

Talazoparib (Prostatakarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-22

Version: 1.0

Stand: 13.05.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1783

DOI: 10.60584/A24-22

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Talazoparib (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.02.2024

Interne Projektnummer

A24-22

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-22>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Talazoparib (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-22>.

Schlagwörter

Talazoparib, Enzalutamid, Prostata-Tumoren – Kastrationsresistente, Nutzenbewertung, NCT03395197

Keywords

Talazoparib, Enzalutamide, Prostatic Neoplasms – Castration-Resistant, Benefit Assessment, NCT03395197

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Carolin Haubenreich
- Christiane Balg
- Moritz Felsch
- Simone Heß
- Florina Kerekes
- Maximilian Kind
- Philip Kranz
- Katharina Wölke

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Talazoparib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Talazoparib wird in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) angewendet, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Talazoparib (in Kombination mit Enzalutamid) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 07.02.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.4
I Abbildungsverzeichnis	I.6
I Abkürzungsverzeichnis	I.12
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.14
I 2 Fragestellung.....	I.32
I 3 Fragestellung 1: Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.....	I.36
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.36
I 3.1.1 Eingeschlossene Studien	I.36
I 3.1.2 Studiencharakteristika.....	I.37
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.57
I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.57
I 3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.63
I 3.2.3 Ergebnisse.....	I.65
I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.79
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.84
I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.84
I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.91
I 4 Fragestellung 2: Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.....	I.95
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.95
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.95
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.95
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.96
I 6 Literatur.....	I.99
I Anhang A Suchstrategien.....	I.101
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.102
I Anhang B.1 Mortalität.....	I.102
I Anhang B.2 Morbidität.....	I.103
I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	I.119
I Anhang B.4 Nebenwirkungen	I.126

I Anhang C	Forest Plots zu eigenen Berechnungen	I.133
I Anhang C.1	Mortalität.....	I.133
I Anhang C.2	Morbidität.....	I.133
I Anhang C.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	I.138
I Anhang C.4	Nebenwirkungen	I.141
I Anhang D	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.144
I Anhang E	Antineoplastische Folgetherapien	I.154
I Anhang F	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.155

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Talazoparib + Enzalutamid	I.15
Tabelle 3: Talazoparib + Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.30
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Talazoparib + Enzalutamid	I.32
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Enzalutamid	I.36
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid	I.38
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid	I.40
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid	I.49
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid	I.50
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid	I.53
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid	I.56
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid	I.58
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid	I.64
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid	I.66
Tabelle 15: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid	I.80
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Talazoparib + Enzalutamid vs. Enzalutamid	I.86
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid für Patienten ohne HRR-Mutation	I.92
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid für Patienten mit HRR-Mutation	I.93
Tabelle 19: Talazoparib + Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.97

Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid	I.145
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid.....	I.149
Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid.....	I.150
Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid.....	I.151
Tabelle 24: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid.....	I.154

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Übersicht zur Zusammensetzung der Kohorte 1 und Kohorte 2 der Studie TALAPRO-2.....	I.43
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation).....	I.102
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Kohorte 2 (mit HRR-Mutation).....	I.102
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt symptomatischer Knochenbruch, Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	I.103
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt symptomatischer Knochenbruch, Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	I.103
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rückenmarkskompression, Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	I.104
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rückenmarkskompression, Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	I.104
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	I.105
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	I.105
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation).....	I.106
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation).....	I.106
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	I.107
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	I.107
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation).....	I.108
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation).....	I.108
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	I.109
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	I.109
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	I.110

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	I.110
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	I.111
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	I.111
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	I.112
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	I.112
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	I.113
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	I.113
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	I.114
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	I.114
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptome des Harntraktes (EORTC QLQ-PR25), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation).....	I.115
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptome des Harntraktes (EORTC QLQ-PR25), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation).....	I.115
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Darmsymptome (EORTC QLQ- PR25), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation).....	I.116
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Darmsymptome (EORTC QLQ- PR25), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation).....	I.116
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt hormonbehandlungsbezogene Symptome (EORTC QLQ-PR25), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	I.117
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt hormonbehandlungsbezogene Symptome (EORTC QLQ-PR25), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	I.117
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	I.118
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	I.118
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation).....	I.119
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation).....	I.119
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ- C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	I.120

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation).....	I.120
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	I.121
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	I.121
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	I.122
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation).....	I.122
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	I.123
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation).....	I.123
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	I.124
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation).....	I.124
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-PR25), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation).....	I.125
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-PR25), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation).....	I.125
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation).....	I.126
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Kohorte 2 (mit HRR-Mutation).....	I.126
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs, Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation).....	I.127
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs, Kohorte 2 (mit HRR-Mutation).....	I.127
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	I.128
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	I.128
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwindelgefühl (PT, UEs), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	I.129
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwindelgefühl (PT, UEs), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	I.129
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	I.130

Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	I.131
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	I.131
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	I.132
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	I.132
Abbildung 63: Metaanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Kohorte 1 (ohne HRR- Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2.....	I.133
Abbildung 64: Metaanalyse für den Endpunkt symptomatischer Knochenbruch, Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2.....	I.133
Abbildung 65: Metaanalyse für den Endpunkt Rückenmarkskompression, Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2	I.133
Abbildung 66: Metaanalyse für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2.....	I.134
Abbildung 67: Metaanalyse für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2.....	I.134
Abbildung 68: Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2.....	I.134
Abbildung 69: Metaanalyse für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2.....	I.135
Abbildung 70: Metaanalyse für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2	I.135
Abbildung 71: Metaanalyse für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2	I.135
Abbildung 72: Metaanalyse für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2.....	I.136
Abbildung 73: Metaanalyse für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2.....	I.136
Abbildung 74: Metaanalyse für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2	I.136
Abbildung 75: Metaanalyse für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2	I.137

Abbildung 76: Metaanalyse für den Endpunkt Symptome des Harntraktes (EORTC QLQ-PR25), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2.....	I.137
Abbildung 77: Metaanalyse für den Endpunkt Darmsymptome (EORTC QLQ-PR25), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2.....	I.137
Abbildung 78: Metaanalyse für den Endpunkt hormonbehandlungsbezogene Symptome (EORTC QLQ-PR25), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2.....	I.138
Abbildung 79: Metaanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2.....	I.138
Abbildung 80: Metaanalyse für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2.....	I.138
Abbildung 81: Metaanalyse für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2.....	I.139
Abbildung 82: Metaanalyse für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2.....	I.139
Abbildung 83: Metaanalyse für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2.....	I.139
Abbildung 84: Metaanalyse für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2.....	I.140
Abbildung 85: Metaanalyse für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2.....	I.140
Abbildung 86: Metaanalyse für den Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-PR25), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2.....	I.140
Abbildung 87: Metaanalyse für den Endpunkt SUEs, Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2.....	I.141
Abbildung 88: Metaanalyse für den Endpunkt schwere UEs, Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2.....	I.141
Abbildung 89: Metaanalyse für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2.....	I.141
Abbildung 90: Metaanalyse für den Endpunkt Schwindelgefühl (PT, UEs), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2.....	I.142

Abbildung 91: Metaanalyse für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2..... I.142

Abbildung 92: Metaanalyse für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2 I.142

Abbildung 93: Metaanalyse für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2..... I.143

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AML	akute myeloische Leukämie
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food-and-Drug-Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GnRH	Gonadotropin-freisetzendes Hormon
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mCRPC	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
nmCRPC	nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
QLQ-PR25	Quality of Life Questionnaire – Prostata 25
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
rPFS	radiologisch bestätigtes progressionsfreies Überleben
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfrage
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse

Abkürzung	Bedeutung
VAS	visuelle Analogskala
WHO	World-Health-Organization

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Talazoparib (in Kombination mit Enzalutamid) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 07.02.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid (im Folgendem Talazoparib + Enzalutamid) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Talazoparib + Enzalutamid
 (mehreseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist ^{b, c, d}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist) oder ▪ Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist) oder ▪ Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist) oder ▪ Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit BRCA-Mutationen sowie für Patienten ohne BRCA-Mutationen mit symptomatischem Verlauf der Erkrankung)

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Talazoparib + Enzalutamid
 (mehreseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
2	Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist ^{b, e}	Patientenindividuelle Therapie ^f unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist), ▪ Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet), ▪ Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon und ▪ Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist) unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des BRCA1/2-Mutationsstatus.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Talazoparib + Enzalutamid
 (mehreseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. Darüber hinaus wird eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen während der Studie vorausgesetzt (z. B. Einsatz von Bisphosphonaten, Denosumab, Bestrahlung).</p> <p>c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst gemäß G-BA mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>d. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass die Patienten bereits eine Vortherapie mittels Docetaxel oder NHA in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können.</p> <p>e. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass die Patienten zusätzlich zur vorherigen Therapie des mCRPC auch bereits eine weitere Vortherapie mittels Docetaxel oder NHA in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können.</p> <p>f. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des genannten Kriteriums ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p>		
<p>ADT: Androgendeprivationstherapie, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NHA: neuartige hormonelle Substanz; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die vom pU in Modul 3 A dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie weicht bei Fragestellung 1 in einzelnen der genannten alternativen Therapieoptionen von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Da der pU für Fragestellung 1 die vom G-BA benannte Option Enzalutamid als zweckmäßige Vergleichstherapie auswählt und Evidenz gegenüber dieser Option vorlegt, hat dies jedoch keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung. Für Fragestellung 2 weicht der pU bei der Benennung einzelner Komponenten der patientenindividuellen Therapie von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Da der pU keine Daten zu Fragestellung 2 vorlegt, bleibt dies für die

Nutzenbewertung ebenfalls ohne Konsequenz. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Fragestellung 1: Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung zu Fragestellung 1 wird die Studie TALAPRO-2 herangezogen.

Die Studie TALAPRO-2 besteht aus 2 Teilen. Der nicht randomisierte Teil 1 der Studie diene der Dosisfindung von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid und ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Bei Teil 2 der Studie TALAPRO-2 handelt es sich um eine laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Talazoparib + Enzalutamid mit Placebo + Enzalutamid.

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit mCRPC, die noch keine Vortherapie im aktuellen Krankheitsstadium (mCRPC) oder im Stadium des nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (nmCRPC) erhalten haben. Die Patienten wiesen gemäß Einschlusskriterien eine Krankheitsprogression bei bestehender Androgendeprivationstherapie (ADT) durch medikamentöse oder chirurgische Kastration auf. Des Weiteren sollten die Patienten zu Studieneintritt einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen, und asymptomatisch oder mild symptomatisch sein (erhoben über den Brief Pain Inventory-Short Form [BPI-SF] Item 3 [stärkster Schmerz] < 4).

Insgesamt wurden 1106 Patienten im Rahmen von 3 Kohorten in Teil 2 der Studie TALAPRO-2 eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach den Faktoren Vorliegen einer HRR-Mutation (ja / nein bzw. unklar) und vorherige Therapie mit einer neuartigen hormonellen Substanz oder taxanhaltiger Chemotherapie für das hormonsensitive Prostatakarzinom (ja / nein).

Die Behandlung mit Talazoparib und Enzalutamid erfolgte ohne relevante Abweichungen von der jeweiligen Fachinformation. Patienten ohne vorangegangene bilaterale Orchiektomie sollten zusätzlich zur Studienmedikation eine mindestens seit 4 Wochen vor Randomisierung bestehende ADT mit einem GnRH-Agonisten / -Antagonisten während der gesamten Studie fortsetzen. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur radiografischen Krankheitsprogression, bis zu einer inakzeptablen Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung des Patienten oder der Prüferin bzw. des Prüfers oder Tod des Patienten.

Primärer Endpunkt der Studie ist das radiografisch bestätigte progressionsfreie Überleben (rPFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Relevanz der Kohorten der Studie TALAPRO-2 und Vorgehen des pU

Teil 2 der Studie TALAPRO-2 umfasst 3 Kohorten. Die Zusammensetzung der Kohorten wird im Folgenden beschrieben:

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

Die Kohorten der Studie TALAPRO-2 wurden unter identischem statistischen Analyseplan und Studienprotokoll durchgeführt. Somit sind alle 3 Kohorten insgesamt als 1 Studie zu betrachten und die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation (N=1106 Patienten) wären grundsätzlich für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Die 71 Patienten der chinesischen Extensionskohorte der Studie TALAPRO-2, die nicht bereits von Kohorte 1 umfasst sind, machen dabei nur einen Anteil von 6,4 % (71/1106) der gesamten Studienpopulation aus. Daher wird davon ausgegangen, dass die Nichtberücksichtigung der 71 zusätzlichen

chinesischen Patienten die Ergebnisse nicht relevant beeinflusst. Eine gemeinsame Auswertung aller Patienten aus Kohorte 1 und 2 (ohne Überlappung) mit insgesamt 1035 Patienten kann somit als eine hinreichende Annäherung an die Gesamtpopulation der Studie angesehen werden.

Der pU legt zwar Daten zu Kohorte 1 und Kohorte 2 vor, er nimmt jedoch keine gemeinsame Auswertung von Kohorte 1 und 2 ohne die Überlappung der 169 in beiden Kohorten enthaltenen Patienten vor.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Von der Zulassung von Talazoparib sind sowohl Patienten ohne als auch mit HRR-Mutation umfasst, auch der G-BA unterscheidet in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zwischen Patienten mit bzw. ohne HRR-Mutation. Entsprechend stellt die Gesamtpopulation der Studie (ohne Überlappung) die relevante Population für die Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung dar. Auswertungen für die Gesamtpopulation der Studie (ohne Überlappung) legt der pU nicht vor. Basierend auf den Subgruppenergebnissen zu Patienten ohne HRR-Mutation oder unbekanntem HRR-Mutationsstatus aus Kohorte 1 (im Folgenden zusammenfassend als Kohorte 1 ohne HRR-Mutation bezeichnet) und den Ergebnissen aller Patienten aus Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) ist es jedoch möglich, die Gesamtpopulation ohne Überlappung mit insgesamt 1035 Patienten metaanalytisch auszuwerten. Der Einfluss des Merkmals HRR-Mutationsstatus auf die Ergebnisse wird im Rahmen der Metaanalyse mittels Heterogenitätstest betrachtet. Weitere Subgruppenanalysen (z. B. für spezifische HRR-Mutationen oder Alter) sind jedoch nicht möglich.

Für die Nutzenbewertung werden die metanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Gesamtpopulation (Kohorte 1 ohne Mutation und Kohorte 2 mit Mutation, ohne Überlappung) für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Für Angaben wie z. B. Patientencharakteristika, Studienverlauf etc., für die nur separate Angaben zu Kohorte 1 und Kohorte 2 vorliegen, werden aufgrund der Größe der Kohorte 1 (78 % der insgesamt 1035 Patienten aus Kohorte 1 ohne Mutation und Kohorte 2 mit Mutation) diese Angaben als Annäherung an die bewertungsrelevante Gesamtpopulation dargestellt.

Limitationen der Studie TALAPRO-2

Indikation für eine Chemotherapie in der Studie TALAPRO-2

Talazoparib + Enzalutamid ist zugelassen für erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. In der Studie TALAPRO-2 war dies kein explizites Einschlusskriterium. Es war lediglich vorgegeben, dass nur Patienten mit einem BPI-SF Item 3 (stärkster Schmerz) < 4 (entsprechend keiner oder einer milden Symptomatik) eingeschlossen werden.

Aus den Einschlusskriterien der Studie TALAPRO-2 lässt sich nicht eindeutig entnehmen, ob für alle Patienten der Studienpopulation die Zulassungsbeschränkung „Chemotherapie klinisch nicht indiziert“ erfüllt ist. Insgesamt verbleibt eine Unsicherheit, ob auch Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, für die eine Chemotherapie klinisch indiziert gewesen wäre. Vor dem Hintergrund, dass keine klaren Kriterien vorliegen, wann eine Chemotherapie klinisch indiziert ist, und unter Einbezug der verfügbaren Angaben zu Symptomatik und Vorbehandlung der eingeschlossenen Patienten wird in der vorliegenden Situation jedoch davon ausgegangen, dass dieser Anteil in einem Bereich liegt, der es zulässt, die metaanalytisch zusammengefasste Auswertung aller Patienten aus Kohorte 1 und Kohorte 2 (ohne Überlappung) für die vorliegende Fragestellung heranzuziehen. In der Gesamtschau wird diese Unsicherheit bei der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Adäquate Behandlung von Knochenmetastasen

Gemäß der Hinweise des G-BA im Dokument zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen während der Studie vorausgesetzt (z. B. Einsatz von Bisphosphonaten, Denosumab, Bestrahlung). Gemäß Studienprotokoll der Studie TALAPRO-2 war eine palliative Strahlentherapie oder Operation jedoch erst nach einer radiografischen Progression und Konsultation des Sponsors erlaubt. Es bleibt unklar ob bzw. bei wie vielen Patienten die Einschränkung des Einsatzes einer palliativen Strahlentherapie und einer Operation dazu geführt hat, dass Knochenmetastasen ggf. nicht adäquat behandelt wurden. Andere Begleitbehandlungen von Knochenmetastasen (z. B. Bisphosphonate und Denosumab) waren nicht eingeschränkt. Die bestehende Unsicherheit wird in der Aussagesicherheit berücksichtigt. Die beschriebene Einschränkung beim Einsatz einer palliativen Strahlentherapie oder Operation wirkt sich zudem auf die Interpretierbarkeit anderer Endpunkte (z. B. BPI-SF) aus, da den Patienten dadurch bis zur Progression nur eine eingeschränkte (Schmerz-)Therapie zur Behandlung von Knochenmetastasen zur Verfügung stand.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie TALAPRO-2

Die vom G-BA für Fragestellung 1 bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst in Abhängigkeit von verschiedenen Patienten- und Krankheitscharakteristika mehrere, alternative Therapieoptionen. Der pU wählt aus den Alternativen Enzalutamid, die der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet bzw. nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat.

Wie im Abschnitt „Indikation für eine Chemotherapien in der Studie TALAPRO-2“ beschrieben, verbleibt eine Unsicherheit, ob auch Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, für die

eine Chemotherapie klinisch indiziert gewesen wäre und für die Enzalutamid entsprechend keine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Dies wird wie oben beschrieben bei der Aussagesicherheit berücksichtigt. Es wird aber davon ausgegangen, dass dieser Anteil in einem Bereich liegt, der es zulässt die Gesamtpopulation der Studie TALAPRO-2 heranzuziehen.

Vorbehandlung in der Studie TALAPRO-2

In der Studie war eine Vorbehandlung mit Enzalutamid, Darolutamid und Apalutamid nicht erlaubt. Zudem war eine vorherige Therapie im nmCRPC grundsätzlich ausgeschlossen. Abirateron und Docetaxel waren hingegen in früheren hormon-sensitiven Stadien des Prostatakarzinoms erlaubt. Es bleibt insgesamt unklar, wie sich diese Einschränkung der Vortherapie in der Studie TALAPRO-2 auf die aktuelle Situation im Versorgungsalltag übertragen lässt. Für die Nutzenbewertung bleibt dies ohne Konsequenz.

Datenschnitte

Es werden die vorgelegten Daten zum Food-and-Drug-Administration(FDA)-Datenschnitt vom 28.03.2023 herangezogen.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie TALAPRO-2 als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten symptomatischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression, Schmerz (BPI-SF Item 3 und BPI-SF Item 9a–g), Symptomatik (erhoben über den European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire – Core 30 [QLQ-C30] und den EORTC Quality of Life Questionnaire – Prostate 25 [QLQ-PR25]), Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS]), gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-PR25), SUEs, schwere UEs, und weitere spezifische UEs ist aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiten als hoch zu bewerten. Für die Endpunkte Schmerz (BPI-SF Item 3 und BPI-SF Item 9a–g), Symptomatik (erhoben über den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-PR25), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-PR25) trägt zudem ein im Studienverlauf stark sinkender, zwischen den Therapiearmen differenzieller Rücklauf von Fragebogen zum hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse bei. Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Dennoch ist für den Endpunkt die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu

erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach Abbruch der Therapie aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch geführt hätten, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar. Für die Endpunkte MDS (UEs) und AML (UEs) liegen keine geeigneten Auswertungen vor, daher entfällt eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte.

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der Unsicherheiten, ob für alle Patienten der Studienpopulation eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert war und ob für alle Patienten eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen möglich war, reduziert. Insgesamt können aufgrund dieser Einschränkung auf Basis der vorliegenden Informationen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Patienten mit HRR-Mutation zeigt sich bei der Betrachtung der Ergebnisse ein statistisch signifikanter Vorteil, es liegt jedoch kein statistisch signifikanter Interaktionstest vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatischer Knochenbruch und Rückenmarkskompression

Für die Endpunkte symptomatischer Knochenbruch und Rückenmarkskompression zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

Für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid für Patienten ohne HRR-Mutation im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt. Für Patienten mit HRR-Mutation ergibt sich ein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid.

Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik

EORTC QLQ-C30

Fatigue, Dyspnoe und Appetitverlust

Für die Endpunkte Fatigue, Dyspnoe und Appetitverlust zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Talazoparib + Enzalutamid. Der Unterschied ist allerdings für diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Talazoparib + Enzalutamid. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid.

Schmerzen

Für den Endpunkt Schmerzen zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid für Patienten ohne HRR-Mutation im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt. Für Patienten mit HRR-Mutation ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid.

Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö

Für die Endpunkte Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-PR25

Symptome des Harntraktes

Für den Endpunkt Symptome des Harntraktes zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid für Patienten ohne HRR-Mutation im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt. Für Patienten mit HRR-Mutation ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid.

Darmsymptome und hormonbehandlungsbezogene Symptome

Für die Endpunkte Darmsymptome und hormonbehandlungsbezogene Symptome zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Inkontinenzhilfe

Für den Endpunkt Inkontinenzhilfe liegen keine geeigneten Daten vor, da das Vorgehen des pU nicht sicherstellt, dass die Belastung von Patienten, die erst im Verlauf der Behandlung eine Inkontinenz entwickeln, erfasst wird. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Globaler Gesundheitsstatus

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Talazoparib + Enzalutamid. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Talazoparib + Enzalutamid für Patienten ohne HRR-Mutation im Vergleich zu Enzalutamid. Für Patienten mit HRR-Mutation

ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Körperliche Funktion

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Talazoparib + Enzalutamid für Patienten ohne HRR-Mutation im Vergleich zu Enzalutamid. Für Patienten mit HRR-Mutation ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid.

Rollenfunktion

Für den Endpunkt Rollenfunktion zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Talazoparib + Enzalutamid für Patienten ohne HRR-Mutation im Vergleich zu Enzalutamid. Für Patienten mit HRR-Mutation ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-PR25

Sexuelle Aktivität

Für den Endpunkt sexuelle Aktivität zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Sexualfunktion

Für den Endpunkt Sexualfunktion liegen keine geeigneten Daten vor, da das Vorgehen des pU nicht sicherstellt, dass die Belastung von Patienten, die erst im Verlauf der Behandlung sexuell aktiv werden, erfasst wird. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Talazoparib + Enzalutamid. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid.

MDS und AML (jeweils UEs)

Für die Endpunkte MDS und AML (jeweils UEs) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwindelgefühl (UEs)

Für den Endpunkt Schwindelgefühl (UEs) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Talazoparib + Enzalutamid. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Talazoparib + Enzalutamid für Patienten ohne HRR-Mutation im Vergleich zu Enzalutamid. Für Patienten mit HRR-Mutation ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs), Anämie (schwere UEs) und Untersuchungen (schwere UEs)

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs), Anämie (schwere UEs) und Untersuchungen (schwere UEs) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Talazoparib + Enzalutamid. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellung 1)

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, jedoch lediglich für den verkürzten Beobachtungszeitraum.

Das Merkmal HRR-Mutationsstatus stellt für mehrere Endpunkte einen Effektmodifikator dar. Aufgrund dieser Effektmodifikationen werden im Folgenden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach HRR-Mutationsstatus getrennt abgeleitet.

Patienten ohne HRR-Mutation

Für Patienten ohne HRR-Mutation zeigen sich ausschließlich negative Effekte in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (hier in unterschiedlichen Schweregradkategorien) mit geringem bis erheblichem Ausmaß. Insgesamt ergibt sich für Patienten ohne HRR-Mutation ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

Patienten mit HRR-Mutation

Für Patienten mit HRR-Mutation zeigt sich für die Morbiditätsendpunkte zum Schmerz (Stärkster Schmerz [BPI-SF Item 3] und Schmerzen [EORTC QLQ-C30]), sowie für Symptome des Harntraktes (EORTC QLQ-PR25) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) ebenfalls ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Es ist anzumerken, dass sich für den Endpunkt Gesamtüberleben bei der Betrachtung der Ergebnisse ein statistisch signifikanter Vorteil für die Patienten mit HRR-Mutation zeigt, es liegt jedoch kein statistisch signifikanter Interaktionstest vor. Demgegenüber stehen eine Reihe negativer Effekte in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen (hier in unterschiedlichen Schweregradkategorien) mit geringem bis erheblichem Ausmaß. Diese negativen Effekte stellen die positiven Effekte für Patienten mit HRR-Mutation gänzlich infrage. Insgesamt ist daher für Patienten mit HRR-Mutation ein Zusatznutzen nicht belegt.

Zusammenfassung

Zusammenfassend gibt es für Patienten ohne HRR-Mutation mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Talazoparib + Enzalutamid gegenüber Enzalutamid. Für Patienten mit HRR-Mutation ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid gegenüber Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Fragestellung 2: Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist

Ergebnisse

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung 2 keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellung 2)

Der pU legt in seinem Dossier für Patienten mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Talazoparib + Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Fragestellung 2 nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Talazoparib + Enzalutamid.

