominimierungstätigkeiten.

Eine Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung im EU-RMP ist in Tabelle 3-21 dargestellt. Es sind keine Studien/ Aktionen, die über die routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung oder routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten hinausgehen, nach der Zulassung von Talazoparib geplant.

Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine		
Wichtige potenzielle Risiken		
Zweite primäre maligne Erkrankung (außer MDS/ AML)	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitte 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Diese enthalten in-vitro und in-vivo Ergebnisse zur Mutagenese. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> • Keine 	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten abgesehen vom Berichten von unerwünschten Reaktionen und Signaldetektion <ul style="list-style-type: none"> • keine Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • keine
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitte 4.4 und 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. In diesen werden Empfehlungen zur Nutzung von Schwangerschaftsverhütung erläutert. • Abschnitt 2 der Packungsbeilage Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> • Keine 	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten abgesehen vom Berichten von unerwünschten Reaktionen und Signaldetektion <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up Fragebogen zur Schwangerschaft (ergänzende Formulare zur Exposition bei Schwangerschaft) um weitere Daten über dieses Sicherheitsbedenken zu gewinnen Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Fehlende Informationen		
Keine		
Quelle: (3) AML: Akute myeloische Leukämie; EU: Europäische Union; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; RMP: Risk-Management-Plan		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren, über die Angaben der Fachinformation, EPAR-Produktinformation und des EU-RMP hinausgehende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Talazoparib.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die in diesem Abschnitt dargestellten Informationen wurden die Fachinformation (1) und EPAR-Produktinformation (2) sowie die Zusammenfassung des EU-RMP herangezogen (3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation: Talzenna[®]. Stand: Januar 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR)-Produktinformation für Talzenna[®]. 2023.
3. Pfizer. EU Risk Management Plan (RMP). 2023.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	<p>„Vor Beginn der Behandlung mit Talzenna sollte eine Kontrolle des Differentialblutbildes erfolgen, die anschließend jeden Monat und sofern klinisch indiziert wiederholt werden sollte (siehe Tabelle 1 und Abschnitt 4.4).“ (Abschnitt 4.2)</p> <p>„Myelosuppression [...] Patienten, die mit Talazoparib behandelt werden, sollten routinemäßig auf hämatologische Parameter und Anzeichen und Symptome einer Anämie, Leukopenie/ Neutropenie und/ oder Thrombozytopenie überwacht werden. [...] Unterstützende Maßnahmen mit oder ohne Blut- und/ oder Thrombozytentransfusionen und/ oder die Gabe Granulozyten-koloniestimulierender Faktoren können bei Bedarf erfolgen.“ (Abschnitt 4.4)</p> <p>„Myelodysplastisches Syndrom/ akute myeloische Leukämie [...] Zu Beginn der Behandlung und anschließend monatlich während der Behandlung sollte eine Kontrolle des Differentialblutbildes auf hämatologische Toxizitäten erfolgen. [...]“ (Abschnitt 4.4)</p> <p>„Venöse thromboembolische Ereignisse [...] Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome von tiefer Venenthrombose und Lungenembolie überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden [...]“ (Abschnitt 4.4)</p>	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben stammen aus der Fachinformation von Talazoparib mit Stand: Januar 2024 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben

Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-22 bei.

Die in Tabelle 3-22 genannten ärztlichen Leistungen werden in der verwendeten Version des einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) vollständig abgebildet.

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

Das Vorliegen geeigneter Gebührenordnungspositionen wurden basierend auf der EBM-Version mit dem Stand 01. Oktober 2023 überprüft (2)

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation: Talzenna®. Stand: Januar 2024.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Online-Version des EBM. 2023. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 09.11.2023]