Tabelle 3: Talazoparib + Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist ^{b, c, d}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist) oder ▪ Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist) oder ▪ Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist) oder ▪ Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit BRCA-Mutationen sowie für Patienten ohne BRCA-Mutationen mit symptomatischem Verlauf der Erkrankung) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten ohne HRR-Mutation: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen^e ▪ Patienten mit HRR-Mutation: Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist ^{b, f}	<p>Patientenindividuelle Therapie^g unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist), ▪ Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet), ▪ Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon und ▪ Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist) <p>unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des BRCA1/2-Mutationsstatus.</p>	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Talazoparib + Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. Darüber hinaus wird eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen während der Studie vorausgesetzt (z. B. Einsatz von Bisphosphonaten, Denosumab, Bestrahlung).</p> <p>c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst gemäß G-BA mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>d. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass die Patienten bereits eine Vortherapie mittels Docetaxel oder NHA in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können.</p> <p>e. In die Studie TALAPRO-2 wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 und einem BPI-SF Item 3 < 4 (mild- bzw. asymptomatisch) eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. auf zu Studienbeginn symptomatische Patienten (BPI-SF Item 3 ≥ 4) übertragen werden können (siehe auch FN c, zu den Hinweisen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>f. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass die Patienten zusätzlich zur vorherigen Therapie des mCRPC auch bereits eine weitere Vortherapie mittels Docetaxel oder NHA in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können.</p> <p>g. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des genannten Kriteriums ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Sollte nur eine Single- Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p>			
<p>ADT: Androgendeprivationstherapie, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NHA: neuartige hormonelle Substanz; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid (im Folgendem Talazoparib + Enzalutamid) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Talazoparib + Enzalutamid (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist ^{b, c, d}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist) oder ▪ Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist) oder ▪ Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist) oder ▪ Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit BRCA-Mutationen sowie für Patienten ohne BRCA-Mutationen mit symptomatischem Verlauf der Erkrankung)

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Talazoparib + Enzalutamid
 (mehreseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
2	Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist ^{b, e}	Patientenindividuelle Therapie ^f unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist), ▪ Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet), ▪ Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon und ▪ Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist) unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des BRCA1/2-Mutationsstatus.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Talazoparib + Enzalutamid
 (mehreseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. Darüber hinaus wird eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen während der Studie vorausgesetzt (z. B. Einsatz von Bisphosphonaten, Denosumab, Bestrahlung).</p> <p>c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst gemäß G-BA mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>d. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass die Patienten bereits eine Vortherapie mittels Docetaxel oder NHA in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können.</p> <p>e. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass die Patienten zusätzlich zur vorherigen Therapie des mCRPC auch bereits eine weitere Vortherapie mittels Docetaxel oder NHA in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können.</p> <p>f. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des genannten Kriteriums ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p>		
<p>ADT: Androgendeprivationstherapie, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NHA: neuartige hormonelle Substanz; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die vom pU in Modul 3 A dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie weicht bei Fragestellung 1 in einzelnen der genannten alternativen Therapieoptionen von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Da der pU für Fragestellung 1 die vom G-BA benannte Option Enzalutamid als zweckmäßige Vergleichstherapie auswählt und Evidenz gegenüber dieser Option vorlegt, hat dies jedoch keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung. Für Fragestellung 2 weicht der pU bei der Benennung einzelner Komponenten der patientenindividuellen Therapie von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Da der pU keine Daten zu Fragestellung 2 vorlegt, bleibt dies für die

Nutzenbewertung ebenfalls ohne Konsequenz. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Fragestellung 1: Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Talazoparib (Stand zum 15.01.2024)
- bibliografische Recherche zu Talazoparib (letzte Suche am 15.01.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Talazoparib (letzte Suche am 15.01.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Talazoparib (letzte Suche am 15.01.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Talazoparib (letzte Suche am 20.02.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Enzalutamid

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
C3441021 (TALAPRO-2 ^c)	ja	ja	nein	ja [2-9]	ja [10,11]	ja [12-14]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU; pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Für die Nutzenbewertung zu Fragestellung 1 wird die Studie TALAPRO-2 herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

I 3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
TALAPRO-2	RCT, doppelblind, parallel (Teil 2) ^b	erwachsene Patienten mit mCRPC ^c mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ECOG-PS ≤ 1 und ▪ BPI-SF Item 3 Wert: < 4 	Kohorte 1 ^d : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Talazoparib + Enzalutamid (N = 402) ▪ Placebo + Enzalutamid (N = 403) Kohorte 2 ^e : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Talazoparib + Enzalutamid (N = 200) ▪ Placebo + Enzalutamid (N = 199) chinesische Extensionskohorte ^f : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Talazoparib + Enzalutamid (N = 63) ▪ Placebo + Enzalutamid (N = 62) 	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis zur radiografischen Krankheitsprogression ^g , inakzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung des Patienten oder der Prüferin / des Prüfers, oder Tod Beobachtung ^h : endpunktspezifisch, maximal bis Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor	287 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Neuseeland, Norwegen, Peru, Polen, Portugal, Schweden, Spanien, Südafrika, Südkorea, Tschechien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 08/2017–laufend Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 16.08.2022 (1. Datenschnitt Kohorte 1) ▪ 03.10.2022 (1. Datenschnitt Kohorte 2) ▪ 28.03.2023 (FDA-Datenschnitt) 	primär: rPFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Bei Teil 1 der Studie TALAPRO-2 handelt es sich um einen offenen, nicht randomisierten Teil der Studie zur Dosisfindung von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid für Teil 2 der Studie. Für die Nutzenbewertung ist nur Teil 2 der Studie relevant.</p> <p>c. Histologisch oder zytologisch bestätigtes mCRPC bei einem Testosteronspiegel von ≤ 50 ng/dl beim Screening unter einer Therapie mit einem GnRH-Agonisten / -Antagonisten oder nach einer bilateralen Orchiektomie. Die fortschreitende Erkrankung bei Studienbeginn sollte durch eine PSA-, oder eine radiografische Progression nachgewiesen sein. Die metastasierende Erkrankung war durch eine Skelettszintigrafie (Knochen) oder ein CT oder ein MRT (Weichteile) nachzuweisen.</p> <p>d. erwachsene Patienten mit mCRPC unabhängig vom HRR-Mutationsstatus</p> <p>e. In Kohorte 2 wurden nur Patienten mit HRR-Mutation eingeschlossen. Kohorte 2 umfasst neben 169 in Kohorte 1 enthaltenen Patienten mit HRR-Mutation weitere 230 Patienten mit HRR-Mutation, die nach Abschluss der Rekrutierung für Kohorte 1 eingeschlossen wurden.</p> <p>f. Die chinesische Extensionskohorte umfasst neben 54 in Kohorte 1 enthaltenen chinesischen Patienten weitere 71 Patienten, die nach Abschluss der Rekrutierung für Kohorte 1 in China eingeschlossen wurden, um chinesische Zulassungsbedingungen zu erfüllen. Die Nutzenbewertung basiert auf Ergebnissen der Kohorte 1 und Kohorte 2 (siehe Textabschnitt Relevanz der Kohorten der Studie TALAPRO-2), die chinesische Extensionskohorte wird in den folgenden Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>g. Eine radiografische Krankheitsprogression musste durch eine verblindete, unabhängige zentrale Überprüfung festgestellt worden sein; bei Patienten, die in Frankreich aufgrund einer PSA-Progression in die Studie eingeschlossen wurden, musste die Studienmedikation zudem abgebrochen werden, wenn der PSA-Wert weiterhin über den maximal gemäß Einschlusskriterium zulässigen Wert anstieg, ohne dass ein erstes bestätigtes biologisches Ansprechen (PSA-Ansprechen) ohne klinische oder radiografische Progression vorlag. Eine Weiterbehandlung war gemäß Einschätzung der Prüferin / des Prüfers erlaubt, solange der Patient noch von der Behandlung profitierte.</p> <p>h. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes Hormon; HRR: homologe Rekombinationsreparatur; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; MRT: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl randomisierter Patienten; PSA: Prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; rPFS: radiografisches progressionsfreies Überleben; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
TALAPRO-2	Talazoparib ^a 0,5 mg (1x täglich), oral + Enzalutamid 160 mg (1x täglich), oral	Placebo, oral + Enzalutamid 160 mg (1x täglich), oral
<p>Dosisanpassung^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Talazoparib bzw. Placebo: Therapieunterbrechung und eine sequenzielle Dosisreduktion auf 0,35 mg, 0,25 mg und 0,1 mg (1 x täglich) bei Toxizität ▪ Enzalutamid: Dosisreduktionen gemäß Fachinformation bei Toxizität 		
<p>Erforderliche Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bilaterale Orchiektomie oder ADT mit GnRH-Agonisten / -Antagonisten^c 		
<p>Vorbehandlung</p> <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abirateron, hormonelle Therapie (z. B. Bicalutamid, Nilutamid, Flutamid, Östrogene) im HSPC ▪ bis ≥ 2 Wochen vor Randomisierung: größere chirurgische Eingriffe ▪ bis ≥ 3 Wochen vor Randomisierung: palliative lokale Strahlentherapie ▪ bis ≥ 28 Tage vor Randomisierung: zytotoxische Chemotherapie (wie Docetaxel), biologische Therapie einschließlich Sipuleucel-T, oder Radionuklidtherapie bei hormonsensitivem Prostatakrebs; Opioide gegen Schmerzen im Zusammenhang mit primärem Prostatakrebs oder Metastasen; Prüfpräparate ▪ bis ≥ 6 Monate vor Randomisierung: platinbasierte Chemotherapie <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche systemische Krebstherapie, die im Stadium des nmCRPC oder mCRPC begonnen wurde^d ▪ Androgenrezeptor-Inhibitoren der 2. Generation (Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid), PARP-Inhibitoren, Cyclophosphamid oder Mitoxantron bei Prostatakrebs ▪ Prednison > 10 mg/Tag (oder Äquivalent) ▪ platinbasierte Chemotherapie, falls innerhalb von 6 Monaten danach eine Krankheitsprogression auftrat 		
<p>Begleitbehandlung</p> <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung mit Bisphosphonaten oder Denosumab ▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren (z. B. Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor^e, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor) ▪ Erythrozytentransfusionen, Erythropoietin und Erythropoese-stimulierende Mittel^f ▪ Thrombopoetin-Analoga und / oder Thrombozytentransfusionen^f ▪ Analgetika für Prostatakarzinom bedingten Schmerz (einschließlich Opioide) <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prednison > 10 mg/Tag (oder Äquivalent)^g ▪ Chemotherapie (z. B. platinbasierte Chemotherapie, Cyclophosphamid, Taxane oder Mitoxantron) für metastasierten Prostatakrebs ▪ hormonelle Therapie (z. B. Bicalutamid, Nilutamid, Flutamid, Östrogene, 5-Alpha Reduktasehemmer), NHA^h (z. B. Abirateron, Apalutamid, Darolutamid), eine biologische Therapie oder eine Radionuklidtherapie für Prostatakrebs oder ein anderes Prüfpräparat ▪ andere PARP Inhibitoren ▪ Strahlentherapie oder Operationⁱ 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Die Anfangsdosis von Talazoparib für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionseinschränkung betrug 0,35 mg einmal täglich. b. Bei Abbruch einer Studienmedikation aufgrund von Toxizität (Talazoparib bzw. Placebo oder Enzalutamid) konnte die jeweils andere Studienmedikation fortgeführt werden. 6 Wochen nach Abbruch von Enzalutamid konnte die Dosis von Talazoparib bzw. Placebo nach Rücksprache mit dem prüfenden ärztlichen Personal erhöht werden (in Abhängigkeit von der Talazoparib/Placebo-Dosis zum Zeitpunkt des Absetzens von Enzalutamid). c. Patienten mit einer ADT sollten diese mindestens 4 Wochen vor Randomisierung begonnen haben und während der Studie fortführen. d. ausgenommen ADT und Antiandrogene der ersten Generation e. nur zur Behandlung von Neutropenie, oder als sekundäre Prophylaxe nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes, aber nicht als primäre Prophylaxe erlaubt f. nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes zur unterstützenden Behandlung von Anämie bzw. Thrombozytopenie g. eine kurzfristige Anwendung (≤ 4 Wochen) war erlaubt, wenn keine alternative Therapie verfügbar war h. mit Ausnahme von Enzalutamid i. eine palliative Strahlentherapie oder OP war erst nach radiografischer Progression und Rücksprache mit dem Sponsor erlaubt; siehe Textabschnitt Adäquate Behandlung von Knochenmetastasen ADT: Androgendeprivationstherapie; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes Hormon; HSPC: hormonsensitives Prostatakarzinom; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NHA: neuartige hormonelle Substanz; nmCRPC: nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Studiendesign

Die Studie TALAPRO-2 besteht aus 2 Teilen. Der nicht randomisierte Teil 1 der Studie diente der Dosisfindung von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid und ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Bei Teil 2 der Studie TALAPRO-2 handelt es sich um eine laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Talazoparib + Enzalutamid mit Placebo + Enzalutamid.

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit mCRPC, die noch keine Vortherapie im aktuellen Krankheitsstadium (mCRPC) oder im Stadium des nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (nmCRPC) erhalten haben. Die Patienten wiesen gemäß Einschlusskriterien eine Krankheitsprogression bei bestehender Androgendeprivationstherapie (ADT) durch medikamentöse oder chirurgische Kastration auf. Des Weiteren sollten die Patienten zu Studieneintritt einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen, und asymptomatisch oder mild symptomatisch sein (erhoben über den Brief Pain Inventory-Short Form [BPI-SF] Item 3 [stärkster Schmerz] < 4).

Insgesamt wurden 1106 Patienten im Rahmen von 3 Kohorten in Teil 2 der Studie TALAPRO-2 eingeschlossen (für eine detaillierte Beschreibung der Kohorten sowie deren Relevanz für

Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung siehe nachfolgenden Textabschnitt). Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach den Faktoren Vorliegen einer HRR-Mutation (ja / nein bzw. unklar) und vorherige Therapie mit einer neuartigen hormonellen Substanz oder taxanhaltiger Chemotherapie für das hormonsensitive Prostatakarzinom (ja / nein).

Die Behandlung mit Talazoparib und Enzalutamid erfolgte ohne relevante Abweichungen von der jeweiligen Fachinformation [15,16]. Patienten ohne vorangegangene bilaterale Orchiectomie sollten zusätzlich zur Studienmedikation eine mindestens seit 4 Wochen vor Randomisierung bestehende ADT mit einem Gonadotropin-freisetzendes-Hormon(GnRH)-Agonisten / -Antagonisten während der gesamten Studie fortsetzen. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur radiografischen Krankheitsprogression, bis zu einer inakzeptablen Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung des Patienten oder der Prüferin bzw. des Prüfers oder Tod des Patienten.

Primärer Endpunkt der Studie ist das radiografisch bestätigte progressionsfreie Überleben (rPFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Relevanz der Kohorten der Studie TALAPRO-2 und Vorgehen des pU

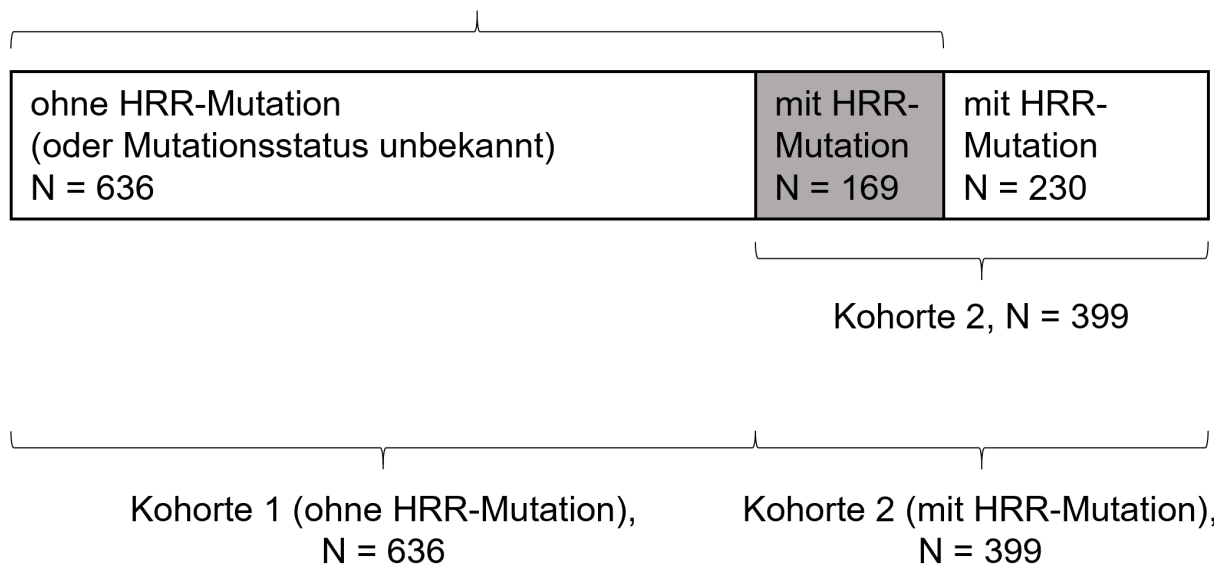
Teil 2 der Studie TALAPRO-2 umfasst 3 Kohorten. Die Zusammensetzung der Kohorten wird im Folgenden beschrieben:

- Kohorte 1: Der Einschluss erfolgte unabhängig vom Vorliegen einer Homologen-Rekombinationsreparatur(HRR)-Mutation. In Kohorte 1 wurden 805 Patienten eingeschlossen, 402 Patienten im Talazoparib + Enzalutamid-Arm und 403 Patienten im Placebo + Enzalutamid-Arm. Laut Angaben im Studienbericht haben 169 (21 %) Patienten in Kohorte 1 eine HRR-Mutation, 426 (53 %) haben keine HRR-Mutation und bei 210 (26 %) Patienten ist der HRR-Mutationsstatus nicht bekannt.
- Kohorte 2: Eingeschlossen wurden nur Patienten mit mindestens 1 HRR-Mutation, nachgewiesen mittels prospektiver Analyse von Blut (Flüssigbiopsie) oder Gewebe (De-Novo oder Archivgewebe) oder historische Analyse des jüngsten Tumorgewebes per FoundationOne-Test. In Kohorte 2 wurden insgesamt 399 Patienten mit HRR-Mutation eingeschlossen, 200 Patienten im Talazoparib + Enzalutamid-Arm sowie 199 Patienten im Placebo + Enzalutamid-Arm. Kohorte 2 umfasst dabei 169 Patienten mit HRR-Mutation, die bereits im Rahmen von Kohorte 1 randomisiert und somit zusätzlich auch in Kohorte 1 ausgewertet wurden. Hinzu kommen weitere 230 Patienten mit HRR-Mutation, die ausschließlich für Kohorte 2 rekrutiert wurden. Somit ergibt sich eine Überlappung von 169 Patienten, die sowohl in Kohorte 1 als auch in Kohorte 2 enthalten sind (siehe Abbildung 1).

- Chinesische Extensionskohorte: Der Einschluss erfolgte unabhängig vom Vorliegen einer HRR-Mutation ausschließlich in China, um Auflagen für die chinesischen Zulassungsbehörden zu erfüllen. Eingeschlossen wurden insgesamt 125 Patienten, 63 Patienten im Talazoparib + Enzalutamid-Arm sowie 62 Patienten im Placebo + Enzalutamid-Arm. Die chinesische Extensionskohorte umfasst dabei 54 bereits im Rahmen von Kohorte 1 randomisierte chinesische Patienten. Hinzu kommen weitere 71 Patienten, die zusätzlich in China ausschließlich für die chinesische Extensionskohorte eingeschlossen wurden. Somit ergibt sich eine Überlappung von 54 Patienten, die sowohl in Kohorte 1 als auch in der chinesischen Extensionskohorte enthalten sind.

Vom pU ausgewertete Populationen

Kohorte 1, N = 805



Relevante Population für Fragestellung 1:

Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) + Kohorte 2 (mit HRR-Mutation), N = 1035

Dargestellt ist die oben beschriebene Zusammensetzung von Kohorte 1 und Kohorte 2 der Studie TALAPRO-2.

Eine metaanalytische Auswertung aller Patienten aus Kohorte 1 und Kohorte 2 ohne Überlappung ist über Subgruppenergebnisse zu Patienten ohne HRR-Mutation bzw. unklarem Mutationsstatus (im Folgenden zusammenfassend als Patienten ohne HRR-Mutation bezeichnet) aus Kohorte 1 und Ergebnisse aller Patienten aus Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) möglich.

HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Übersicht zur Zusammensetzung der Kohorte 1 und Kohorte 2 der Studie TALAPRO-2

Der pU zieht ausschließlich separate Daten der Kohorte 1 und Kohorte 2 der Studie TALAPRO-2 für seine Nutzenbewertung heran. Die Ergebnisse der chinesischen Extensionskohorte berücksichtigt er nicht, ohne dies zu begründen. Die Daten der

chinesischen Extensionskohorte stellt der pU in Modul 4 A nicht separat dar, legt jedoch jeweils einen Studienbericht zu einem Interimsdatenschnitt vom 16.08.2022 und zum finalen Datenschnitt vom 25.11.2023 für diese Kohorte vor.

Die Kohorten der Studie TALAPRO-2 wurden unter identischem statistischen Analyseplan und Studienprotokoll durchgeführt. Somit sind alle 3 Kohorten insgesamt als 1 Studie zu betrachten und die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation (N = 1106 Patienten) wären grundsätzlich für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Die 71 Patienten der chinesischen Extensionskohorte der Studie TALAPRO-2, die nicht bereits von Kohorte 1 umfasst sind, machen dabei nur einen Anteil von 6,4 % (71/1106) der gesamten Studienpopulation aus. Daher wird davon ausgegangen, dass die Nichtberücksichtigung der 71 zusätzlichen chinesischen Patienten die Ergebnisse nicht relevant beeinflusst. Eine gemeinsame Auswertung aller Patienten aus Kohorte 1 und 2 (ohne Überlappung) mit insgesamt 1035 Patienten kann somit als eine hinreichende Annäherung an die Gesamtpopulation der Studie angesehen werden.

Der pU legt zwar Daten zu Kohorte 1 und Kohorte 2 vor, er nimmt jedoch keine gemeinsame Auswertung von Kohorte 1 und 2 ohne die Überlappung der 169 in beiden Kohorten enthaltenen Patienten vor. Der pU begründet dies mit der aus seiner Sicht offensichtlichen Heterogenität der Patientenpopulationen, da in Kohorte 1 Patienten mit und ohne HRR-Mutation eingeschlossen wurden, während in Kohorte 2 nur Patienten mit HRR-Mutation eingeschlossen wurden. Zudem führt er an, dass bei einer gepoolten Auswertung von Kohorte 1 und Kohorte 2 Patienten mit HRR-Mutation überrepräsentiert wären.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Von der Zulassung von Talazoparib sind sowohl Patienten ohne als auch mit HRR-Mutation umfasst, auch der G-BA unterscheidet in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zwischen Patienten mit bzw. ohne HRR-Mutation. Entsprechend stellt die Gesamtpopulation der Studie (ohne Überlappung) die relevante Population für die Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung dar. Auswertungen für die Gesamtpopulation der Studie (ohne Überlappung) legt der pU nicht vor. Basierend auf den Subgruppenergebnissen zu Patienten ohne HRR-Mutation oder unbekanntem HRR-Mutationsstatus aus Kohorte 1 (im Folgenden zusammenfassend als Kohorte 1 ohne HRR-Mutation bezeichnet) und den Ergebnissen aller Patienten aus Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) ist es jedoch möglich, die Gesamtpopulation ohne Überlappung mit insgesamt 1035 Patienten metaanalytisch auszuwerten (siehe Abbildung 1). Der Einfluss des Merkmals HRR-Mutationsstatus auf die Ergebnisse wird im Rahmen der Metaanalyse mittels Heterogenitätstest betrachtet. Weitere Subgruppenanalysen (z. B. für spezifische HRR-Mutationen oder Alter) sind nicht möglich.

Für die Nutzenbewertung werden die metanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Gesamtpopulation (Kohorte 1 ohne HRR-Mutation und Kohorte 2 mit HRR-Mutation, ohne

Überlappung; siehe Abbildung 1) für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Für Angaben wie z. B. Patientencharakteristika, Studienverlauf, für die nur separate Angaben zu Kohorte 1 und Kohorte 2 vorliegen, werden aufgrund der Größe der Kohorte 1 (78 % der insgesamt 1035 Patienten aus Kohorte 1 ohne HRR-Mutation und Kohorte 2 mit HRR-Mutation) diese Angaben als Annäherung an die bewertungsrelevante Gesamtpopulation dargestellt.

Limitationen der Studie TALAPRO-2

Indikation für eine Chemotherapie in der Studie TALAPRO-2

Talazoparib + Enzalutamid ist zugelassen für erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. In der Studie TALAPRO-2 war dies kein explizites Einschlusskriterium. Es war lediglich vorgegeben, dass nur Patienten mit einem BPI-SF Item 3 (stärkster Schmerz) < 4 (entsprechend keiner oder einer milden Symptomatik) eingeschlossen werden. Gemäß S3-Leitlinie ist die Behandlungsfähigkeit für eine Chemotherapie keine eindeutig definierte Variable [17]. Kriterien, die für diese Abschätzung herangezogen werden können, sind der Gesundheitszustand des Patienten, Vortherapien und das Ansprechen darauf, die Symptomatik und der Wille des Patienten. Ob die Voraussetzungen für eine Chemotherapie erfüllt sind, ist patientenindividuell zu entscheiden [17].

Aus den Einschlusskriterien der Studie TALAPRO-2 lässt sich nicht eindeutig entnehmen, ob für alle Patienten der Studienpopulation die Zulassungsbeschränkung „Chemotherapie klinisch nicht indiziert“ erfüllt ist.

Der pU adressiert dieses Thema nicht. In die Studie wurden auch Patienten mit viszerale Metastasen (hoher Krankheitslast) eingeschlossen (siehe Tabelle 9), für die insbesondere, wenn keine Chemotherapie in einem früheren Stadium der Erkrankung erfolgt ist, eine Chemotherapie gegebenenfalls die geeignetere Therapieoption darstellt [17]. Angaben zur Anzahl an Patienten mit viszerale Metastasen, die vorher keine Chemotherapie bekommen haben, liegen nicht vor. Die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency [EMA]) beschreibt im European Public Assessment Report (EPAR) [18], dass für die Gruppe der Patienten mit viszerale Metastasen, die keine vorherige Chemotherapie mit Docetaxel im metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) erhalten haben, eine Enzalutamid-Behandlung gemäß internationaler Leitlinien nicht geeignet sei und dies die externe Validität der erzielten Ergebnisse in dieser Gruppe infrage stelle.

Gemäß den Angaben im Studienbericht zu Vortherapien der Patienten stellte die vorherige taxanhaltige Chemotherapie nahezu ausschließlich eine Therapie mit Docetaxel dar. Es liegen keine Angaben dazu vor, in welcher Therapielinie die Patienten diese Therapie erhalten haben. Es bleibt unklar, ob für die Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie ggf. eine Retherapie mit Chemotherapie klinisch indiziert gewesen wäre (ggf. mit Cabazitaxel).

Gemäß der S3-Leitlinie stellt für die Patienten mit einer taxanbasierten Chemotherapie in der Vortherapie (in der Regel Docetaxel) Cabazitaxel eine Therapieoption dar. Jedoch ist die Behandlungsfähigkeit für eine weitere taxanbasierte Chemotherapie nicht eindeutig definiert und es fehlen entsprechende Kriterien. Detaillierte Angaben, weswegen für die Patienten mit einer vorherigen taxanbasierten Chemotherapie eine weitere taxanbasierte Chemotherapie (insbesondere Cabazitaxel) nicht geeignet war, liegen nicht vor.

Insgesamt verbleibt eine Unsicherheit, ob auch Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, für die eine Chemotherapie klinisch indiziert gewesen wäre. Vor dem Hintergrund, dass keine klaren Kriterien vorliegen, wann eine Chemotherapie klinisch indiziert ist, und unter Einbezug der verfügbaren Angaben zu Symptomatik und Vorbehandlung der eingeschlossenen Patienten wird in der vorliegenden Situation jedoch davon ausgegangen, dass dieser Anteil in einem Bereich liegt, der es zulässt, die metaanalytisch zusammengefasste Auswertung aller Patienten aus Kohorte 1 und Kohorte 2 (ohne Überlappung) für die vorliegende Fragestellung heranzuziehen. In der Gesamtschau wird diese Unsicherheit bei der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 3.2.2).

Adäquate Behandlung von Knochenmetastasen

Gemäß der Hinweise des G-BA im Dokument zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen während der Studie vorausgesetzt (z. B. Einsatz von Bisphosphonaten, Denosumab, Bestrahlung; siehe Tabelle 4). Gemäß Studienprotokoll der Studie TALAPRO-2 war eine palliative Strahlentherapie oder Operation jedoch erst nach einer radiografischen Progression und Konsultation des Sponsors erlaubt. Dies entspricht nicht der Empfehlung der S3-Leitlinie, die beschreibt, dass Patienten mit Knochenmetastasen folgende Therapieoptionen angeboten werden sollen: medikamentöse Schmerztherapie, lokale Bestrahlung, operative Intervention [17]. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit eingeschränkt. Es bleibt unklar ob bzw. bei wie vielen Patienten die Einschränkung des Einsatzes einer palliativen Strahlentherapie und einer Operation dazu geführt hat, dass Knochenmetastasen ggf. nicht adäquat behandelt wurden. Andere Begleitbehandlungen von Knochenmetastasen (z. B. Bisphosphonate und Denosumab) waren nicht eingeschränkt. Die bestehende Unsicherheit wird in der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 3.2.2). Die beschriebene Einschränkung beim Einsatz einer palliativen Strahlentherapie oder Operation wirkt sich zudem auf die Interpretierbarkeit anderer Endpunkte (z. B. BPI-SF) aus, da den Patienten dadurch bis zur Progression nur eine eingeschränkte (Schmerz-)Therapie zur Behandlung von Knochenmetastasen zur Verfügung stand (siehe Abschnitt I 3.2.1).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie TALAPRO-2

Die vom G-BA für Fragestellung 1 bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst in Abhängigkeit von verschiedenen Patienten- und Krankheitscharakteristika mehrere,

alternative Therapieoptionen. Der pU wählt aus den Alternativen Enzalutamid, die der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet bzw. nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat.

Wie im Abschnitt „Indikation für eine Chemotherapien in der Studie TALAPRO-2“ beschrieben, verbleibt eine Unsicherheit, ob auch Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, für die eine Chemotherapie klinisch indiziert gewesen wäre und für die Enzalutamid entsprechend keine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Dies wird wie oben beschrieben bei der Aussagesicherheit berücksichtigt. Es wird aber davon ausgegangen, dass dieser Anteil in einem Bereich liegt, der es zulässt die Gesamtpopulation der Studie TALAPRO-2 heranzuziehen.

Vorbehandlung in der Studie TALAPRO-2

In der Studie war eine Vorbehandlung mit Enzalutamid, Darolutamid und Apalutamid nicht erlaubt (siehe Tabelle 7). Zudem war eine vorherige Therapie im nmCRPC grundsätzlich ausgeschlossen. Abirateron und Docetaxel waren hingegen in früheren hormon-sensitiven Stadien des Prostatakarzinoms erlaubt. In Kohorte 1 der Studie TALAPRO-2 waren ca. 7 % der Patienten mit einer neuartigen hormonellen Substanz und ca. 23 % der Patienten mit Docetaxel vorbehandelt (siehe Tabelle 9). Entsprechend der Empfehlungen der S3-Leitlinie stellen Apalutamid und Enzalutamid mögliche Therapieoptionen neben Abirateron und Docetaxel im mHSPC dar. Für das nmCRPC werden Apalutamid, Enzalutamid und Darolutamid als mögliche Therapieoptionen empfohlen. Gemäß S3-Leitlinie wird zudem die Gruppe der Patienten mit mCRPC ohne vorherige Therapie mit einer neuartigen hormonellen Substanz (Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid) in den kommenden Jahren kleiner werden [17]. Es bleibt somit unklar, wie sich diese Einschränkung der Vortherapie in der Studie TALAPRO-2 auf die aktuelle Situation im Versorgungsalltag übertragen lässt. Für die Nutzenbewertung bleibt dies ohne Konsequenz.

Datenschnitte

Für die Studie TALAPRO-2 liegen 3 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt Kohorte 1 vom 16.08.2022: 1. Interimsanalyse für das Gesamtüberleben und finale Analyse für den primären Endpunkt rPFS (geplant nach ca. 333 rPFS Ereignissen [radiografische Progression oder Tod] in Kohorte 1)
- Datenschnitt Kohorte 2 vom 03.10.2022: 1. Interimsanalyse für das Gesamtüberleben und finale Analyse für den primären Endpunkt rPFS (geplant nach ca. 157 rPFS Ereignissen [radiografische Progression oder Tod] in Kohorte 2)

- Food-and-Drug-Administration(FDA)-Datenschnitt vom 28.03.2023: 2. Interimsanalyse für das Gesamtüberleben (gemäß pU von FDA angefordert)

Der pU zieht im Dossier den FDA-Datenschnitt vom 28.03.2023 zur Ableitung des Zusatznutzens heran und legt für alle patientenrelevanten Endpunkte Ergebnisse für diesen Datenschnitt vor. Zusätzlich stellt er die Studienergebnisse zu den anderen beiden Datenschnitten ergänzend in Modul 4 A, Anhang 4-G1 bzw. Anhang 4-G2 dar. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden analog zum Vorgehen des pU die Daten zum FDA-Datenschnitt herangezogen.

Die finale Analyse für das Gesamtüberleben in Kohorte 1 der Studie TALAPRO-2 steht noch aus und ist nach ca. 438 Todesfällen in Kohorte 1 geplant. Zum selben Zeitpunkt ist auch die finale Analyse für das Gesamtüberleben in Kohorte 2 geplant.

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass nach der finalen Analyse des primären Endpunkts rPFS (Kohorte 1 16.08.2022 und Kohorte 2 03.10.2022) die Studie durch den Sponsor entblindet wurde. Daraus ergibt sich jedoch keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.2).

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
TALAPRO-2	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende
Morbidität	
symptomatischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression, Schmerz (BPI-SF), Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligung oder Studienende
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligung oder Studienende
Nebenwirkungen	
UEs / SUEs / schwere UEs ^a	bis 28 Tage nach Abbruch der Behandlung, Beginn einer neuen antineoplastischen- oder Prüftherapie, je nachdem, was zuerst zutrifft
AML / MDS	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligung oder Studienende
a. schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3	
AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MDS: myelodysplastisches Syndrom; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-PR25: Quality of Life Questionnaire – Prostate 25; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (mit Ausnahme von akute myeloische Leukämie [AML] und myelodysplastisches Syndrom [MDS]) sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 28 Tage) erhoben wurden. Die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollten zwar über den gesamten Studienzeitraum erhoben werden, die Beobachtungszeiten sind aber auch hier verkürzt (siehe auch Angaben zum Studienverlauf in Tabelle 10). Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Der pU legt in Modul 4 A der Dossierbewertung keine gemeinsamen Auswertungen zu Patientencharakteristika für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation (alle Patienten der

Kohorte 1 und Kohorte 2 ohne Überlappung) vor. Aufgrund der Größe der Kohorte 1 werden näherungsweise die Angaben zu Patientencharakteristika für Kohorte 1 dargestellt, siehe Tabelle 9.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Talazoparib + Enzalutamid N = 402	Placebo + Enzalutamid N = 403
TALAPRO-2 Kohorte 1		
Alter [Jahre], MW (SD)	71 (8)	70 (8)
Abstammung, n (%)		
weiß	243 (60)	255 (63)
asiatisch	127 (32)	120 (30)
andere	32 (8)	28 (7)
geografische Region, n (%)		
Nordamerika	59 (15)	63 (16)
EU / Großbritannien	150 (37)	155 (38)
Asien	124 (31)	117 (29)
Rest der Welt	69 (17)	68 (17)
Gleason-Score zur initialen Diagnose, n (%)		
< 8	117 (29)	113 (28)
≥ 8	281 (70)	283 (70)
nicht berichtet	4 (1)	7 (2)
Schmerz-Score nach BPI-SF zu Studienbeginn, n (%)		
0–1	273 (68)	251 (62)
2–3	127 (32)	149 (37)
> 3	1 (< 1)	2 (< 1)
nicht berichtet	1 (< 1)	1 (< 1)
ECOG-PS zu Studienbeginn, n (%)		
0	259 (64)	271 (67)
1	143 (36)	132 (33)
Verteilung der Krankheit zum Screening, n (%)		
Knochen (inkl. Knochen mit Bindegewebe)	349 (87)	342 (85)
Lymphknoten	148 (37)	168 (42)
viszerale Erkrankungen (Lunge oder Leber)	54 (13)	71 (18)
viszerale Erkrankungen (Lunge)	45 (11)	60 (15)
viszerale Erkrankungen (Leber)	12 (3)	16 (4)
anderes Bindegewebe ^a	37 (9)	33 (8)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Talazoparib + Enzalutamid N = 402	Placebo + Enzalutamid N = 403
HRR-Mutation (IWRS), n (%)	85 (21)	84 (21)
vorherige systemische Krebstherapie, n (%)		
Taxane	87 (22) ^b	93 (23)
Anti-Androgene (1. Generation)	239 (59)	237 (59)
neuartige hormonelle Substanz	23 (6)	27 (7)
ADT zu Baseline, n (%)		
chemische Kastration	378 (94)	376 (93)
bilaterale Orchiektomie	24 (6)	27 (7)
Therapieabbruch (Talazoparib/Placebo), n (%) ^c	274 (69)	302 (75)
Therapieabbruch (Enzalutamid), n (%) ^d	259 (65)	300 (75)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<p>a. Andere Bindegewebe umfasst: Nebenniere, Abdomen, Harnblase, Dick- und Dünndarm, Nieren, Pankreas, Penis, Perikard, Bauchfell, Rektum, Nierenbecken, Milz, Schilddrüse und Harnleiter.</p> <p>b. Laut Angaben im Studienbericht (Datenschnitt vom 16.08.2022) hatten abweichend von den Angaben in Modul 4 A 86 (21 %) Patienten in Kohorte 1 eine vorherige Therapie mit Taxanen erhalten.</p> <p>c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch von Talazoparib bzw. Placebo im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (21 % vs. 33 %), unerwünschte Ereignisse (19 % vs. 11 %), allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustands (14 % vs. 12 %), Entscheidung des Patienten (7 % vs. 9 %). 4 Patienten im Interventionsarm und 2 im Kontrollarm haben keine Behandlung bekommen; jeweils 1 weiterer Patient im Interventions- bzw. Kontrollarm hat nur Enzalutamid bekommen.</p> <p>d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch von Enzalutamid im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (23 % vs. 33 %), unerwünschte Ereignisse (11 % vs. 9 %), allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustands (15 % vs. 13 %), Entscheidung des Patienten (8 % vs. 9 %). 4 Patienten im Interventionsarm und 2 im Kontrollarm haben keine Behandlung bekommen; jeweils 1 weiterer Patient im Interventions- bzw. Kontrollarm hat nur Enzalutamid bekommen.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; HRR: homologe Rekombinationsreparatur; IWRS: Interactive Web Response System; EU: europäische Union; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patienten in Kohorte 1 sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patienten waren im Mittel zwischen 70 und 71 Jahre alt und kamen mehrheitlich aus Europa. Der Großteil der Patienten hatten zu Studienbeginn einen BPI-SF Item 3 (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden) von 0 bis 1. Auch wenn gemäß Einschlusskriterien alle Patienten einen BPI-SF Item 3 (stärkster Schmerz) < 4 haben sollten, zeigte sich in beiden Behandlungsarmen bei einzelnen Patienten (< 1 %) zu Studienbeginn ein BPI-SF Schmerz-Score > 3 bzw. wurde kein Score berichtet.

Der Großteil der Patienten (70 %) hatte einen Gleason-Score ≥ 8 bei Diagnosestellung und einen ECOG-PS Score von 0 (64 % vs. 67 %) zu Studienbeginn. 87 % vs. 85 % der Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Screenings Knochenmetastasen auf. Geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich in der Verteilung der Krankheit zum Screening bei Lymphknotenmetastasen (37 % vs. 42 %) und viszerale Metastasen in der Lunge oder Leber (13 % vs. 18 %).

Gemäß Ausschlusskriterium waren alle Patienten im mCRPC therapienaiv. Mehrheitlich haben die Patienten in einem vorherigen Krankheitsstadium jedoch bereits eine systemische Therapie erhalten. Die Vorbehandlungen waren in beiden Studienarmen vergleichbar. Dazu zählen Anti-Androgene der 1. Generation (59 %), Taxane (22 % vs. 23 %) und neuartige hormonelle Substanzen (6 % bis 7 %). Laut S3-Leitlinie [17] wird die Gruppe der Patienten mit mCRPC ohne vorherige Therapie mit einer neuartigen hormonellen Substanz in den kommenden Jahren kleiner werden. Es bleibt somit unklar, wie sich der geringe Anteil an Patienten, die zuvor eine Therapie mit einer neuartigen hormonellen Substanz erhalten haben, auf die aktuelle Situation im Versorgungsalltag übertragen lässt (siehe Textabschnitt zur Vorbehandlung unter Limitationen der Studie TALAPRO-2 im aktuellen Kapitel).

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten (65-69 % vs. 75 %) der Patienten die Therapie mit Talazoparib / Placebo bzw. Enzalutamid abgebrochen. Die häufigsten Gründe für den Therapieabbruch von Talazoparib / Placebo waren eine Krankheitsprogression (21 % vs. 33 %) und unerwünschte Ereignisse (19 % vs. 11 %). Die häufigsten Gründe für den Therapieabbruch von Enzalutamid waren eine Krankheitsprogression (23 % vs. 33 %) und eine allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustands (15 % vs. 13 %). Angaben zu Therapieabbrüchen beider Studienmedikationen und zu Studienabbrüchen liegen für den betrachteten Datenschnitt nicht vor.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Der pU legt in Modul 4 A der Dossierbewertung keine gemeinsamen Auswertungen zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation (alle Patienten der Kohorte 1 und Kohorte 2, ohne Überlappung) vor. Aufgrund der Größe der Kohorte 1 werden näherungsweise die Angaben für Kohorte 1 herangezogen. Tabelle 10 zeigt die mittlere sowie mediane Behandlungsdauer der Patienten und die mittlere sowie mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte der Kohorte 1.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehreseitige Tabelle)

Studie	Talazoparib + Enzalutamid	Placebo + Enzalutamid
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
TALAPRO-2 Kohorte 1	N = 402	N = 403
Behandlungsdauer^a [Monate]		
Median [Q1; Q3]	22,36 [9,92; 33,38]	16,56 [6,70; 31,08]
Mittelwert (SD)	22,32 (13,09)	18,64 (13,04)
für Talazoparib / Placebo		
Median [Q1; Q3]	19,78 [8,80; 32,66]	16,07 [6,49; 31,03]
Mittelwert (SD)	20,82 (13,40)	18,46 (12,93)
für Enzalutamid		
Median [Q1; Q3]	22,36 [9,92; 33,35]	16,56 [6,70; 31,08]
Mittelwert (SD)	22,30 (13,08)	18,65 (13,04)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben^b		
Median [Q1; Q3]	30,77 [17,45; 35,98]	30,36 [16,10; 35,68]
Mittelwert (SD)	27,29 (11,33)	25,97 (11,58)
Morbidität		
symptomatischer Knochenbruch ^c		
Median [Q1; Q3]	27,66 [13,31; 34,07]	24,90 [11,30; 33,12]
Mittelwert (SD)	24,16 (12,07)	22,86 (12,30)
Rückenmarkskompression ^c		
Median [Q1; Q3]	28,70 [13,60; 35,81]	25,10 [11,96; 33,12]
Mittelwert (SD)	24,72 (12,18)	23,02 (12,33)
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) ^d		
Median [Q1; Q3]	26,09 [11,27; 34,04]	19,29 [8,31; 30,65]
Mittelwert (SD)	23,20 (12,65)	19,97 (12,51)
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) ^d		
Median [Q1; Q3]	23,05 [10,68; 32,30]	17,51 [7,39; 30,39]
Mittelwert (SD)	22,13 (12,82)	18,99 (12,44)
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^d		
Median [Q1; Q3]	23,05 [10,68; 32,30]	17,48 [7,39; 30,39]
Mittelwert (SD)	22,09 (12,82)	18,83 (12,53)
Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) ^d		
Median [Q1; Q3]	23,05 [10,50; 32,30]	17,48 [7,39; 30,39]
Mittelwert (SD)	22,06 (12,83)	18,82 (12,55)

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehreseitige Tabelle)

Studie	Talazoparib + Enzalutamid	Placebo + Enzalutamid
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
Symptomatik (EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe) ^{d, e}		
Median [Q1; Q3]	19,12 [7,59; 30,42]	14,05 [5,52; 27,63]
Mittelwert (SD)	19,17 (12,78)	16,66 (12,27)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d		
Median [Q1; Q3]	23,06 [10,78; 32,30]	17,48 [7,39; 30,39]
Mittelwert (SD)	22,19 (12,77)	18,86 (12,55)
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 ^d		
Median [Q1; Q3]	23,05 [10,68; 32,30]	17,48 [7,39; 30,39]
Mittelwert (SD)	22,09 (12,82)	18,83 (12,53)
EORTC QLQ-PR25 (sexuelle Aktivität) ^d		
Median [Q1; Q3]	23,05 [10,50; 32,30]	17,48 [7,39; 30,39]
Mittelwert (SD)	22,06 (12,83)	18,82 (12,54)
EORTC QLQ-PR25 (Sexualfunktion) ^{d, f}		
Median [Q1; Q3]	13,86 [4,63; 24,77]	8,31 [2,79; 19,22]
Mittelwert (SD)	15,08 (11,14)	11,36 (10,55)
Nebenwirkungen ^g		
UEs / SUEs / schwere UEs ^h		
Median [Q1; Q3]	23,24 [10,68; 33,25]	16,69 [7,43; 30,46]
Mittelwert (SD)	22,63 (12,68)	18,93 (12,68)
MDS / AML		
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. Die Behandlungsdauer ist laut pU definiert als die Zeit vom Datum der ersten Dosis bis zum Datum der letzten Dosis. b. Die Beobachtungsdauer ist laut pU definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes bzw. des letzten Kontaktes. c. Die Beobachtungsdauer ist laut pU definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Ereignisses bzw. der letzten Erhebung. d. Die Beobachtungsdauer ist laut pU definiert als die Zeit zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem Datum der letzten Erhebung. e. Angaben beziehen sich auf 347 vs. 346 Patienten. f. Angaben beziehen sich auf 103 vs. 97 Patienten. g. Die Beobachtungsdauer ist laut pU für Patienten mit einem Abbruch definiert als die Zeit vom Datum der ersten Dosis bis zum Datum der letzten Dosis + 28 Tage, Datum des Beginns einer neuen antineoplastischen Krebstherapie, Datum des Todes aufgrund einer beliebigen Ursache oder Datum des Datenschnitts, je nachdem was früher auftrat. Für Patienten ohne Abbruch ist die Beobachtungsdauer definiert als die Zeit zwischen dem Datum der ersten Dosis und des letzten Kontakts. h. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3		

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehreseitige Tabelle)

Studie	Talazoparib + Enzalutamid	Placebo + Enzalutamid
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MDS: myelodysplastisches Syndrom; N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-PR25: Quality of Life Questionnaire – Prostate 25; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

In Kohorte 1 der Studie TALAPRO-2 war die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm länger als im Vergleichsarm (19,8 Monate für Talazoparib und 22,4 Monate für Enzalutamid vs. 16,1 Monate für Placebo und 16,6 Monate für Enzalutamid).

Die Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben lag im Median in beiden Behandlungsarmen bei etwa 30 Monaten. Die vom pU für die Endpunkte symptomatischer Knochenbruch und Rückenmarkskompression angegebenen Beobachtungszeiten lagen im Median bei etwa 28 Monaten im Interventionsarm und bei etwa 25 Monaten im Vergleichsarm und waren damit trotz der analog zum Endpunkt Gesamtüberleben geplanten Nachbeobachtungsdauer um etwa 2 bzw. 5 Monate kürzer. Es bleibt unklar, wie diese Diskrepanz zu erklären ist.

Die medianen Beobachtungszeiten für alle anderen Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen unterscheiden sich deutlich zwischen den Behandlungsarmen und sind im Interventionsarm um ca. 5 bis 7 Monate länger als im Vergleichsarm. Auffällig ist, dass für die Endpunkte zur Morbidität (ohne die Endpunkte symptomatischer Knochenbruch und Rückenmarkskompression) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität die medianen Beobachtungszeiten zwischen 4 bis 22 Monate kürzer sind als die mediane Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben, obwohl diese Endpunkte gemäß Studienprotokoll analog dazu nachbeobachtet werden sollten.

Folgetherapien

Die Wahl der Folgetherapien war in der Studie TALAPRO-2 nicht eingeschränkt. Zu eingesetzten Folgetherapien legt der pU mit dem Dossier weder für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation (Patienten der Kohorte 1 und Kohorte 2, ohne Überlappung) noch für die einzelnen Kohorten Angaben zum zur Bewertung herangezogenen Datenschnitt vom 28.03.2023 vor. Angaben zu Folgetherapien sind grundsätzlich für die Nutzenbewertung erforderlich, insbesondere für die Bewertung von Ergebnissen zu Endpunkten, die über das Behandlungsende hinaus beobachtet werden.

Im Studienbericht liegen für Kohorte 1 Angaben zum früheren Datenschnitt vom 16.08.2022 vor. Diese Angaben zum Einsatz von Folgetherapien (darunter z. B. Docetaxel, Cabazitaxel und Abirateron und Olaparib, siehe I Anhang E) erscheinen für das vorliegende Anwendungsgebiet grundsätzlich nachvollziehbar und liefern keinen Hinweis darauf, dass die Folgebehandlung der Patienten in relevantem Umfang von den Empfehlungen der Leitlinien abweicht.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
TALAPRO-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie TALAPRO-2 als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass die Studie TALAPRO-2 eine internationale multizentrische Phase-III-Studie mit 287 Studienzentren in insgesamt 26 Ländern ist, darunter 8 Studienzentren in Deutschland. Der pU führt aus, dass die Hälfte der Studienteilnehmer aus Europa oder Nordamerika stamme und etwa 65 % der eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung sei.

Der pU beschreibt, dass die Altersverteilung in Kohorte 1 als auch in Kohorte 2 im Einklang mit der entsprechenden Verteilung unter Patienten mit mCRPC im deutschen Versorgungsalltag stehe (≤ 65 Jahre: 27,6 %, 66-75 Jahre: 40,1 %, ≥ 75 Jahre: 32,4) [19]. Zudem stimme die Patientenpopulation der Kohorte 1 und Kohorte 2 im Hinblick auf die Merkmale Fernmetastasen bei der Erstdiagnose, ECOG-PS von 0 oder 1 zu Studienbeginn und Gleason-Score weitgehend mit Patienten mit mCRPC im deutschen Versorgungsalltag überein. In Bezug auf das Merkmal Knochenmetastasen gibt der pU an, dass der Anteil bei Patienten in Kohorte 1 mit 83,9 % bzw. in Kohorte 2 mit 81,7 % nur geringfügig über dem Anteil von 74,6 % der mCRPC Patienten mit Knochenmetastasen im deutschen Versorgungsalltag liege [19]. Darüber

hinaus führt der pU an, dass 22,4 % der Patienten in Kohorte 1 bzw. 29,3 % der Patienten in Kohorte 2 eine vorangegangene Chemotherapie erhalten haben, im deutschen Versorgungsalltag seien 36,1 % der Patienten mit mCRPC mit einer Chemotherapie vorbehandelt [19].

Insgesamt zeige sich laut pU für die meisten Parameter eine große Übereinstimmung in den Patientencharakteristika zwischen der Studienpopulation und den Patienten mit mCRPC im deutschen Versorgungsalltag. Daher sei von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch die Textabschnitte Adäquate Behandlung von Knochenmetastasen und Vorbehandlung in der Studie TALAPRO-2 unter Limitationen der Studie TALAPRO-2 in Abschnitt I 3.1.2.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - symptomatischer Knochenbruch
 - Rückenmarkskompression
 - stärkster Schmerz (erhoben anhand des BPI-SF Item 3)
 - Beeinträchtigung durch Schmerz (erhoben anhand des BPI-SF Item 9a–g)
 - Symptomatik, erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 (EORTC QLQ-C30) und anhand des EORTC QLQ-Prostate 25 (EORTC QLQ-PR25)
 - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)

- Abbruch wegen UEs
- MDS (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
- AML (PT, UEs)
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid

Studie	Endpunkte													
	Gesamtüberleben	Symptomatischer Knochenbruch	Rückenmarkskompression	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25)	SUES	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	MDS (PT, UEs)	AML (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs ^{a, b}
TALAPRO-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	nein ^c	ja

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .

b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Schwindelgefühl (PT, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUES), Anämie (PT, schwere UEs) und Untersuchungen (SOC, schwere UEs).

c. keine geeigneten Daten, zur Begründung siehe den der Tabelle folgenden Textabschnitt

AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MDS: myelodysplastisches Syndrom; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-PR25: Quality of Life Questionnaire – Prostate 25; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen

Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse

Bei dem Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt. Dieser war prädefiniert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation eines der folgenden Ereignisse:

- symptomatischer Knochenbruch
- Operation am Knochen
- Strahlentherapie am Knochen
- Rückenmarkskompression

Der kombinierte Endpunkt kann in der vorliegenden Operationalisierung jedoch nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Dies wird nachfolgend begründet.

Zum einen ist unklar, ob alle Einzelkomponenten patientenrelevant sind, da für die Einzelkomponenten „Operation am Knochen“ und „Strahlentherapie am Knochen“ nicht beschrieben ist, dass diese an eine Symptomatik geknüpft waren. Zum anderen war in der Studie TALAPRO-2 eine Strahlentherapie sowie eine Operation erst nach einer radiografischen Progression und Konsultation mit dem Sponsor erlaubt (siehe auch Abschnitt I 3.1.2). Dies führt dazu, dass Unterschiede in diesen Komponenten potenziell durch einen früheren Progress im Kontrollarm bedingt sind, woraufhin eine Strahlentherapie und Operation und somit das Auftreten von Ereignissen in den Endpunkten Operation und Strahlentherapie am Knochen erst möglich werden. Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten sind daher nicht interpretierbar. Zudem stand den Patienten durch die beschriebene Einschränkung bis zur Progression nur eine eingeschränkte (Schmerz-)Therapie zur Behandlung von Knochenmetastasen zur Verfügung. Dies entspricht nicht der Empfehlung der S3-Leitlinie, die beschreibt, dass Patienten mit Knochenmetastasen folgende Therapieoptionen angeboten werden sollen: medikamentöse Schmerztherapie, lokale Bestrahlung, operative Intervention [17]. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist dadurch eingeschränkt (siehe auch Textabschnitt zu Adäquate Behandlung von Knochenmetastasen in Abschnitt I 3.1.2). Die Einzelkomponenten „symptomatischer Knochenbruch“ und „Rückenmarkskompression“ des kombinierten Endpunkts sind von der Einschränkung nicht betroffen und werden als separate Endpunkte zur Bewertung herangezogen.

Endpunkte zu Schmerz (BPI-SF)

In der Studie TALAPRO-2 wird der Fragebogen BPI-SF zur Erfassung von Schmerz eingesetzt. Der pU stellt in Modul 4 A Auswertungen zum stärksten Schmerz (BPI-SF Item 3) und zur

Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) dar. Dabei legt er jeweils folgende Operationalisierungen vor:

- Zeit bis zur vom pU als dauerhaft bezeichneten Verschlechterung (von ≥ 2 Punkten und von ≥ 15 % der Skalenspannweite [Skalenspannweite 0-10])
- Zeit bis zur ersten Verschlechterung (von ≥ 2 Punkten und von ≥ 15 % der Skalenspannweite [Skalenspannweite 0-10])
- Mittelwertdifferenzen zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt

Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen über die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (von ≥ 2 Punkten für den stärksten Schmerz [BPI-SF Item 3] bzw. von ≥ 15 % für die Beeinträchtigung durch Schmerz [BPI-SF Item 9a-g]) herangezogen, da die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in der vorliegenden Datensituation nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist. Dies wird nachfolgend begründet.

Das Auftreten einer Schmerzprogression war in den Studienunterlagen prädefiniert als ein zu 2 aufeinanderfolgenden Visiten bestätigter Anstieg von ≥ 2 Punkten in Item 3 des BFI-SF im Vergleich zum Studienbeginn ohne Rückgang der Analgetika-Einnahme gemäß World-Health-Organization(WHO)-Kriterien. Die Responseschwelle von ≥ 2 Punkten war somit nur für das Item 3 des BPI-SF prädefiniert und wird daher gemäß der Allgemeinen Methoden des IQWiG [20] für den Stärksten Schmerz herangezogen. Für die Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) war keine Responseschwelle prädefiniert, daher wird gemäß der Allgemeinen Methoden des IQWiG [20] die Responseschwelle von ≥ 15 % zur Bewertung herangezogen.

Die in den Studienunterlagen beschriebene Definition einer Schmerzprogression, die vom pU ebenfalls in Modul 4 A angeführt wird, entspricht einer 1-malig bestätigten Verschlechterung. Wie die vom pU in M4 A als dauerhaft bezeichnete Verschlechterung operationalisiert ist, ist unklar. Zudem ist unklar, wie für die 1-malig bestätigte sowie die vom pU als dauerhaft bezeichnete Verschlechterung mit fehlenden Werten (z. B. durch Abbruch, Tod) nach dem 1. Auftreten einer Verschlechterung umgegangen wurde und wie viele Patienten davon gegebenenfalls betroffen sind. Des Weiteren unterscheiden sich die Beobachtungszeiten für Kohorte 1 deutlich zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 10 und nachfolgenden Abschnitt I 3.2.2). Die Operationalisierung der vom pU als dauerhaft bezeichneten Verschlechterung wird daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Auswertungen zu den Items 4, 5 und 6 des BPI-SF legt der pU nicht vor. Diese können daher nicht ergänzend dargestellt werden. Dies bleibt für die Nutzenbewertung jedoch ohne Konsequenz, da Item 3 (stärkster Schmerz) und Item 9a–g des BPI-SF (Beeinträchtigung durch Schmerz) für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Die oben beschriebene Problematik der eingeschränkten Therapiemöglichkeit bis zur Progression für die palliative Strahlentherapie und die Operation wirkt sich auch auf die Interpretierbarkeit des BPI-SF aus, da somit den Patienten eine palliative Strahlentherapie und Operation zur Behandlung von Knochenmetastasen und den dadurch verursachten Schmerzen erst nach einer radiografisch bestätigten Progression zur Verfügung stand. Die Schmerzendpunkte, die über den BPI-SF erhoben wurden, werden dennoch zur Bewertung herangezogen werden, da diese nicht nur Schmerzen aufgrund von Knochenmetastasen abbilden.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Der pU legt in seinem Dossier für den Gesundheitszustand Responderanalysen für den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (Skalenspannweite 0 bis 100) sowie Auswertungen zu Mittelwertdifferenzen zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt vor. Auch für diesen Endpunkt stellt der pU für die Responderanalysen die Operationalisierungen Zeit bis zur ersten Verschlechterung und Zeit bis zur vom pU als dauerhaft bezeichneten Verschlechterung dar. Weder in den Studienunterlagen noch in Modul 4 A ist beschrieben, wie die vom pU als dauerhaft bezeichnete Verschlechterung definiert ist. Zudem ist auch für diesen Endpunkt unklar, wie bei der vom pU als dauerhaft bezeichneten Verschlechterung mit fehlenden Werten (z. B. durch Abbruch, Tod) nach dem 1. Auftreten einer Verschlechterung umgegangen wurde und wie viele Patienten gegebenenfalls davon betroffen sind. Des Weiteren unterscheiden sich die Beobachtungszeiten für diesen Endpunkt in Kohorte 1 deutlich zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 10 und nachfolgenden Abschnitt I 3.2.2). Daher wird für die Nutzenbewertung analog zum Vorgehen beim BPI-SF die Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.

Symptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25)

Die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie TALAPRO-2 anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-PR25 erhoben. Der pU legt in seinem Dossier für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-PR25 Auswertungen zu Mittelwertdifferenzen zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt sowie Responderanalysen für den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bzw. nur für den EORTC QLQ-PR25 zusätzlich Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100). Für das Verfahren der Nutzenbewertung sind für EORTC-Fragebögen nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen [21]. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Der pU legt auch für diese Endpunkte für die Responderanalysen die Operationalisierung Zeit bis zur ersten Verschlechterung und Zeit bis zur vom pU als dauerhaft bezeichneten Verschlechterung vor. Für diese Endpunkte ist folgende Definition in Modul 4 A für die vom

pU als dauerhaft bezeichnete Verschlechterung angegeben: eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn und keine nachfolgende Beurteilung unterhalb dieser Grenze. Wie bereits für die vorherigen Endpunkte beschrieben ist auch hier unklar, wie mit fehlenden Werten (z. B. durch Abbruch, Tod) nach dem 1. Auftreten einer Verschlechterung umgegangen wurde und wie viele Patienten davon betroffen sind. Zudem unterscheiden sich die Beobachtungszeiten für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-PR25 für Kohorte 1 deutlich zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 10 und nachfolgenden Abschnitt I 3.2.2). Daher wird auch für diese Endpunkte für die Nutzenbewertung jeweils die Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.

Die oben beschriebene Problematik der eingeschränkten Therapiemöglichkeit bis zur Progression für die palliative Strahlentherapie und die Operation wirkt sich auch auf die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität aus, da somit den Patienten eine palliative Strahlentherapie und Operation zur Behandlung von Knochenmetastasen und den dadurch verursachten Schmerzen bis zur Progression nicht zur Verfügung stand. Diese Endpunkte können dennoch zur Bewertung herangezogen werden, da sie nicht nur Schmerzen aufgrund von Knochenmetastasen abbilden.

MDS (UEs) und AML (UEs)

Der pU betrachtet für das unerwünschte Ereignis von spezifischem Interesse (UESI) MDS die standardisierte MedDRA-Abfrage (broad SMQ) MDS. Diese stellt für die vorliegende Nutzenbewertung keine ausreichend spezifische Operationalisierung dar, um die eigentlich interessierenden Ereignisse des MDS abzubilden. Gemäß Angabe in Modul 4 A ist für das UESI MDS 1 Ereignis im Interventionsarm in Kohorte 1 aufgetreten. Aus dem Abgleich mit dem Studienbericht, der jedoch nur für den 1. Datenschnitt (16.08.22) vorliegt, geht hervor, dass dieses Ereignis dem PT MDS entspricht.

Für das UESI AML betrachtet der pU eine Customized Query AML als Operationalisierung. Diese ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da unklar ist, welche PTs in diese Auswertung eingegangen sind. Gemäß Angabe in Modul 4 A ist für das UESI AML weder in Kohorte 1 noch in Kohorte 2 ein Ereignis aufgetreten. Allerdings lässt sich dem Studienbericht zu Kohorte 1 für den 1. Datenschnitt (16.08.22) entnehmen, dass in der Nachbeobachtung 1 Ereignis für das UESI AML in Interventionsarm aufgetreten ist.

Die Angaben für das UESI MDS und das UESI AML in Modul 4 A sowie in den UE-Tabellen im Studienbericht zum 1. Datenschnitt beziehen sich allerdings nur auf den Nachbeobachtungszeitraum von maximal 28 Tagen nach Abbruch der Behandlung. Gemäß Studienprotokoll sollten die Endpunkte MDS und AML jedoch bis zum Tod der Patienten oder Studienende nachbeobachtet werden. Daher sollten Auswertungen zu MDS und AML den gesamten Erhebungszeitraum berücksichtigen. Insgesamt liegen somit für beide Endpunkte

für den herangezogenen FDA-Datenschnitt keine geeigneten Daten vor. Auf Basis der vorliegenden Angaben wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass sich in diesen Endpunkten relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ergeben.

Weitere spezifische UEs

Der pU legt im Dossier auf Systemorganklasse(SOC)- und PT-Ebene Ereigniszeitanalysen für UEs, SUEs und schwere UEs getrennt für die Kohorten 1 und 2 vor. Auswertungen für die Gesamtpopulation der Studie (alle Patienten aus Kohorte 1 und 2, ohne Überlappung) zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen auf SOC- und PT-Ebene liegen hingegen nicht vor. Näherungsweise wird für die Auswahl der weiteren spezifischen UEs die Kohorte 1 herangezogen. Dies ist in der vorliegenden Datensituation gerechtfertigt, da hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass sich durch Hinzunahme der Ergebnisse der Kohorte 2 wesentlich andere oder weitere fazitrelevante spezifische UEs zum Vor- oder Nachteil von Talazoparib + Enzalutamid gegenüber Placebo + Enzalutamid ergeben würden.

I 3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid

Studie	Studienebene	Endpunkte														
		Gesamtüberleben	Symptomatischer Knochenbruch	Rückenmarkskompression	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	MDS (PT, UEs)	AML (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs ^{a, b}	
TALAPRO-2	N	N	H ^c	H ^c	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^c	H ^c	N ^e	– ^f	– ^f	H ^c

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
 b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Schwindelgefühl (PT, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Anämie (PT, schwere UEs) und Untersuchungen (SOC, schwere UEs).
 c. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiten
 d. im Studienverlauf stark sinkender, zwischen den Therapiearmen differenzieller Rücklauf von Fragebogen
 e. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.
 f. keine geeigneten Daten, zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1

AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-PR25: Quality of Life Questionnaire – Prostate 25; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten symptomatischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression, Schmerz (BPI-SF Item 3 und BPI-SF Item 9a–g), Symptomatik (erhoben über den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-PR25), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-PR25), SUEs, schwere UEs, und weitere spezifische UEs ist aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiten als hoch zu bewerten. Für die Endpunkte Schmerz (BPI-SF Item 3 und BPI-SF Item 9a–g), Symptomatik (erhoben über den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-PR25), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene

Lebensqualität (erhoben über den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-PR25) trägt zudem ein im Studienverlauf stark sinkender, zwischen den Therapiearmen differenzieller Rücklauf von Fragebogen zum hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse bei.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Dennoch ist für den Endpunkt die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach Abbruch der Therapie aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch geführt hätten, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Für die Endpunkte MDS (UEs) und AML (UEs) liegen keine geeigneten Auswertungen vor, siehe Abschnitt I 3.2.1. Daher entfällt eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte.

Es ist zusätzlich anzumerken, dass die Studie nach der finalen Analyse des primären Endpunkts rPFS (Kohorte 1 16.08.2022 und Kohorte 2 03.10.2022) durch den Sponsor entblindet wurde (siehe Abschnitt I 3.1.2). Aufgrund der geringen Unterschiede in den Ereigniszahlen zwischen den vorherigen Datenschnitten und dem herangezogenen FDA-Datenschnitt wird nicht davon ausgegangen, dass sich die vorzeitige Entblindung maßgeblich auf das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auswirkt.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der in Abschnitt I 3.1.2 beschriebenen Unsicherheiten, ob für alle Patienten der Studienpopulation eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert war und ob für alle Patienten eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen möglich war, reduziert.

Insgesamt können aufgrund dieser Einschränkung auf Basis der vorliegenden Informationen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

I 3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Talazoparib + Enzalutamid mit Placebo + Enzalutamid bei Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Es werden die selbst berechneten, metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Gesamtpopulation (alle Patienten der Kohorte 1 und 2, ohne Überlappung) herangezogen.

Kaplan-Meier-Kurven liegen für die Gesamtpopulation nicht vor. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der Endpunkte für die Subgruppe aus Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) sind in I Anhang B dargestellt. Forest Plots zu den eigenen Berechnungen sind in I Anhang C dargestellt. Die Tabellen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs aus Kohorte 1 sind in I Anhang D dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Talazoparib + Enzalutamid		Placebo + Enzalutamid		Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
TALAPRO-2					
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	317	n. e. [37,0; n. b.] 125 (39,4)	319	38,7 [35,0; n. b.] 133 (41,7)	0,93 [0,73; 1,18]; 0,538
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	200	41,9 [34,5; n. b.] 60 (30,0)	199	30,8 [26,8; 38,8] 76 (38,2)	0,67 [0,47; 0,94]; 0,018
Gesamt ^b					0,84 [0,69; 1,02]; 0,076
Morbidität					
symptomatischer Knochenbruch					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	317	n. e. 30 (9,5)	319	n. e. 21 (6,6)	1,43 [0,82; 2,49]; 0,209
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	200	n. e. 19 (9,5)	199	n. e. 14 (7,0)	1,17 [0,59; 2,34]; 0,651
Gesamt ^b					1,32 [0,86; 2,04]; 0,207

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Talazoparib + Enzalutamid		Placebo + Enzalutamid		Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Rückenmarkskompression					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	317	n. e. 17 (5,4)	319	n. e. 19 (6,0)	0,88 [0,46; 1,69]; 0,701
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	200	n. e. 12 (6,0)	199	n. e. 12 (6,0)	0,88 [0,39; 1,96]; 0,755
Gesamt ^b					0,88 [0,53; 1,46]; 0,621
Stärkster Schmerz (BPI-SF Frage 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^c)					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	311	n. e. 99 (31,8)	314	n. e. 83 (26,4)	1,18 [0,88; 1,59]; 0,255
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	197	n. e. 43 (21,8)	197	n. e. [19,4; n. b.] 61 (31,0)	0,57 [0,38; 0,84]; 0,004
Gesamt ^b					0,91 [0,72; 1,15]; 0,435
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Frage 9a-g – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^d)					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	311	21,2 [12,1; 26,7] 157 (50,5)	314	26,7 [19,3; n. b.] 130 (41,4)	1,14 [0,90; 1,43]; 0,277
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	197	n. e. [17,8; n. b.] 74 (37,6)	197	15,7 [10,1; 19,4] 94 (47,7)	0,66 [0,49; 0,90]; 0,008
Gesamt ^b					0,93 [0,78; 1,12]; 0,459
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^e)					
Fatigue					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	311	1,9 [1,9; 2,8] 239 (76,8)	314	3,7 [2,8; 4,6] 226 (72,0)	1,26 [1,05; 1,52]; 0,012
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	197	2,8 [1,9; 3,7] 138 (70,1)	197	3,7 [2,3; 4,6] 127 (64,5)	1,10 [0,86; 1,41]; 0,401
Gesamt ^b					1,20 [1,03; 1,39]; 0,016
Übelkeit und Erbrechen					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	311	9,2 [5,6; 16,3] 159 (51,1)	314	34,0 [17,5; n. b.] 122 (8,9)	1,54 [1,22; 1,95]; < 0,001
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	197	10,6 [7,4; 19,4] 91 (46,2)	197	13,8 [8,3; 27,7] 79 (40,1)	1,11 [0,82; 1,51]; 0,500
Gesamt ^b					1,36 [1,13; 1,64]; 0,001

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Talazoparib + Enzalutamid		Placebo + Enzalutamid		Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Schmerzen					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	311	7,4 [4,7; 9,2] 186 (59,8)	314	9,3 [7,4; 11,7] 179 (57,0)	1,09 [0,89; 1,34]; 0,397
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	197	9,3 [6,5; 15,6] 108 (54,8)	197	5,6 [3,7; 6,6] 121 (61,4)	0,64 [0,49; 0,83]; < 0,001
Gesamt ^b					0,89 [0,76; 1,05]; 0,166
Dyspnoe					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	311	6,4 [4,9; 9,3] 183 (58,8)	314	16,4 [10,3; 23,0] 151 (48,1)	1,43 [1,16; 1,78]; 0,001
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	197	8,3 [5,6; 13,8] 99 (50,3)	197	9,2 [5,6; 13,9] 91 (46,2)	1,02 [0,77; 1,36]; 0,883
Gesamt ^b					1,27 [1,07; 1,50]; 0,007
Schlaflosigkeit					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	311	11,1 [8,4; 15,7] 157 (50,5)	314	9,1 [5,6; 15,7] 163 (51,9)	0,91 [0,73; 1,14]; 0,414
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	197	16,6 [10,2; 24,9] 86 (43,7)	197	10,2 [5,6; 17,4] 91 (46,2)	0,82 [0,61; 1,10]; 0,168
Gesamt ^b					0,88 [0,73; 1,05]; 0,145
Appetitverlust					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	311	5,6 [4,0; 9,2] 187 (60,1)	314	15,7 [11,1; 21,2] 155 (49,4)	1,44 [1,17; 1,78]; < 0,001
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	197	7,4 [4,7; 11,9] 104 (52,8)	197	11,1 [7,5; 13,8] 96 (48,7)	1,09 [0,82; 1,44]; 0,573
Gesamt ^b					1,30 [1,10; 1,54]; 0,002
Verstopfung					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	311	11,0 [7,3; 15,7] 156 (50,2)	314	18,5 [11,1; 25,0] 139 (44,3)	1,17 [0,93; 1,47]; 0,176
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	197	15,7 [7,5; 24,0] 89 (45,2)	197	11,1 [7,4; 19,4] 87 (44,2)	0,91 [0,67; 1,22]; 0,512
Gesamt ^b					1,07 [0,89; 1,28]; 0,488

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Talazoparib + Enzalutamid		Placebo + Enzalutamid		Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Diarrhö					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	311	34,1 [21,2; n. b.] 116 (37,3)	314	26,1 [21,2; n. b.] 116 (36,9)	0,92 [0,71; 1,19]; 0,520
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	197	19,3 [14,1; 27,6] 77 (39,1)	197	26,1 [19,4; n. b.] 58 (29,4)	
Gesamt ^b					
Symptomatik (EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^e)					
Symptome des Harntraktes					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	311	24,9 [13,9; 32,3] 136 (43,7)	314	32,2 [19,3; n. b.] 119 (37,9)	1,10 [0,86; 1,40]; 0,455
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	197	32,3 [23,0; n. b.] 62 (31,5)	197	15,6 [9,5; 21,7] 76 (38,6)	
Gesamt ^b					
Darmsymptome					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	311	n. e. [30,8; n. b.] 98 (31,5)	314	n. e. [34,4; n. b.] 83 (26,4)	1,16 [0,87; 1,55]; 0,320
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	197	n. e. [28,6; n. b.] 49 (24,9)	197	n. e. [27,9; n. b.] 51 (25,9)	
Gesamt ^b					
hormonbehandlungsbezogene Symptome					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	311	9,3 [7,4; 12,6] 162 (52,1)	314	12,5 [8,3; 21,9] 148 (47,1)	1,12 [0,90; 1,40]; 0,326
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	197	9,3 [5,6; 15,6] 96 (48,7)	197	7,4 [4,7; 11,0] 92 (46,7)	
Gesamt ^b					
Inkontinenzhilfe					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)			keine geeigneten Daten ^f		
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)			keine geeigneten Daten ^f		

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Talazoparib + Enzalutamid		Placebo + Enzalutamid		Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^g)					
Kohorte 1 (ohne HRR- Mutation)	311	12,0 [6,5; 21,3] 157 (50,5)	314	15,7 [8,4; 21,4] 151 (48,1)	1,05 [0,84; 1,31]; 0,685 0,76 [0,57; 1,01]; 0,062 0,93 [0,78; 1,11]; 0,416
Kohorte 2 (mit HRR- Mutation)	197	16,1 [7,5; 30,4] 88 (44,7)	197	9,2 [7,3; 12,0] 96 (48,7)	
Gesamt ^b					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^h					
globaler Gesundheitsstatus					
Kohorte 1 (ohne HRR- Mutation)	311	3,7 [2,9; 4,7] 213 (68,5)	314	7,6 [6,4; 9,4] 189 (60,2)	1,32 [1,09; 1,61]; 0,005 0,94 [0,72; 1,22]; 0,649 1,17 [1,001; 1,37]; 0,049
Kohorte 2 (mit HRR- Mutation)	197	6,4 [4,6; 8,4] 116 (58,9)	197	6,5 [3,7; 8,3] 111 (56,3)	
Gesamt ^b					
körperliche Funktion					
Kohorte 1 (ohne HRR- Mutation)	311	5,6 [3,7; 7,4] 211 (67,8)	314	8,3 [6,5; 13,7] 184 (58,6)	1,30 [1,07; 1,59]; 0,009 0,76 [0,59; 0,99]; 0,043 1,07 [0,91; 1,25]; 0,424
Kohorte 2 (mit HRR- Mutation)	197	8,3 [5,6; 10,3] 108 (54,8)	197	5,6 [4,5; 7,5] 117 (59,4)	
Gesamt ^b					
Rollenfunktion					
Kohorte 1 (ohne HRR- Mutation)	311	5,5 [3,7; 6,5] 218 (70,1)	314	7,4 [5,6; 9,2] 181 (57,6)	1,32 [1,08; 1,60]; 0,006 0,88 [0,68; 1,15]; 0,351 1,14 [0,98; 1,34]; 0,100
Kohorte 2 (mit HRR- Mutation)	197	7,4 [4,8; 10,2] 114 (57,9)	197	6,5 [4,5; 9,2] 111 (56,3)	
Gesamt ^b					
emotionale Funktion					
Kohorte 1 (ohne HRR- Mutation)	311	17,5 [9,2; 28,6] 143 (46,0)	314	23,1 [17,5; 31,5] 132 (42,0)	1,12 [0,88; 1,42]; 0,360 0,82 [0,61; 1,10]; 0,187 0,99 [0,82; 1,19]; 0,912
Kohorte 2 (mit HRR- Mutation)	197	13,6 [8,2; 21,1] 86 (43,7)	197	9,3 [8,2; 15,6] 90 (45,7)	
Gesamt ^b					

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Talazoparib + Enzalutamid		Placebo + Enzalutamid		Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
kognitive Funktion					
Kohorte 1 (ohne HRR- Mutation)	311	4,6 [2,8; 6,5] 208 (66,9)	314	4,6 [3,7; 6,4] 195 (62,1)	1,06 [0,87; 1,29]; 0,551
Kohorte 2 (mit HRR- Mutation)	197	5,7 [3,7; 9,2] 113 (57,4)	197	4,6 [2,8; 6,5] 113 (57,4)	0,85 [0,66; 1,11]; 0,232
Gesamt ^b					0,98 [0,84; 1,14]; 0,781
soziale Funktion					
Kohorte 1 (ohne HRR- Mutation)	311	4,6 [3,7; 6,5] 199 (64,0)	314	8,9 [6,4; 11,7] 180 (57,3)	1,18 [0,96; 1,44]; 0,107
Kohorte 2 (mit HRR- Mutation)	197	6,5 [4,7; 10,6] 110 (55,8)	197	7,4 [5,5; 12,0] 100 (50,8)	1,01 [0,77; 1,33]; 0,912
Gesamt ^b					1,12 [0,95; 1,31]; 0,184
EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^h					
sexuelle Aktivität					
Kohorte 1 (ohne HRR- Mutation)	311	n. e. [26,7; n. b.] 103 (33,1)	314	n. e. 89 (28,3)	1,19 [0,89; 1,58]; 0,237
Kohorte 2 (mit HRR- Mutation)	197	n. e. 52 (26,4)	197	n. e. 43 (21,8)	1,07 [0,71; 1,60]; 0,751
Gesamt ^b					1,15 [0,91; 1,45]; 0,247
Sexualfunktion					
Kohorte 1 (ohne HRR- Mutation)			keine geeigneten Daten ^f		
Kohorte 2 (mit HRR- Mutation)			keine geeigneten Daten ^f		
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ⁱ					
Kohorte 1 (ohne HRR- Mutation)	314	0,6 [0,5; 0,9] 310 (98,7)	317	1,0 [0,8; 1,2] 301 (95,0)	–
Kohorte 2 (mit HRR- Mutation)	198	0,5 [0,5; 0,7] 196 (99,0)	199	0,6 [0,5; 0,8] 194 (97,5)	–

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Talazoparib + Enzalutamid		Placebo + Enzalutamid		Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
SUEsⁱ					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	314	35,3 [25,0; n. b.] 133 (42,4)	317	40,5 [40,5; 46,5] 90 (28,4)	1,51 [1,15; 1,97]; 0,002
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	198	44,4 [33,9; 44,4] 67 (33,8)	199	n. e. [32,7; n. b.] 42 (21,1)	1,39 [0,94; 2,04]; 0,098
Gesamt ^b					1,47 [1,18; 1,83]; < 0,001
schwere UEs^{i,j}					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	314	3,7 [3,3; 4,6] 249 (79,3)	317	21,4 [17,6; 29,0] 145 (45,7)	2,40 [1,95; 2,94]; < 0,001
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	198	4,7 [4,1; 6,6] 137 (69,2)	199	23,7 [17,6; n. b.] 81 (40,7)	2,00 [1,52; 2,64]; < 0,001
Gesamt ^b					2,25 [1,91; 2,65]; < 0,001
Abbruch wegen UEs^{i,k}					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	314	n. e. 70 (22,3)	317	n. e. 38 (12,0)	1,78 [1,20; 2,64]; 0,004
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	198	44,4 [n. b.] 23 (11,6)	199	n. e. 16 (8,0)	1,12 [0,58; 2,13]; 0,740
Gesamt ^b					1,57 [1,12; 2,20]; 0,009
MDS (PT, UEs)					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)			keine geeigneten Daten ^l		
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)			keine geeigneten Daten ^l		
AML (PT, UEs)					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)			keine geeigneten Daten ^l		
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)			keine geeigneten Daten ^l		

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Talazoparib + Enzalutamid		Placebo + Enzalutamid		Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Schwindelgefühl (PT, UEs)					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	314	n. e. 44 (14,0)	317	n. e. 15 (4,7)	2,85 [1,59; 5,13]; < 0,001
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	198	n. e. 20 (10,1)	199	n. e. 16 (8,0)	1,16 [0,60; 2,24]; 0,657
Gesamt ^b					1,92 [1,24; 2,97]; 0,004
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	314	n. e. 25 (8,0)	317	n. e. 10 (3,2)	2,26 [1,09; 4,71]; 0,025
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	198	n. e. 13 (6,6)	199	n. e. 8 (4,0)	1,30 [0,54; 3,14]; 0,565
Gesamt ^b					1,80 [1,03; 3,16]; 0,040
Anämie (PT, schwere UEsⁱ)					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	314	19,3 [9,2; 38,2] 157 (50,0)	317	n. e. 12 (3,8)	16,76 (9,31; 30,15); < 0,001
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	198	36,0 [20,3; n. b.] 83 (41,9)	199	n. e. 9 (4,5)	10,27 (5,16; 20,44); < 0,001
Gesamt ^b					13,63 [8,72; 21,31]; < 0,001
Untersuchungen (SOC, schwere UEsⁱ)					
Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)	314	n. e. 97 (30,9)	317	n. e. 22 (6,9)	4,79 (3,01; 7,60); < 0,001
Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)	198	n. e. [35,9; n. b.] 55 (27,8)	199	n. e. 17 (8,5)	3,22 [1,87; 5,56]; < 0,001
Gesamt ^b					4,05 [2,85; 5,77]; < 0,001

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Talazoparib + Enzalutamid		Placebo + Enzalutamid		Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
a. Cox-Proportional-Hazards-Modell; für Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) unadjustiert, für Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) adjustiert nach Stratifizierungsfaktor vorherige Therapie mit Taxanen oder Therapie mit neuartigen hormonellen Wirkstoffen (ja vs. nein) b. eigene Berechnung mittels einer Metaanalyse unter Verwendung eines festen Effekts c. Eine Zunahme des Scores um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10). d. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10). e. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). f. Für etwa 50 % bzw. 91 % der Patienten lag zu Studienbeginn keine Erhebung zur Inkontinenzhilfe bzw. zur Sexualfunktion vor. Mindestens dieser Anteil an Patienten wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Das Vorgehen des pU stellt nicht sicher, dass die Belastung von Patienten, die erst im Verlauf der Behandlung eine Inkontinenz bzw. Einschränkung der Sexualfunktion entwickeln, erfasst wird. g. Eine Abnahme um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). h. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). i. ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (nicht berücksichtigt wurden die PTs Krankheitsprogression, Prostata-spezifisches Antigen erhöht, Prostatakrebs, Tumorschmerz; insgesamt traten in den nicht berücksichtigten PTs nur sehr wenige Ereignisse auf [bis maximal 1 %]) j. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 k. Abbruch mindestens einer Therapiekomponente (Talazoparib / Placebo und / oder Enzalutamid) l. zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-PR25: Quality of Life Questionnaire – Prostate 25; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Patienten mit HRR-Mutation zeigt sich bei der Betrachtung der Ergebnisse ein statistisch signifikanter Vorteil, es liegt jedoch kein statistisch signifikanter Interaktionstest vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatischer Knochenbruch und Rückenmarkskompression

Für die Endpunkte symptomatischer Knochenbruch und Rückenmarkskompression zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

Für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor (siehe Abschnitt I 3.2.4). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid für Patienten ohne HRR-Mutation im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt. Für Patienten mit HRR-Mutation ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid.

Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik

EORTC QLQ-C30

Fatigue, Dyspnoe und Appetitverlust

Für die Endpunkte Fatigue, Dyspnoe und Appetitverlust zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Talazoparib + Enzalutamid. Der Unterschied ist allerdings für diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt I 3.3.2).

Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Talazoparib + Enzalutamid. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid.

Schmerzen

Für den Endpunkt Schmerzen zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor (siehe Abschnitt I 3.2.4). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid für Patienten ohne HRR-Mutation im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt. Für Patienten mit HRR-Mutation ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid.

Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö

Für die Endpunkte Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-PR25

Symptome des Harntraktes

Für den Endpunkt Symptome des Harntraktes zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor (siehe Abschnitt I 3.2.4). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid für Patienten ohne HRR-Mutation im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt. Für Patienten mit HRR-Mutation ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid.

Darmsymptome und hormonbehandlungsbezogene Symptome

Für die Endpunkte Darmsymptome und hormonbehandlungsbezogene Symptome zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Inkontinenzhilfe

Für den Endpunkt Inkontinenzhilfe liegen keine geeigneten Daten vor, da das Vorgehen des pU nicht sicherstellt, dass die Belastung von Patienten, die erst im Verlauf der Behandlung eine Inkontinenz entwickeln, erfasst wird. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Globaler Gesundheitsstatus

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Talazoparib + Enzalutamid. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor (siehe Abschnitt I 3.2.4). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Talazoparib + Enzalutamid für Patienten ohne HRR-Mutation im Vergleich zu Enzalutamid. Für Patienten mit HRR-Mutation ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Körperliche Funktion

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor (siehe Abschnitt I 3.2.4). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Talazoparib + Enzalutamid für Patienten ohne HRR-Mutation im Vergleich zu Enzalutamid. Für Patienten mit HRR-Mutation ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid.

Rollenfunktion

Für den Endpunkt Rollenfunktion zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine

Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor (siehe Abschnitt I 3.2.4). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Talazoparib + Enzalutamid für Patienten ohne HRR-Mutation im Vergleich zu Enzalutamid. Für Patienten mit HRR-Mutation ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-PR25

Sexuelle Aktivität

Für den Endpunkt sexuelle Aktivität zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Sexualfunktion

Für den Endpunkt Sexualfunktion liegen keine geeigneten Daten vor, da das Vorgehen des pU nicht sicherstellt, dass die Belastung von Patienten, die erst im Verlauf der Behandlung sexuell aktiv werden, erfasst wird. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Talazoparib + Enzalutamid. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid.

Spezifische UEs

MDS und AML (jeweils UEs)

Für die Endpunkte MDS und AML (jeweils UEs) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren

oder geringeren Schaden von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwindelgefühl (UEs)

Für den Endpunkt Schwindelgefühl (UEs) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Talazoparib + Enzalutamid. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor (siehe Abschnitt I 3.2.4). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Talazoparib + Enzalutamid für Patienten ohne HRR-Mutation im Vergleich zu Enzalutamid. Für Patienten mit HRR-Mutation ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs), Anämie (schwere UEs) und Untersuchungen (schwere UEs)

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs), Anämie (schwere UEs) und Untersuchungen (schwere UEs) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Talazoparib + Enzalutamid. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid.

I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- HRR-Mutationsstatus (ohne HRR-Mutation / mit HRR-Mutation)

Laut EPAR sind Mutationen in einem HRR-Gen bzw. einem Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA) beim Einsatz von PARP-Inhibitoren bekannte starke Effektmodifikatoren für das Gesamtüberleben [18]. Subgruppenanalysen nach HRR-Mutationsstatus werden über die selbst berechnete Metaanalyse für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation durchgeführt, differenzierte Subgruppenanalysen zu spezifischen HRR-Mutationen (z. B. BRCA1/2) sind jedoch nicht möglich. Subgruppenanalysen für die Merkmale Alter, und Krankheitsschwere sind anhand der vorliegenden Daten für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation der Studie TALAPRO-2 ebenfalls nicht möglich.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in I Anhang B dargestellt. Forest Plots zu eigenen Berechnungen finden sich in I Anhang C.

Tabelle 15: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Talazoparib + Enzalutamid		Placebo + Enzalutamid		Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
TALAPRO-2						
Morbidity						
Stärkster Schmerz (BPI-SF Frage 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^b)						
HRR-Mutationsstatus						
ohne HRR-Mutation (Kohorte 1)	311	n. e. 99 (31,8)	314	n. e. 83 (26,4)	1,18 [0,88; 1,59]	0,255
mit HRR-Mutation (Kohorte 2)	197	n. e. 43 (21,8)	197	n. e. [19,4; n. b.] 61 (31,0)	0,57 [0,38; 0,84]	0,004
Gesamt					Interaktion ^c :	0,004
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^d)						
Schmerzen						
HRR-Mutationsstatus						
ohne HRR-Mutation (Kohorte 1)	311	7,4 [4,7; 9,2] 186 (59,8)	314	9,3 [7,4; 11,7] 179 (57,0)	1,09 [0,89; 1,34]	0,397
mit HRR-Mutation (Kohorte 2)	197	9,3 [6,5; 15,6] 108 (54,8)	197	5,6 [3,7; 6,6] 121 (61,4)	0,64 [0,49; 0,83]	< 0,001
Gesamt					Interaktion ^c :	0,002

Tabelle 15: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Talazoparib + Enzalutamid		Placebo + Enzalutamid		Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Symptomatik (EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^d)						
Symptome des Harntraktes						
HRR-Mutationsstatus						
ohne HRR-Mutation (Kohorte 1)	311	24,9 [13,9; 32,3] 136 (43,7)	314	32,2 [19,3; n. b.] 119 (37,9)	1,10 [0,86; 1,40]	0,455
mit HRR-Mutation (Kohorte 2)	197	32,3 [23,0; n. b.] 62 (31,5)	197	15,6 [9,5; 21,7] 76 (38,6)	0,58 [0,41; 0,82]	0,002
Gesamt					Interaktion ^c :	0,003
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^e)						
globaler Gesundheitsstatus						
HRR-Mutationsstatus						
ohne HRR-Mutation (Kohorte 1)	311	3,7 [2,9; 4,7] 213 (68,5)	314	7,6 [6,4; 9,4] 189 (60,2)	1,32 [1,09; 1,61]	0,005
mit HRR-Mutation (Kohorte 2)	197	6,4 [4,6; 8,4] 116 (58,9)	197	6,5 [3,7; 8,3] 111 (56,3)	0,94 [0,72; 1,22]	0,649
Gesamt					Interaktion ^c :	0,042
körperliche Funktion						
HRR-Mutationsstatus						
ohne HRR-Mutation (Kohorte 1)	311	5,6 [3,7; 7,4] 211 (67,8)	314	8,3 [6,5; 13,7] 184 (58,6)	1,30 [1,07; 1,59]	0,009
mit HRR-Mutation (Kohorte 2)	197	8,3 [5,6; 10,3] 108 (54,8)	197	5,6 [4,5; 7,5] 117 (59,4)	0,76 [0,59; 0,99]	0,043
Gesamt					Interaktion ^c :	0,001
Rollenfunktion						
HRR-Mutationsstatus						
ohne HRR-Mutation (Kohorte 1)	311	5,5 [3,7; 6,5] 218 (70,1)	314	7,4 [5,6; 9,2] 181 (57,6)	1,32 [1,08; 1,60]	0,006
mit HRR-Mutation (Kohorte 2)	197	7,4 [4,8; 10,2] 114 (57,9)	197	6,5 [4,5; 9,2] 111 (56,3)	0,88 [0,68; 1,15]	0,351
Gesamt					Interaktion ^c :	0,015

Tabelle 15: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Talazoparib + Enzalutamid		Placebo + Enzalutamid		Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Nebenwirkungen						
Schwindelgefühl (PT, UEs)						
HRR-Mutationsstatus						
ohne HRR-Mutation (Kohorte 1)	314	n. e. 44 (14,0)	317	n. e. 15 (4,7)	2,85 [1,59; 5,13]	< 0,001
mit HRR-Mutation (Kohorte 2)	198	n. e. 20 (10,1)	199	n. e. 16 (8,0)	1,16 [0,60; 2,24]	0,657
Gesamt					Interaktion ^c :	0,046
<p>a. Cox-Proportional-Hazards-Modell; für Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) unadjustiert, für Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) adjustiert nach Stratifizierungsfaktor vorherige Therapie mit Taxanen oder Therapie mit neuartigen hormonellen Wirkstoffen (ja vs. nein)</p> <p>b. Eine Zunahme des Scores um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10).</p> <p>c. eigene Berechnung mittels des Q-Tests aus einer Metaanalyse unter Verwendung eines festen Effekts</p> <p>d. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite: 0 bis 100).</p> <p>e. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite: 0 bis 100).</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; HRR: homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-PR25: Quality of Life Questionnaire – Prostata 25; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Morbidität

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

Für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal HRR-Mutationsstatus vor.

Für Patienten ohne HRR-Mutation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid für diese Patientengruppe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Patienten mit HRR-Mutation zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Talazoparib + Enzalutamid. Es ergibt sich für diese Patientengruppe ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid.

Symptomatik

Schmerzen (EORTC QLQ-C30) und Symptome des Harntraktes (EORTC QLQ-PR25)

Für die Endpunkte Schmerzen (EORTC QLQ-C30) und Symptome des Harntraktes (EORTC QLQ-PR25) liegt jeweils eine Effektmodifikation für das Merkmal HRR-Mutationsstatus vor.

Für Patienten ohne HRR-Mutation zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid für diese Patientengruppe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Patienten mit HRR-Mutation zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Talazoparib + Enzalutamid. Es ergibt sich für diese Patientengruppe jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Globaler Gesundheitsstatus und Rollenfunktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und Rollenfunktion liegt jeweils eine Effektmodifikation für das Merkmal HRR-Mutationsstatus vor.

Für Patienten ohne HRR-Mutation zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Talazoparib + Enzalutamid. Es ergibt sich für diese Patientengruppe jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid.

Für Patienten mit HRR-Mutation zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid für diese Patientengruppe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Körperliche Funktion

Für den Endpunkt körperliche Funktion liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal HRR-Mutationsstatus vor.

Für Patienten ohne HRR-Mutation zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Talazoparib + Enzalutamid. Es ergibt sich für diese Patientengruppe ein

Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid.

Für Patienten mit HRR-Mutation zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Talazoparib + Enzalutamid. Es ergibt sich für diese Patientengruppe ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid.

Nebenwirkungen

Schwindelgefühl (UEs)

Für den Endpunkt Schwindelgefühl (UEs) liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal HRR-Mutationsstatus vor.

Für Patienten ohne HRR-Mutation zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Talazoparib + Enzalutamid. Es ergibt sich für diese Patientengruppe ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid.

Für Patienten mit HRR-Mutation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid für diese Patientengruppe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [20].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität und den Nebenwirkungen

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Morbidität und den Nebenwirkungen geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

Der Score für den stärksten Schmerz (BPI-SF Item 3) lag zu Studienbeginn (gemäß Einschlusskriterien) bei ca. 65 % der Patienten in Kohorte 1 bei 0 bis 1 sowie bei ca. 34 % bei 2 bis 3 (siehe Tabelle 9), dies entspricht keinem Schmerz oder einem milden Schmerz. Der pU legt keine Informationen dazu vor, welche Werte die Patienten nach einer Schmerzprogression aufwiesen. Allerdings lagen die Werte der Patienten in Kohorte 1 auch im Studienverlauf im Mittel bei einem Wert ≤ 3 . Daher wird der Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Symptomatik)

Fatigue (EORTC QLQ-C30), Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), und Symptome des Harntraktes (EORTC QLQ-PR25)

Für die Endpunkte Fatigue (EORTC QLQ-C30), Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), und Symptome des Harntraktes (EORTC QLQ-PR25) liegen jeweils keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Diese Endpunkte werden daher jeweils der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Abbrüche wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Dieser Endpunkt wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Talazoparib + Enzalutamid vs. Enzalutamid (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e.–41,9 vs. 30,8–38,7 ^c HR: 0,84 [0,69; 1,02]; p = 0,076	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
symptomatischer Knochenbruch	n. e. vs. n. e. HR: 1,32 [0,86; 2,04]; p = 0,207	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rückenmarkskompression	n. e. vs. n. e. HR: 0,88 [0,53; 1,46]; p = 0,621	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3, Zeit bis zur 1. Verschlechterung) HRR-Mutationsstatus		
ohne HRR-Mutation	n. e. vs. n. e. HR: 1,18 [0,88; 1,59]; p = 0,255	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
mit HRR-Mutation	n. e. vs. n. e. HR: 0,57 [0,38; 0,84]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g, Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	n. e.–21,2 vs. 15,7–26,7 ^c HR: 0,93 [0,78; 1,12]; p = 0,459	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Fatigue	1,9–2,8 vs. 3,7 ^c HR: 1,20 [1,03; 1,39]; HR: 0,83 [0,72; 0,97] ^d ; p = 0,016	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Talazoparib + Enzalutamid vs. Enzalutamid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Übelkeit und Erbrechen	9,2–10,6 vs. 13,8–34,0 ^c HR: 1,36 [1,13; 1,64]; HR: 0,74 [0,61; 0,88] ^d ; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Schmerzen HRR-Mutationsstatus ohne HRR-Mutation	7,4 vs. 9,3 HR: 1,09 [0,89; 1,34]; p = 0,397	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
mit HRR-Mutation	9,3 vs. 5,6 HR: 0,64 [0,49; 0,83]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Dyspnoe	6,4–8,3 vs. 9,2–16,4 ^c HR: 1,27 [1,07; 1,50] HR: 0,79 [0,67; 0,93] ^d ; p = 0,007	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Schlaflosigkeit	11,1–16,6 vs. 9,1–10,2 ^c HR: 0,88 [0,73; 1,05]; p = 0,145	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	5,6–7,4 vs. 11,1–15,7 ^c HR: 1,30 [1,10; 1,54]; HR: 0,77 [0,65; 0,91] ^d ; p = 0,002	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Verstopfung	11,0–15,7 vs. 11,1–18,5 ^c HR: 1,07 [0,89; 1,28]; p = 0,488	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	19,3–34,1 vs. 26,1 ^c HR: 1,02 [0,83; 1,26]; p = 0,830	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Talazoparib + Enzalutamid vs. Enzalutamid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Symptomatik (EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Symptome des Harntraktes HRR-Mutationsstatus ohne HRR-Mutation	24,9 vs. 32,2 HR: 1,10 [0,86; 1,40]; p = 0,455	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
mit HRR-Mutation	32,3 vs. 15,6 HR: 0,58 [0,41; 0,82]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Darmsymptome	n. e. vs. n. e. HR: 1,00 [0,79; 1,26]; p = 0,971	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
hormonbehandlungs- bezogene Symptome	9,3 vs. 7,4–12,5 ^c HR: 1,02 [0,85; 1,21]; p = 0,845	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Inkontinenzhilfe	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ 5D VAS– Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	12,0–16,1 vs. 9,2–15,7 ^c HR: 0,93 [0,78; 1,11]; p = 0,416	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
globaler Gesundheitsstatus HRR-Mutationsstatus ohne HRR-Mutation	3,7 vs. 7,6 HR: 1,32 [1,09; 1,61] HR: 0,76 [0,62; 0,92] ^d ; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
mit HRR-Mutation	6,4 vs. 6,5 HR: 0,94 [0,72; 1,22]; p = 0,649	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Talazoparib + Enzalutamid vs. Enzalutamid (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
körperliche Funktion HRR-Mutationsstatus ohne HRR-Mutation	5,6 vs. 8,3 HR: 1,30 [1,07; 1,59] HR: 0,77 [0,63; 0,93] ^d ; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
mit HRR-Mutation	8,3 vs. 5,6 HR: 0,76 [0,59; 0,99]; p = 0,043 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Rollenfunktion HRR-Mutationsstatus ohne HRR-Mutation	5,5 vs. 7,4 HR: 1,32 [1,08; 1,60] HR: 0,76 [0,63; 0,93] ^d ; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
mit HRR-Mutation	7,4 vs. 6,5 HR: 0,88 [0,68; 1,15]; p = 0,351	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	13,6–17,5 vs. 9,3–23,1 ^c HR: 0,99 [0,82; 1,19]; p = 0,912	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	4,6–5,7 vs. 4,6 ^c HR: 0,98 [0,84; 1,14]; p = 0,781	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	4,6–6,5 vs. 7,4–8,9 ^c HR: 1,12 [0,95; 1,31]; p = 0,184	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
sexuelle Aktivität	n. e. vs. n. e. HR: 1,15 [0,91; 1,45]; p = 0,247	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Talazoparib + Enzalutamid vs. Enzalutamid (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Sexualfunktion	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	35,3–44,4 vs. n. e.–40,5 ^c HR: 1,47 [1,18; 1,83] HR: 0,68 [0,55; 0,85] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere UEs	3,7–4,7 vs. 21,4–23,7 ^c HR: 2,25 [1,91; 2,65] HR: 0,44 [0,38; 0,52] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	n. e.–44,4 vs. n. e. ^c HR: 1,57 [1,12; 2,20] HR: 0,64 [0,45; 0,89] ^d ; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
MDS (UEs)	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
AML (UEs)	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwindelgefühl (UEs) HRR-Mutationsstatus ohne HRR-Mutation	n. e. vs. n. e. HR: 2,85 [1,59; 5,13]; HR: 0,35 [0,19; 0,63] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
mit HRR-Mutation	n. e. vs. n. e. HR: 1,16 [0,60; 2,24]; p = 0,657	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Talazoparib + Enzalutamid vs. Enzalutamid (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 1,80 [1,03; 3,16]; HR: 0,56 [0,32; 0,97] ^d ; p = 0,040 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Anämie (schwere UEs)	19,3–36,0 vs. n. e. ^c HR: 13,63 [8,72; 21,31]; HR: 0,07 [0,05; 0,11] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Untersuchungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,05 [2,85; 5,77]; HR: 0,25 [0,17; 0,35] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. minimale und maximale mediane Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Kohorten d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; HRR: homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MDS: myelodysplastisches Syndrom; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-PR25: Quality of Life Questionnaire – Prostate 25; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, jedoch lediglich für den verkürzten Beobachtungszeitraum.

Das Merkmal HRR-Mutationsstatus stellt für mehrere Endpunkte einen Effektmodifikator dar. Aufgrund dieser Effektmodifikationen werden im Folgenden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach HRR-Mutationsstatus getrennt abgeleitet.

Patienten ohne HRR-Mutation

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten ohne HRR-Mutation einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid für Patienten ohne HRR-Mutation

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	Morbidität nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Übelkeit und Erbrechen: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
–	gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ EORTC QLQ-C30 – globaler Gesundheitsstatus: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering ▪ EORTC QLQ-C30 – körperliche Funktion: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering ▪ EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Anämie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Untersuchungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Schwindelgefühl (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HRR: homologe Rekombinationsreparatur; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Für Patienten ohne HRR-Mutation zeigen sich ausschließlich negative Effekte in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (hier in unterschiedlichen Schweregradkategorien) mit geringem bis erheblichem Ausmaß. Insgesamt ergibt sich für Patienten ohne HRR-Mutation ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

Patienten mit HRR-Mutation

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten mit HRR-Mutation einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid für Patienten mit HRR-Mutation

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
Morbidität nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Schmerzen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) – Symptome des Harntraktes: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	Morbidität nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Übelkeit und Erbrechen: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ EORTC QLQ-C30 – körperliche Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Anämie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Untersuchungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HRR: homologe Rekombinationsreparatur QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-PR25: Quality of Life Questionnaire – Prostate 25; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Für Patienten mit HRR-Mutation zeigt sich für die Morbiditätsendpunkte zum Schmerz (Stärkster Schmerz [BPI-SF Item 3] und Schmerzen [EORTC QLQ-C30]), sowie für Symptome des Harntraktes (EORTC QLQ-PR25) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) ebenfalls ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Es ist anzumerken, dass sich für den Endpunkt Gesamtüberleben bei der Betrachtung der Ergebnisse ein statistisch signifikanter Vorteil für die Patienten mit HRR-Mutation zeigt, es liegt jedoch kein statistisch signifikanter Interaktionstest vor.

Demgegenüber stehen eine Reihe negativer Effekte in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen (hier in unterschiedlichen Schweregradkategorien) mit geringem bis erheblichem Ausmaß. Diese negativen Effekte stellen die positiven Effekte für Patienten mit HRR-Mutation gänzlich infrage. Insgesamt ist daher für Patienten mit HRR-Mutation ein Zusatznutzen nicht belegt.

Zusammenfassung

Zusammenfassend gibt es für Patienten ohne HRR-Mutation mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Talazoparib + Enzalutamid gegenüber Enzalutamid. Für Patienten mit HRR-Mutation ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid gegenüber Enzalutamid, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf der Studie TALAPRO-2 für Fragestellung 1 für Patienten mit und ohne HRR-Mutation (gesamte Kohorte 1) sowie für Patienten ohne HRR-Mutation aus Kohorte 1 jeweils einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für Patienten mit HRR-Mutation (Kohorte 2) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid gegenüber Enzalutamid ableitet.

I 4 Fragestellung 2: Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Talazoparib (Stand zum 15.01.2024)
- bibliografische Recherche zu Talazoparib (letzte Suche am 15.01.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Talazoparib (letzte Suche am 15.01.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Talazoparib (letzte Suche am 15.01.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Talazoparib (letzte Suche am 20.02.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine RCT zum direkten Vergleich von Talazoparib + Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier für Patienten mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Talazoparib + Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Der pU legt in seinem Dossier für Patienten mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Talazoparib + Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Talazoparib + Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Fragestellung 2 nicht belegt.

Diese Einschätzung entspricht der des pU, der für Fragestellung 2 keinen Zusatznutzen ableitet.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Talazoparib + Enzalutamid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Talazoparib + Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist ^{b, c, d}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist) oder ▪ Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist) oder ▪ Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist) oder ▪ Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit BRCA-Mutationen sowie für Patienten ohne BRCA-Mutationen mit symptomatischem Verlauf der Erkrankung) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten ohne HRR-Mutation: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen^e ▪ Patienten mit HRR-Mutation: Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist ^{b, f}	<p>Patientenindividuelle Therapie^g unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist), ▪ Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet), ▪ Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon und ▪ Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist) <p>unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des BRCA1/2-Mutationsstatus.</p>	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 19: Talazoparib + Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. Darüber hinaus wird eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen während der Studie vorausgesetzt (z. B. Einsatz von Bisphosphonaten, Denosumab, Bestrahlung).</p> <p>c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst gemäß G-BA mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>d. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass die Patienten bereits eine Vortherapie mittels Docetaxel oder NHA in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können.</p> <p>e. In die Studie TALAPRO-2 wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 und einem BPI-SF Item 3 < 4 (mild- bzw. asymptomatisch) eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. auf zu Studienbeginn symptomatische Patienten (BPI-SF Item 3 ≥ 4) übertragen werden können (siehe auch FN c, zu den Hinweisen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>f. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass die Patienten zusätzlich zur vorherigen Therapie des mCRPC auch bereits eine weitere Vortherapie mittels Docetaxel oder NHA in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können.</p> <p>g. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des genannten Kriteriums ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Sollte nur eine Single- Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p>			
<p>ADT: Androgendeprivationstherapie, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NHA: neuartige hormonelle Substanz; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Pfizer. TALAPRO 2; A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Talazoparib With Enzalutamide in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer; study C3441021; Interim China Subgroup Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
3. Pfizer. TALAPRO 2; A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Talazoparib With Enzalutamide in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer; study C3441021; Final China Cohort Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
4. Pfizer. TALAPRO 2; A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Talazoparib With Enzalutamide in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer; study C3441021; Zusatzanalysen Kohorte 1, 16AUG2022 [unveröffentlicht]. 2022.
5. Pfizer. TALAPRO 2; A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Talazoparib With Enzalutamide in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer; study C3441021; Zusatzanalysen Kohorte 2, 03OCT2022 [unveröffentlicht]. 2022.
6. Pfizer. TALAPRO 2; A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Talazoparib With Enzalutamide in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer; study C3441021; Final Clinical Study Report (All-comers) [unveröffentlicht]. 2022.
7. Pfizer. TALAPRO 2; A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Talazoparib With Enzalutamide in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer; study C3441021; Final Clinical Study Report (Cohort 2) [unveröffentlicht]. 2023.
8. Pfizer. TALAPRO 2; A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Talazoparib With Enzalutamide in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer; study C3441021; Zusatzanalysen Kohorte 1, 28MAR2023 [unveröffentlicht]. 2023.
9. Pfizer. TALAPRO 2; A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Talazoparib With Enzalutamide in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer; study C3441021; Zusatzanalysen Kohorte 2, 28MAR2023 [unveröffentlicht]. 2023.
10. ClinicalTrialsGov. Talazoparib + Enzalutamide vs. Enzalutamide Monotherapy in mCRPC (TALAPRO-2) [online]. 2023 [Zugriff: 16.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03395197>.

11. EuCTR. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Of Talazoparib With Enzalutamide In Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. 2024 [Zugriff: 16.01.2024]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003295-31>.
12. Agarwal N, Azad A, Shore ND et al. Talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer; TALAPRO-2 phase III study design. *Future Oncol* 2022; 18(4): 425-436. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-0811>.
13. Agarwal N, Azad AA, Carles J et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2); a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 291-303. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01055-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01055-3).
14. Fizazi K, Azad AA, Matsubara N et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer; the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med* 2023. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02704-x>.
15. Pfizer Europe. Fachinformation; Talzenna; Stand: Januar. 2024.
16. Astellas Pharma Europe. Fachinformation: Xtandi 40 mg/80 mg Filmtabletten; Stand: Mai. 2022.
17. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Langversion 6.2, 2021; AWMF Registernummer: 043/022OL [online]. 2021 [Zugriff: 21.11.2023]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>.
18. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) für Talzenna. 2023.
19. Iqvia. Oncology Dynamics - Prostate Cancer Study. 2021.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wie soll, vor dem Hintergrund des seit Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 am 5.11.2020 neu unterbreiteten Vorgehens des IQWiG zur Beurteilung klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen, in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [online]. [Zugriff: 09.10.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Talazoparib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(Prostate Cancer) [Condition/disease] AND (talazoparib OR BMN-673) [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(Prostate Cancer) AND (talazoparib* OR BMN-673 OR BMN673 OR (BMN 673))

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(Prostate Cancer) AND (talazoparib OR BMN-673 OR BMN673 OR BMN 673)

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Mortalität

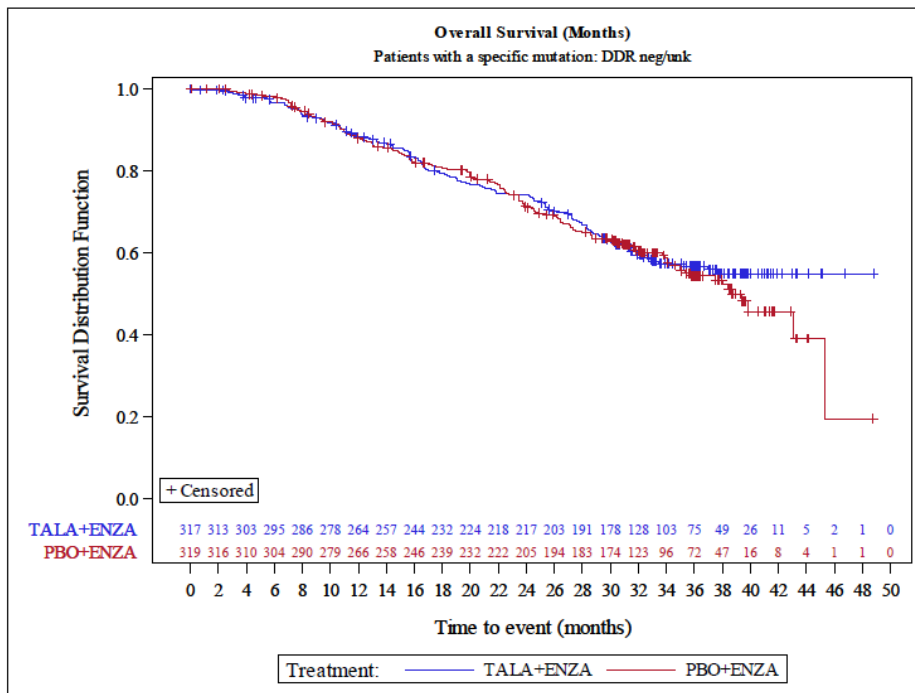


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

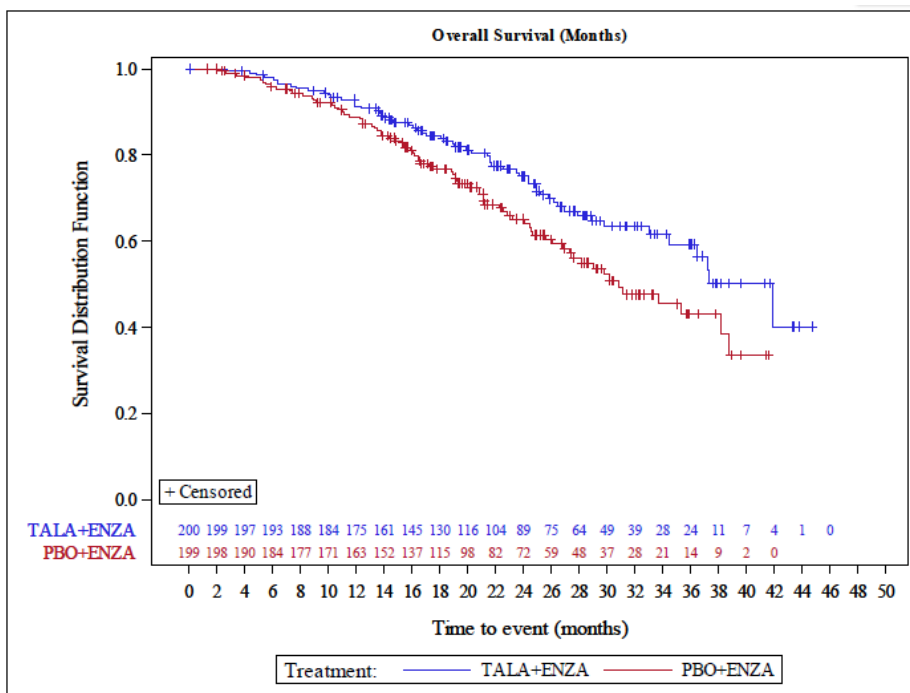


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

I Anhang B.2 Morbidität

Symptomatischer Knochenbruch

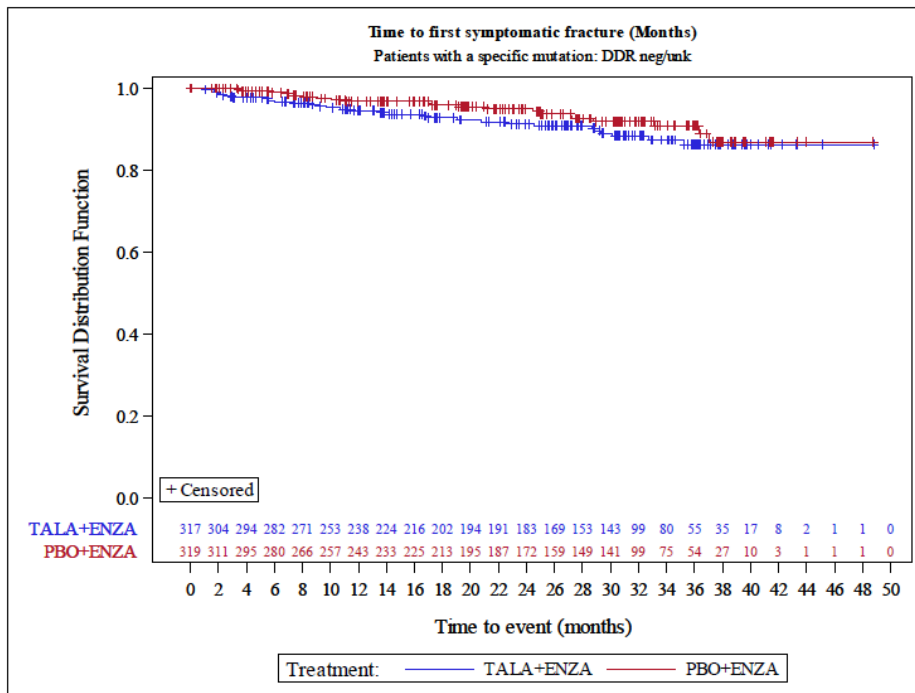


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt symptomatischer Knochenbruch, Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

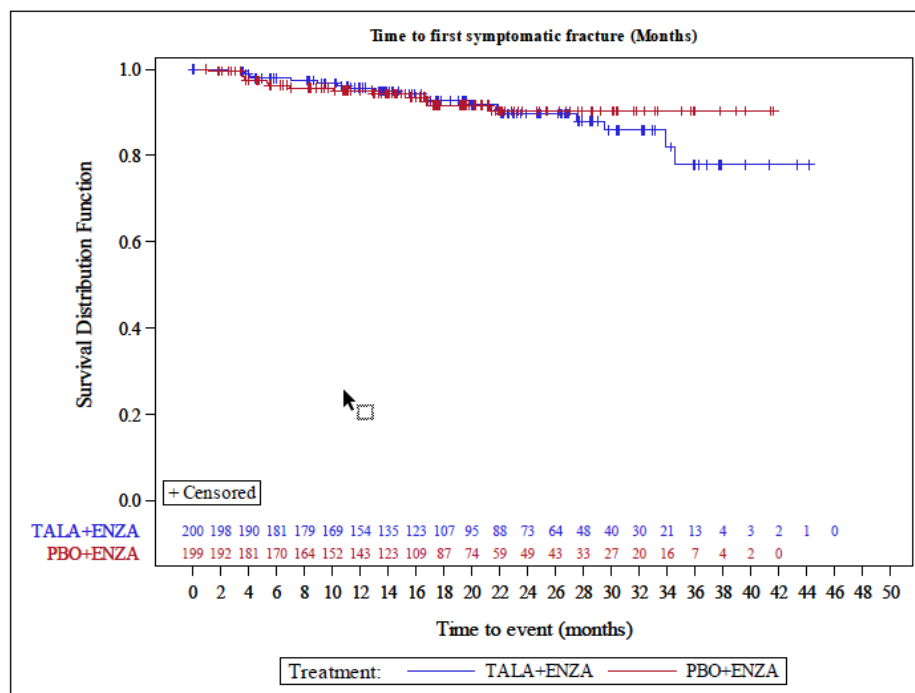


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt symptomatischer Knochenbruch, Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

Rückenmarkskompression

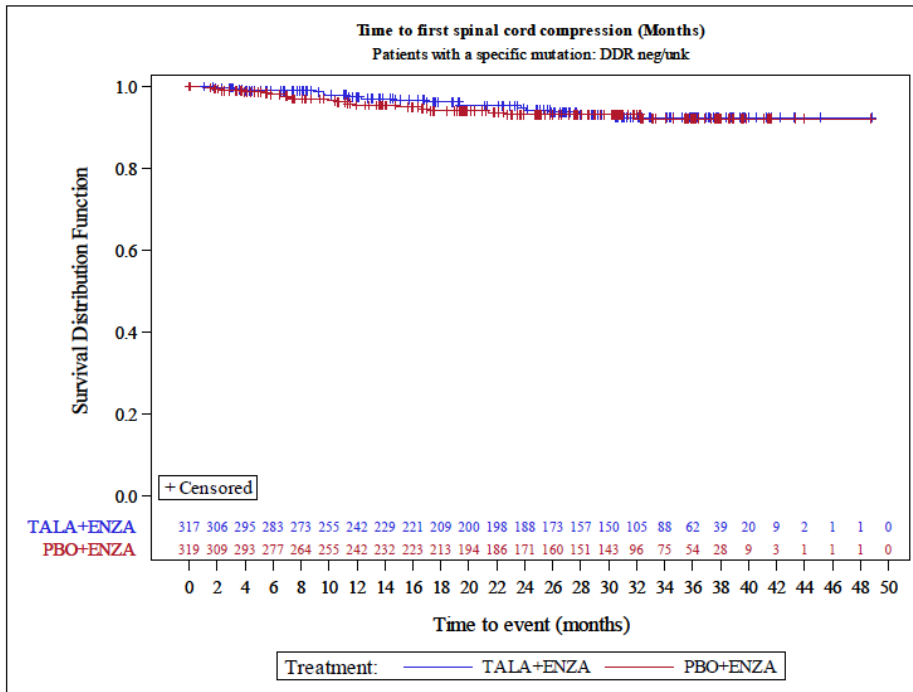


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rückenmarkskompression, Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

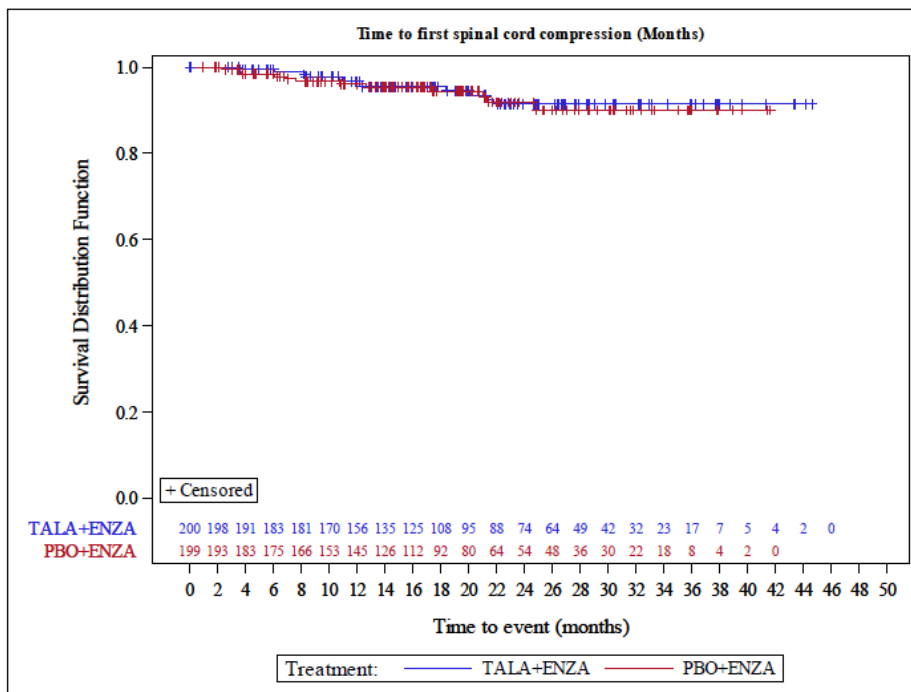


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rückenmarkskompression, Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

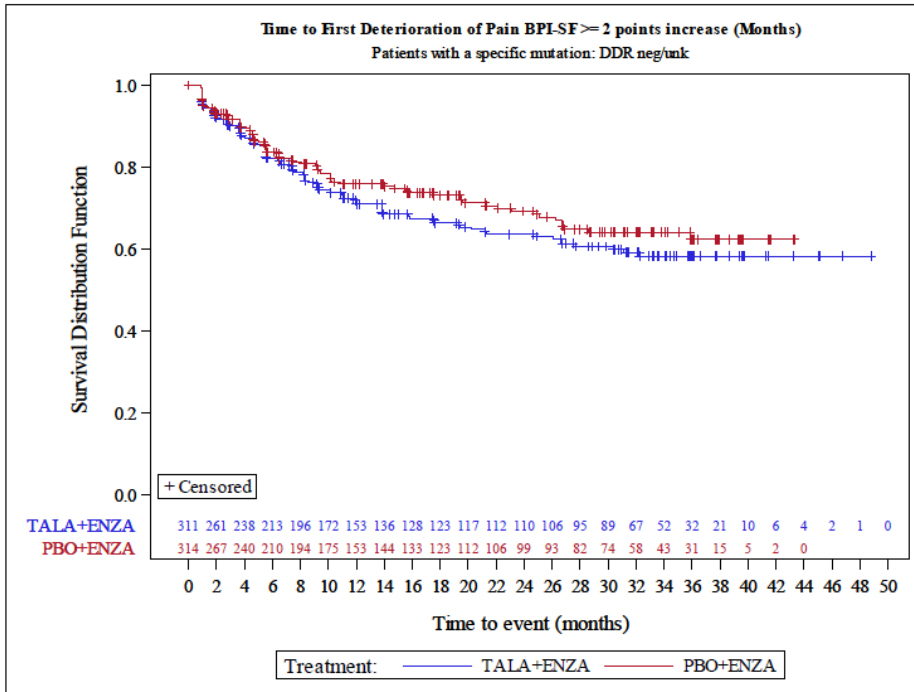


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

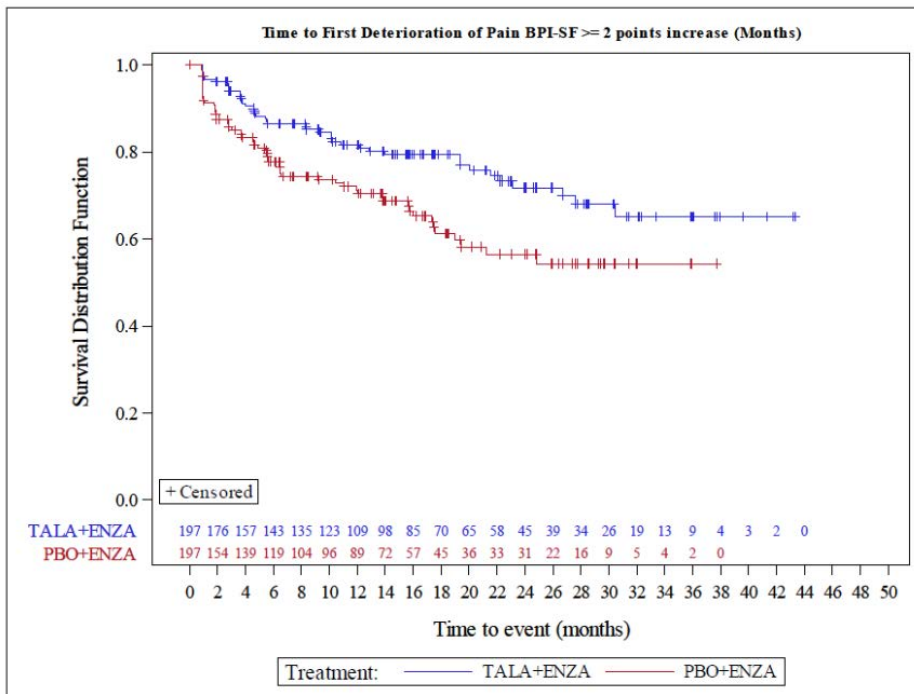


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)

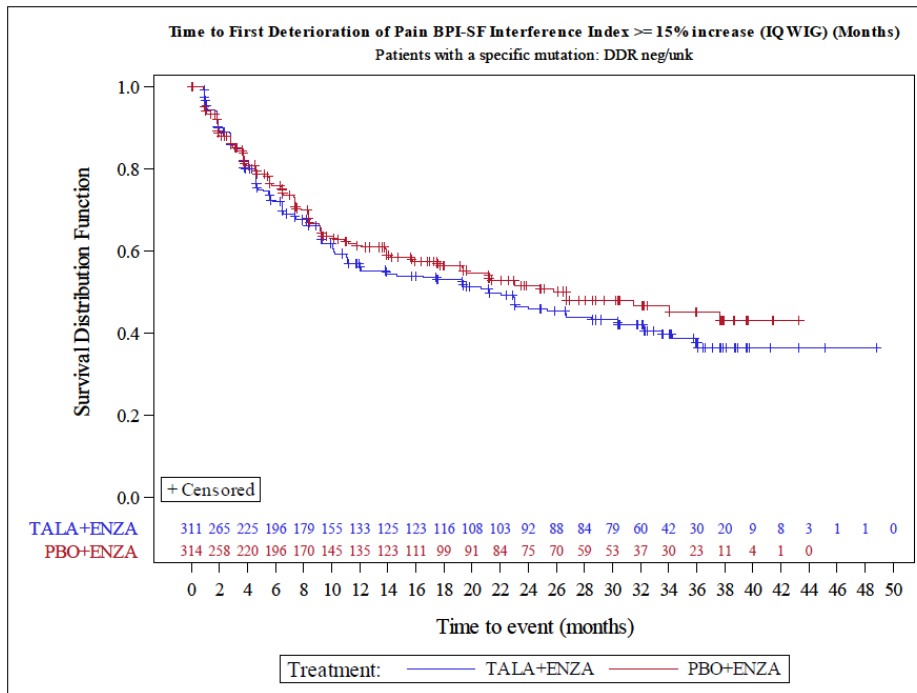


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

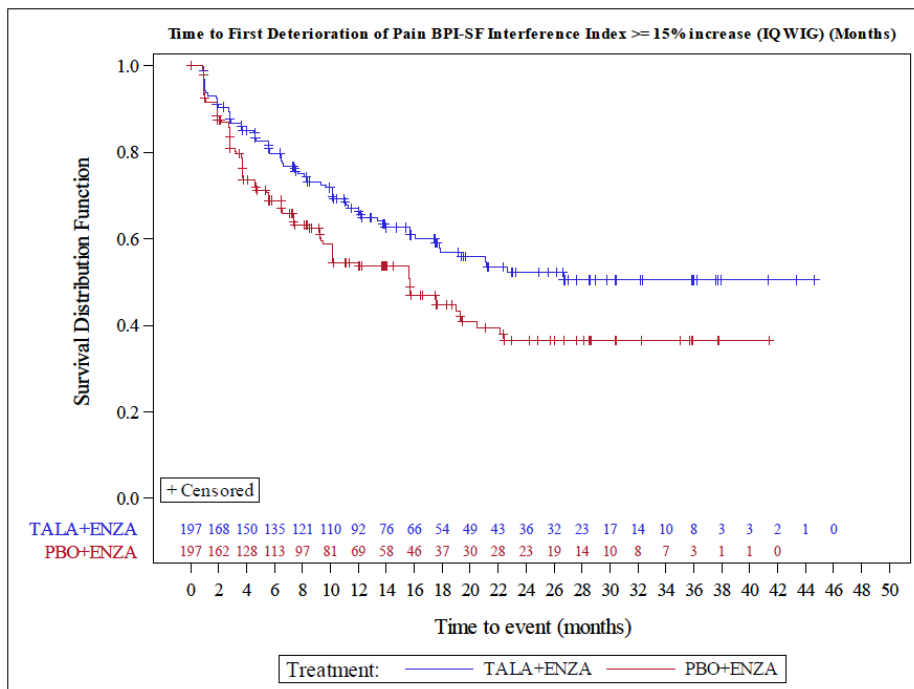


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

Symptomatik

EORTC QLQ-C30

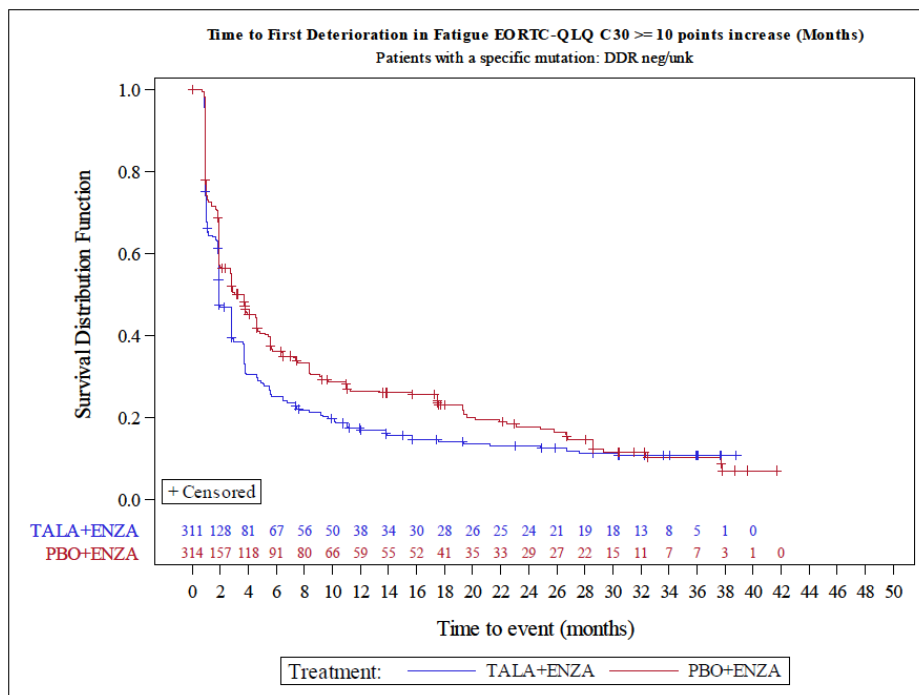


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

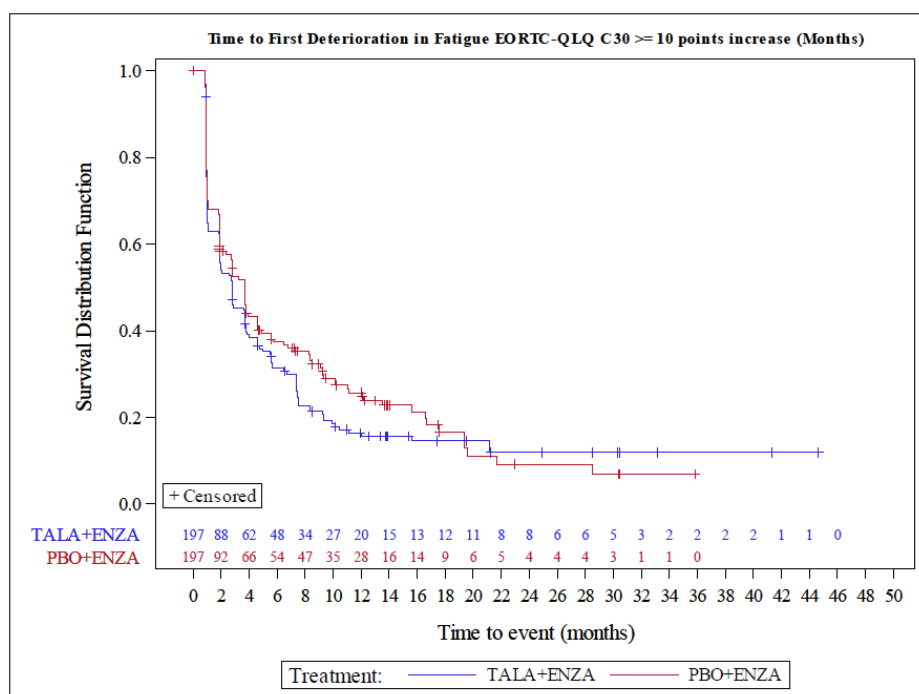


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

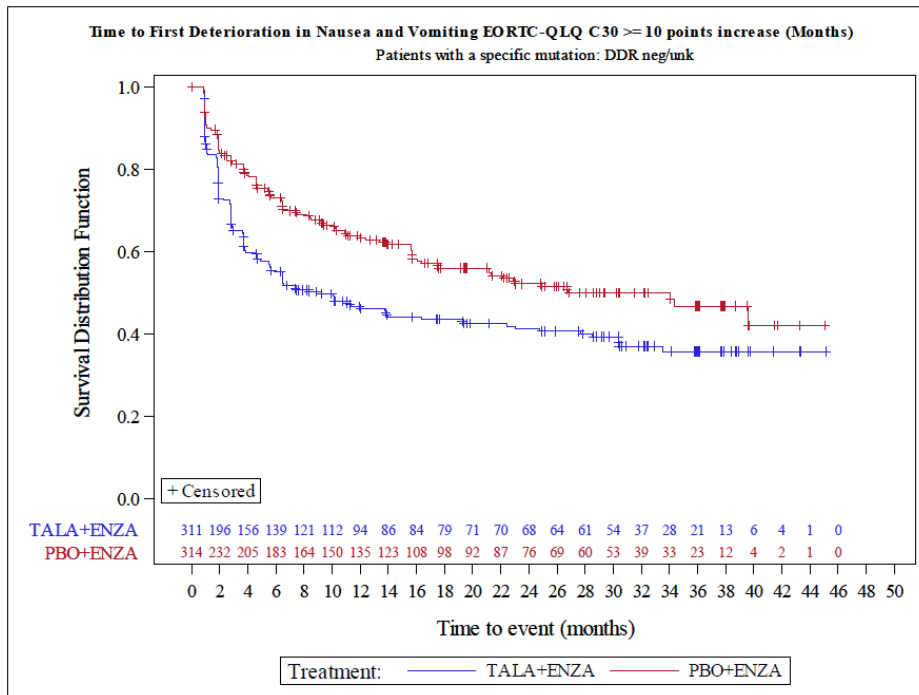


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

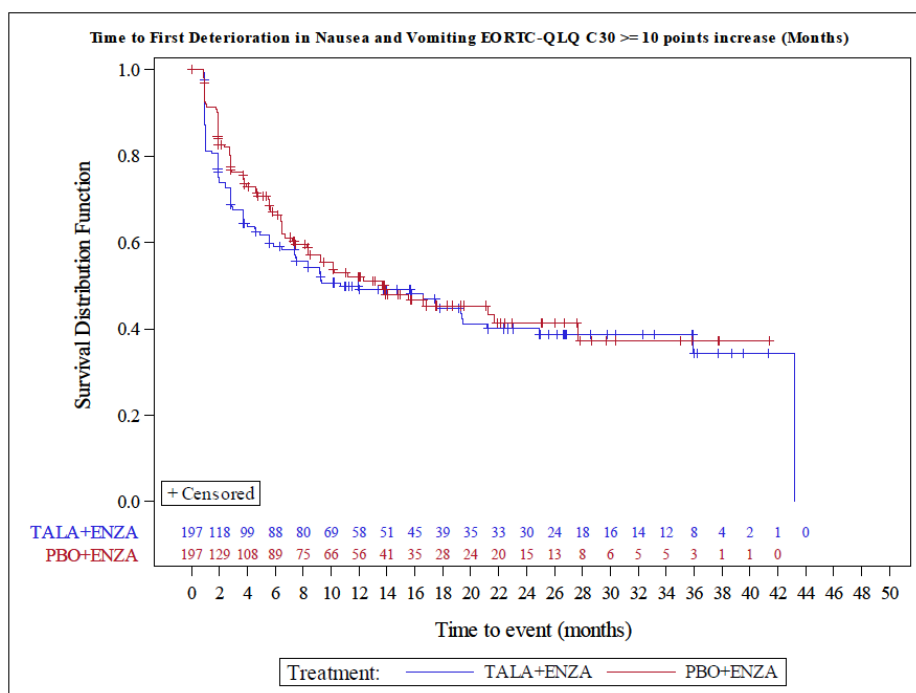


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

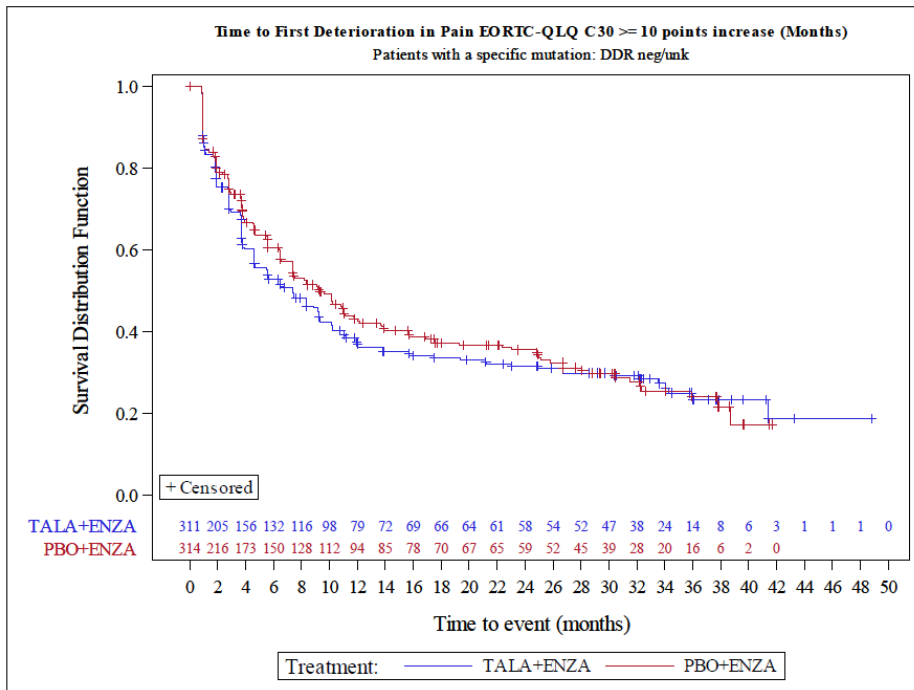


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

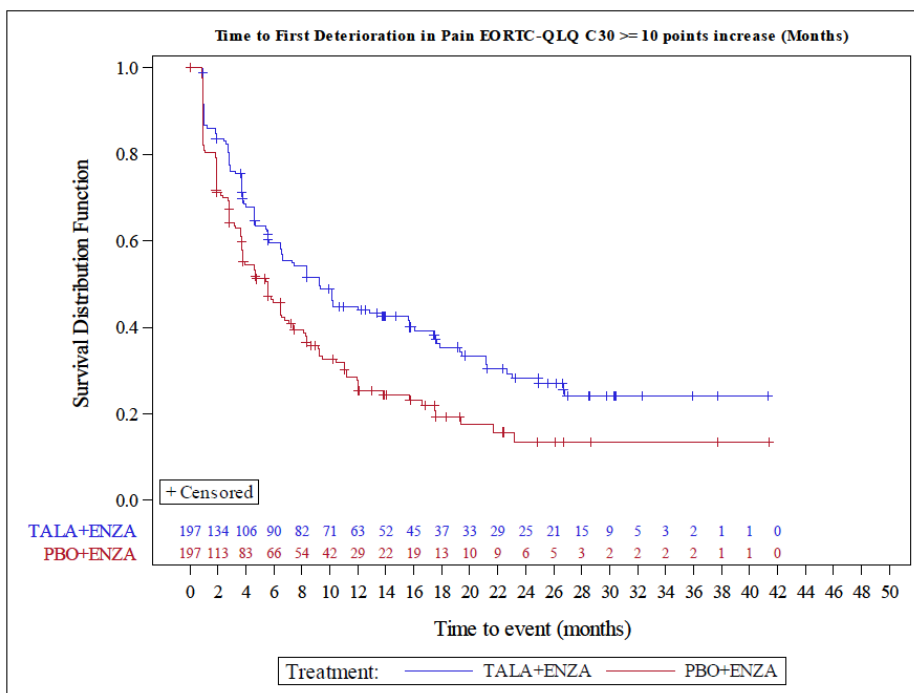


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

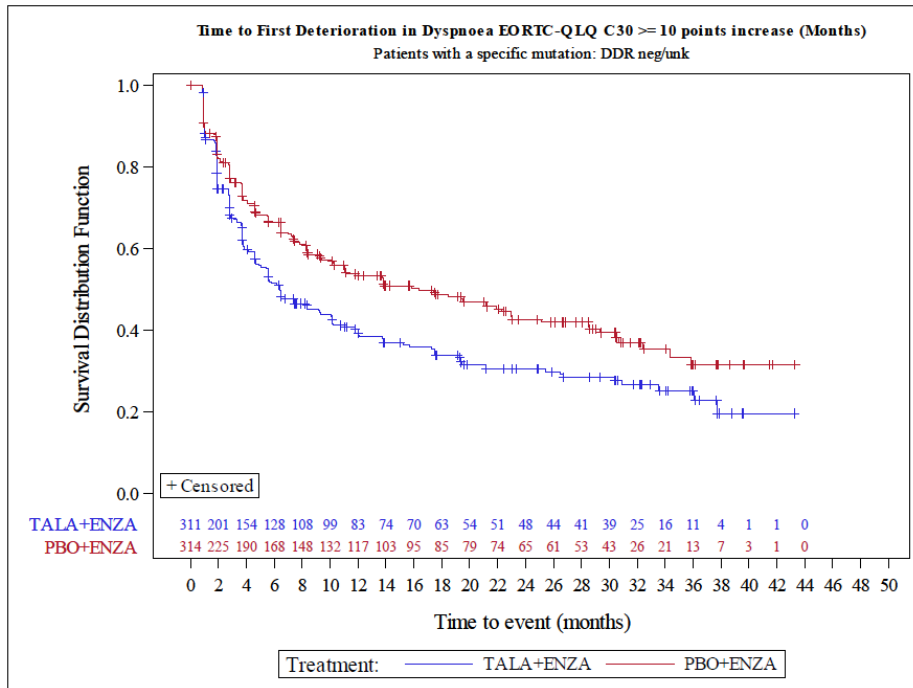


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

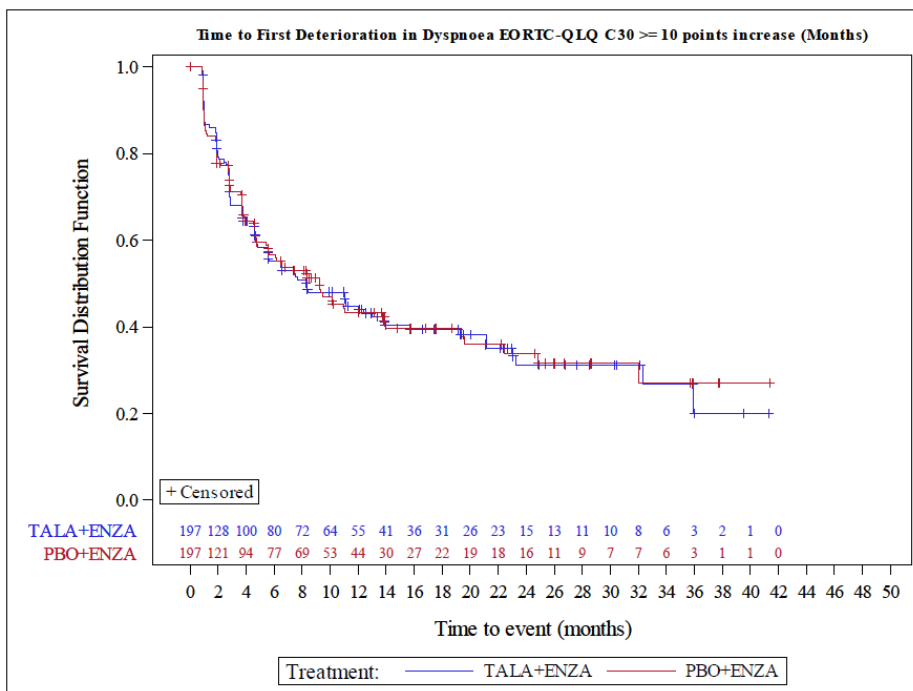


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

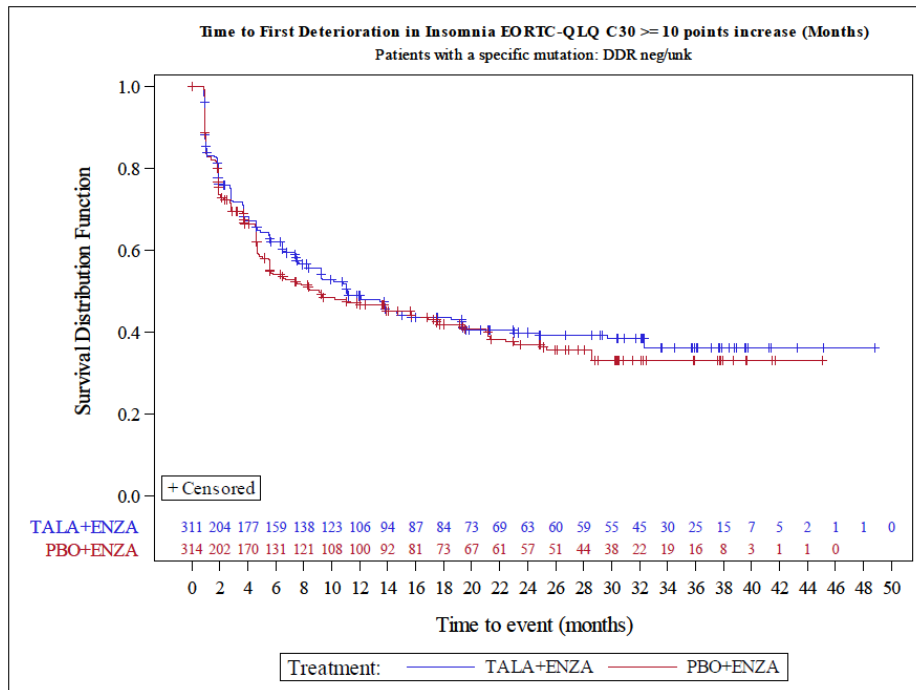


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

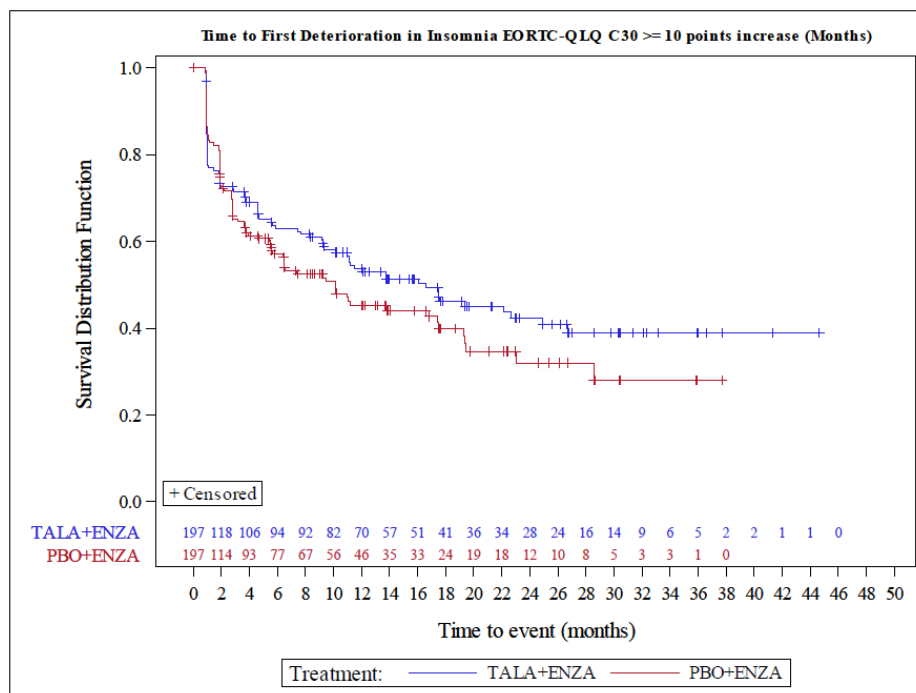


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

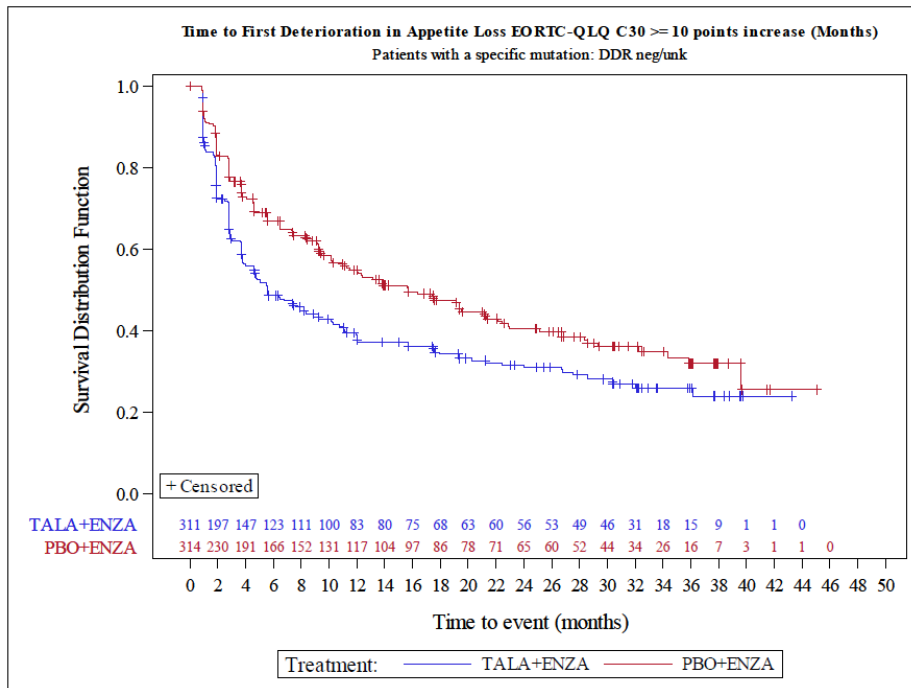


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

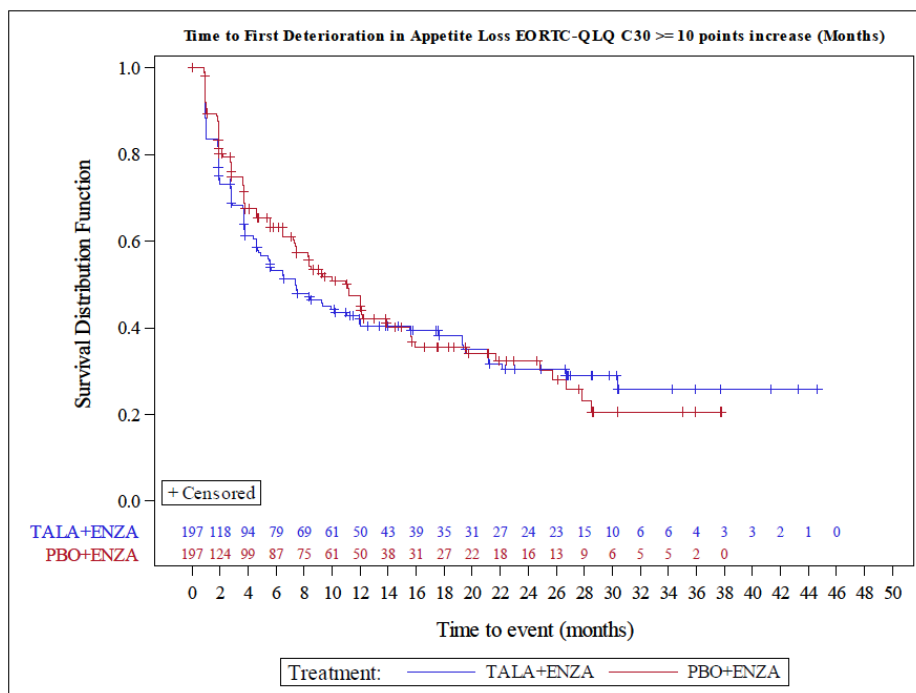


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

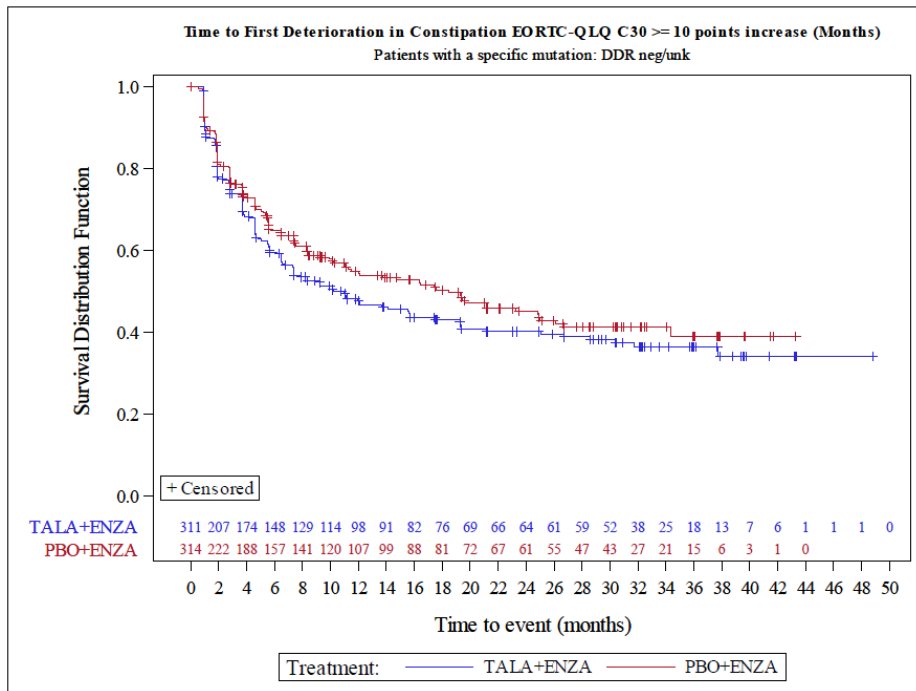


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

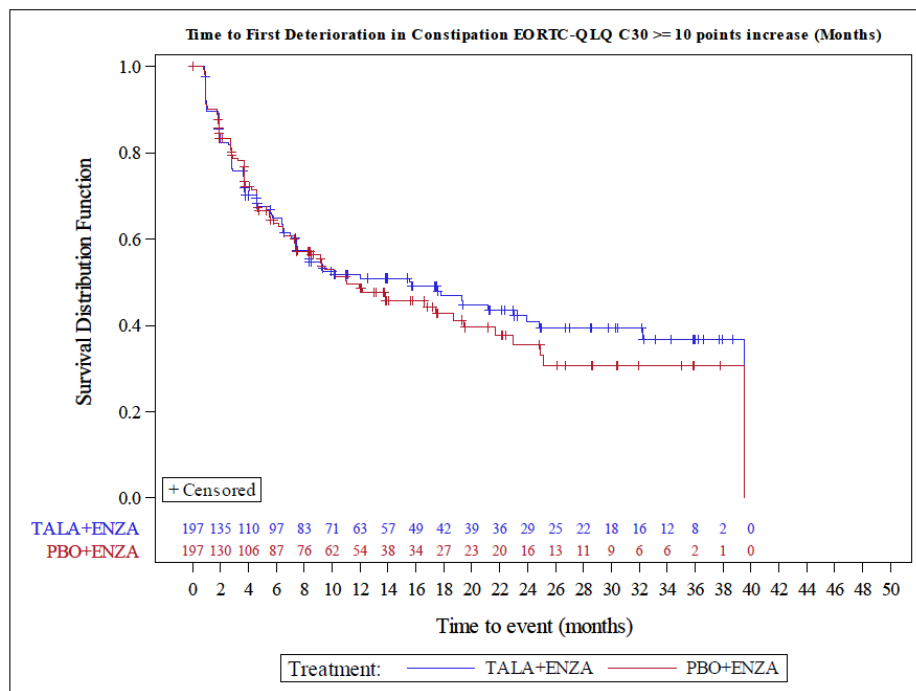


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

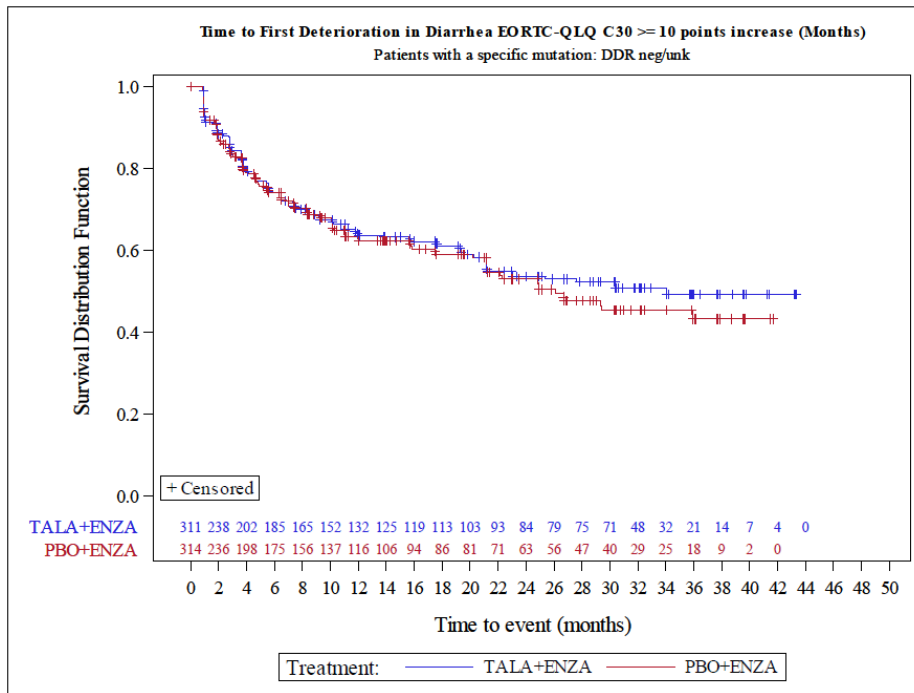


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

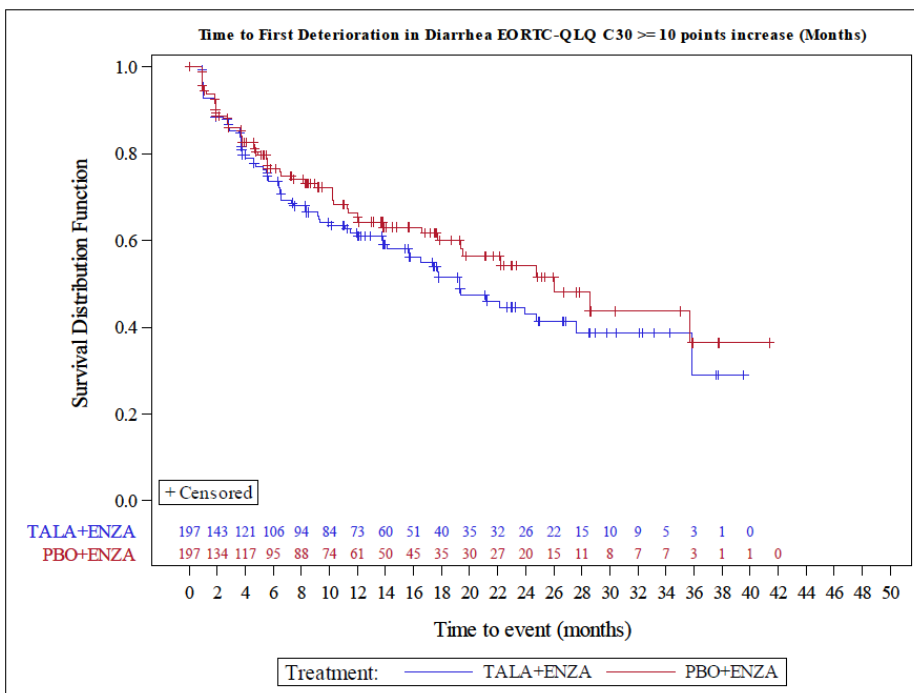


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

EORTC QLQ-PR25

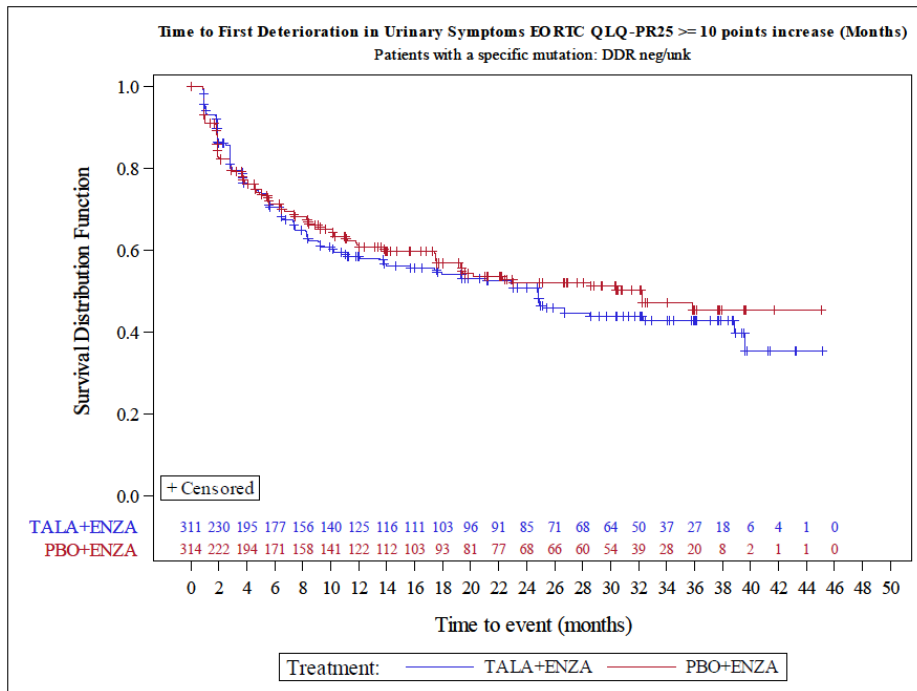


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptome des Harntraktes (EORTC QLQ-PR25), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

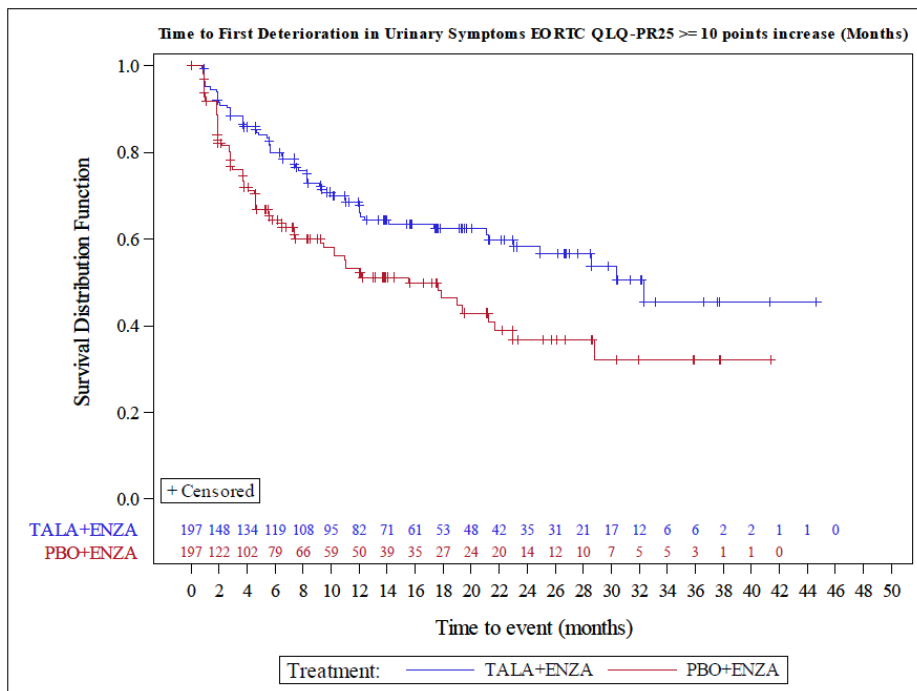


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptome des Harntraktes (EORTC QLQ-PR25), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

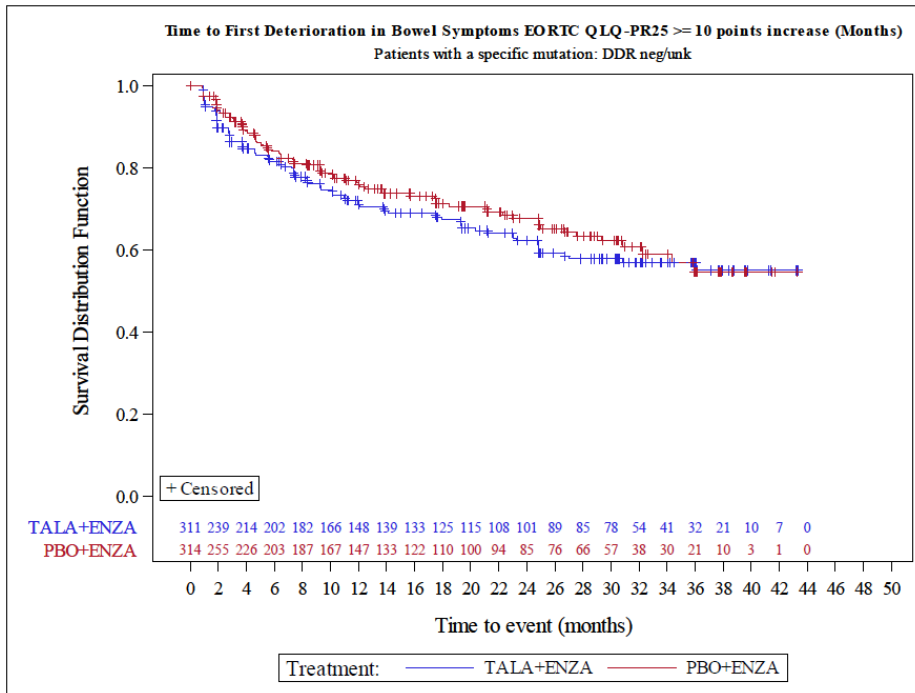


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Darmsymptome (EORTC QLQ-PR25), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

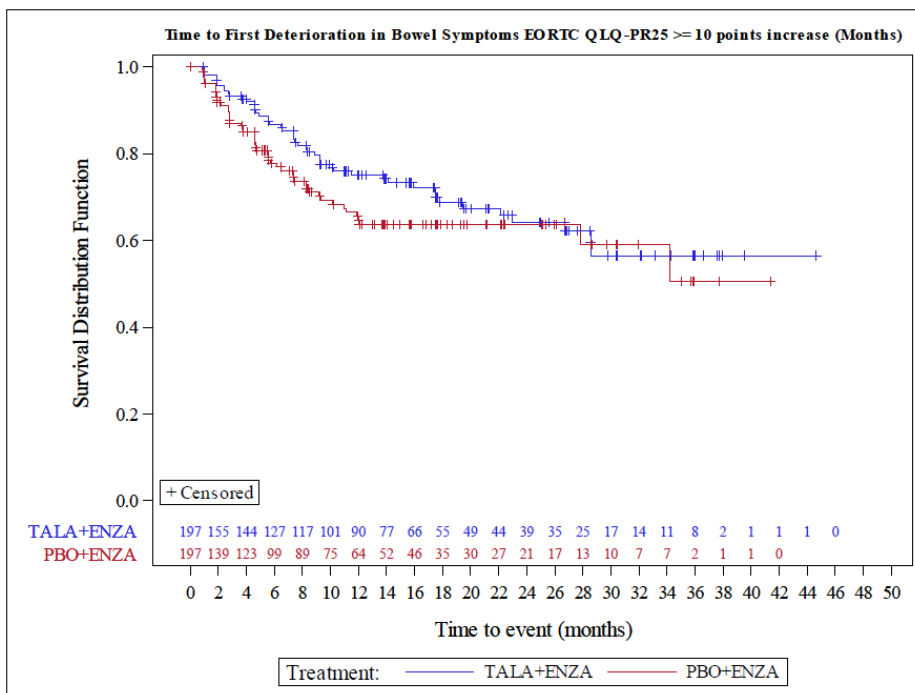


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Darmsymptome (EORTC QLQ-PR25), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

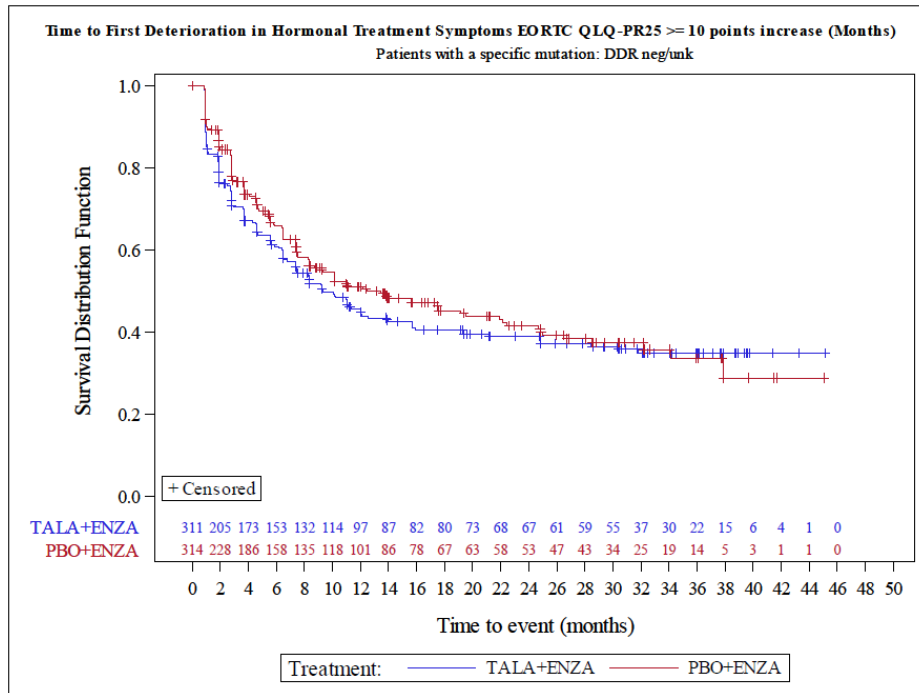


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt hormonbehandlungsbezogene Symptome (EORTC QLQ-PR25), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

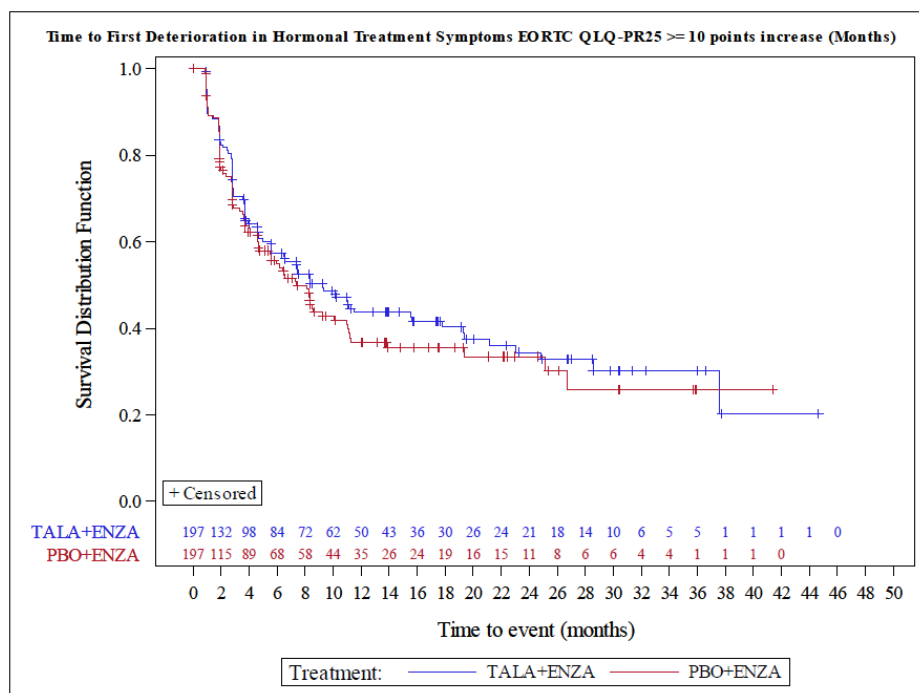


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt hormonbehandlungsbezogene Symptome (EORTC QLQ-PR25), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

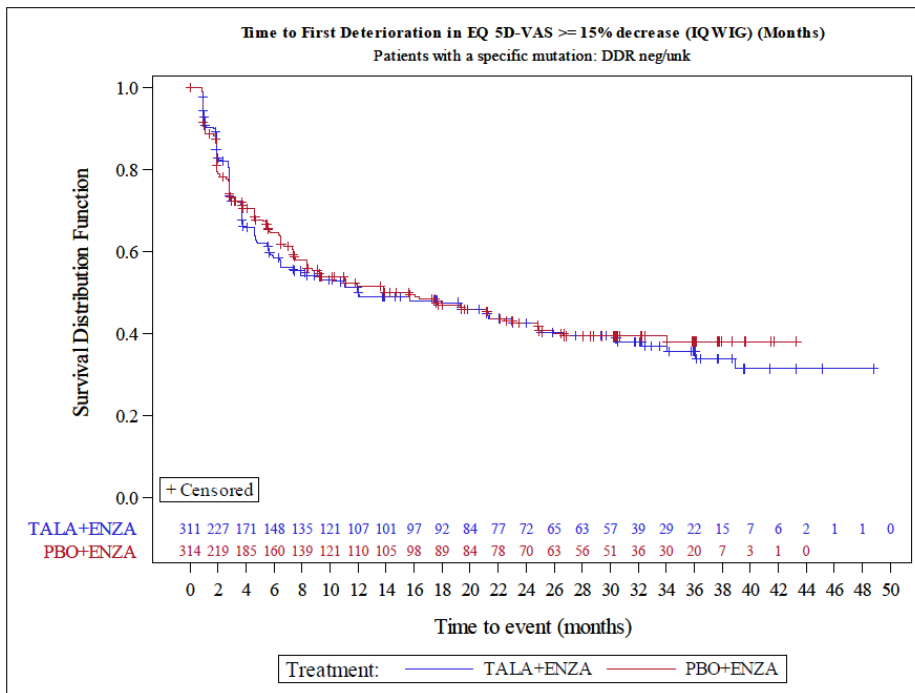


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

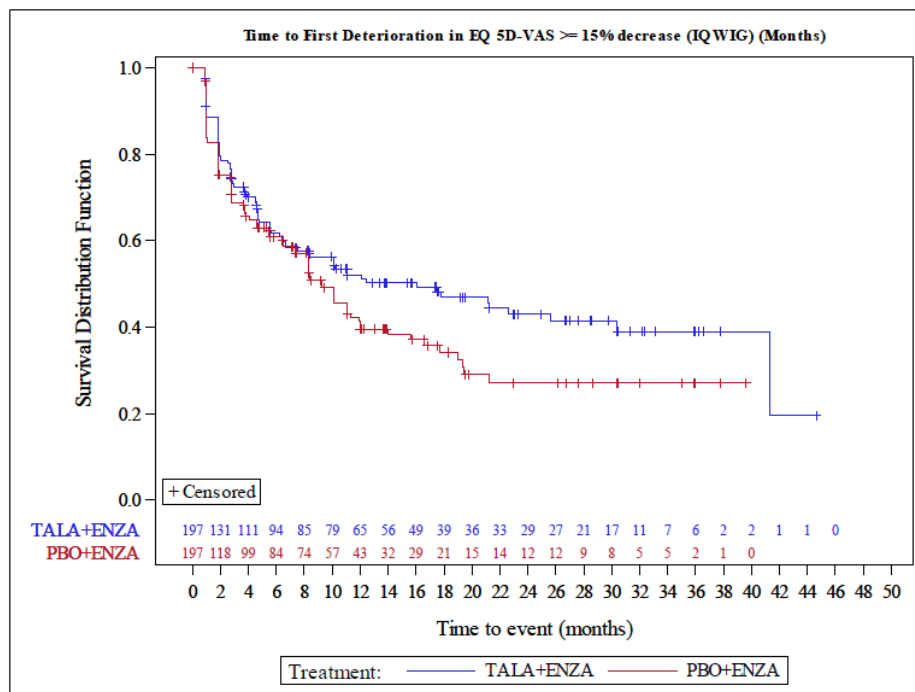


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

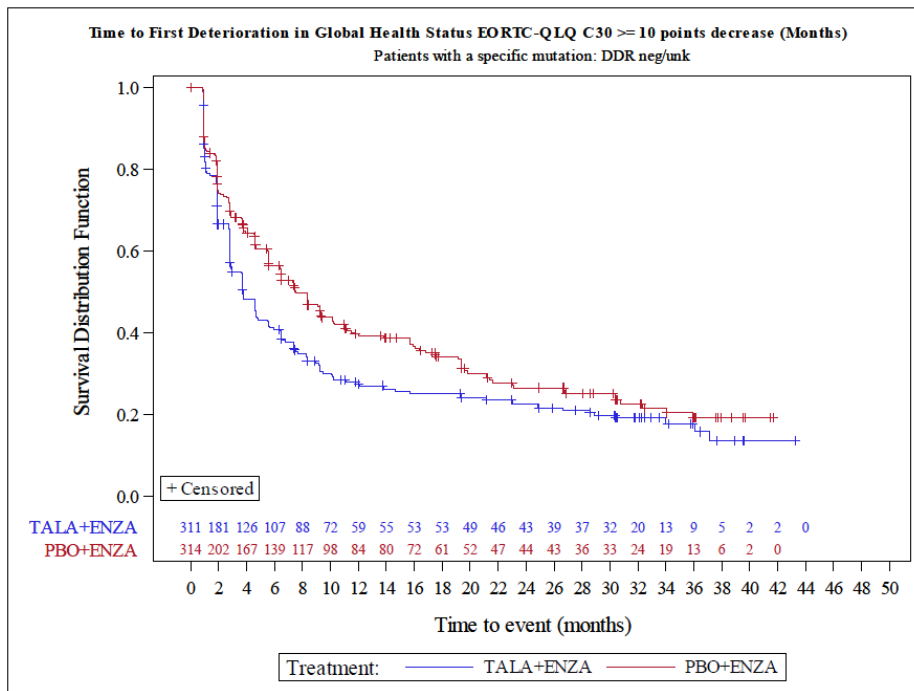


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

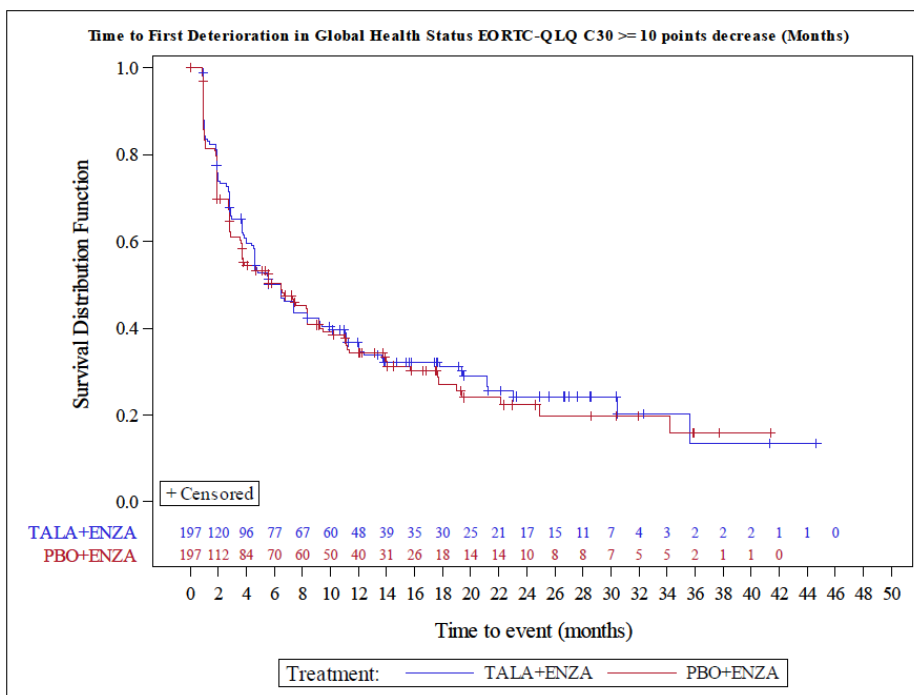


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

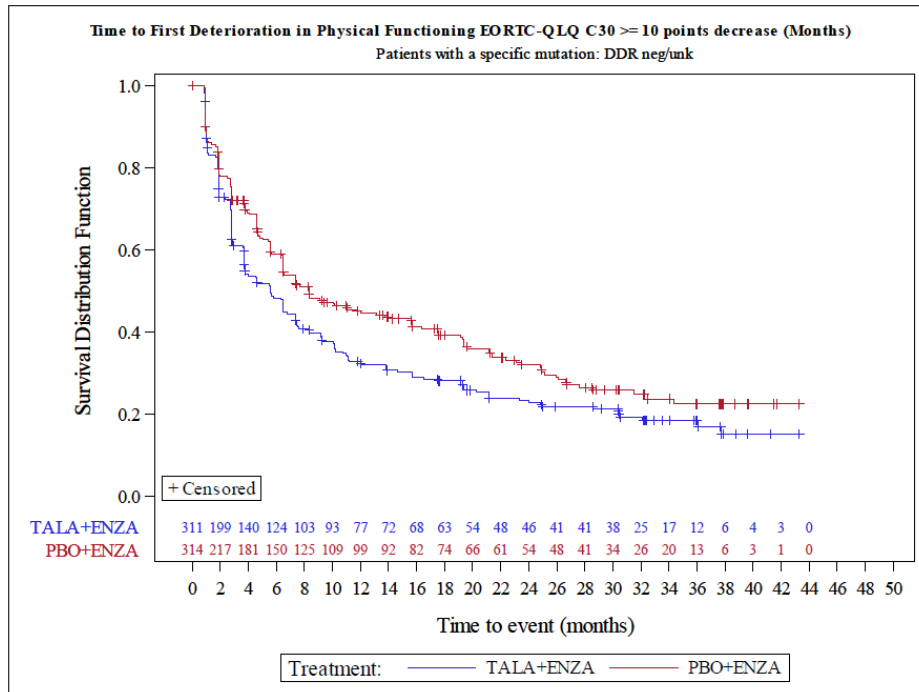


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

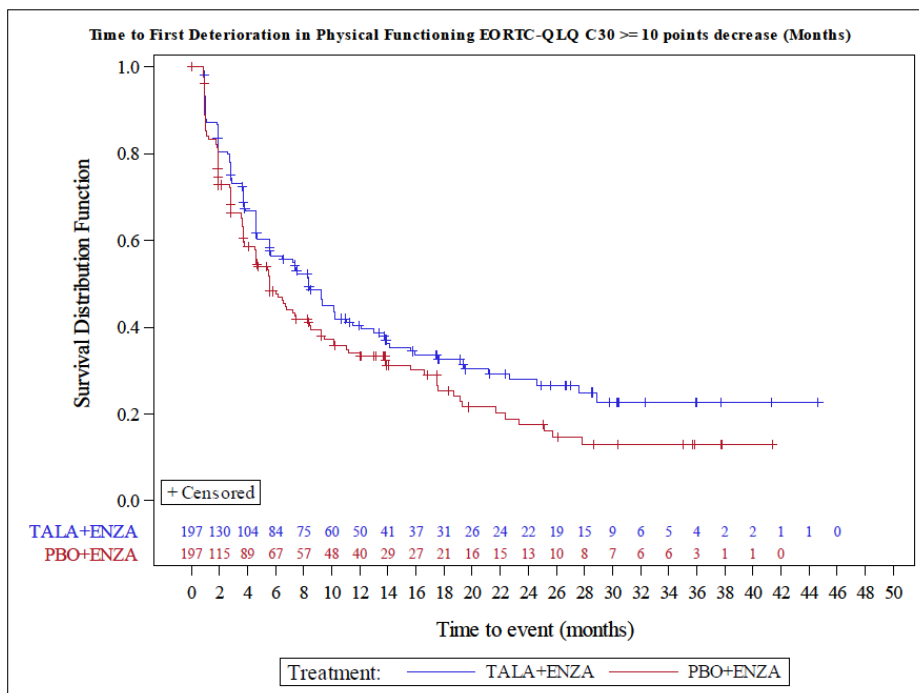


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

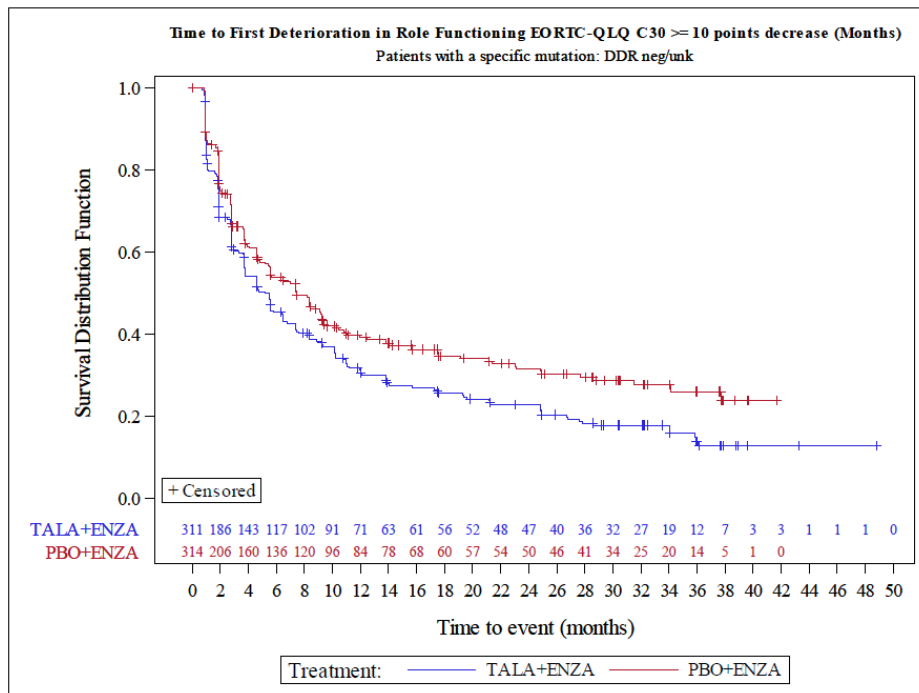


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

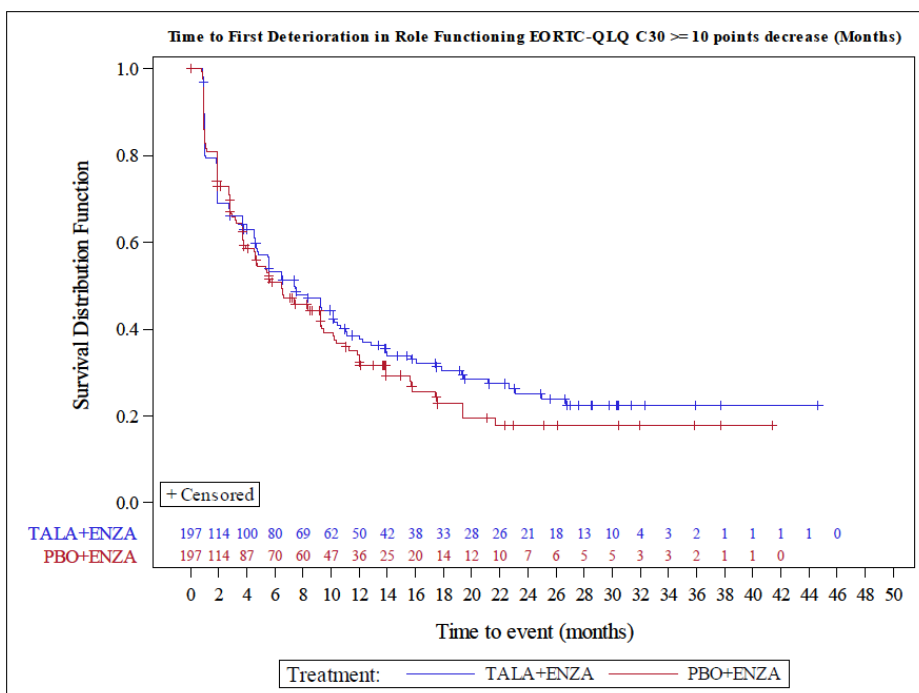


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

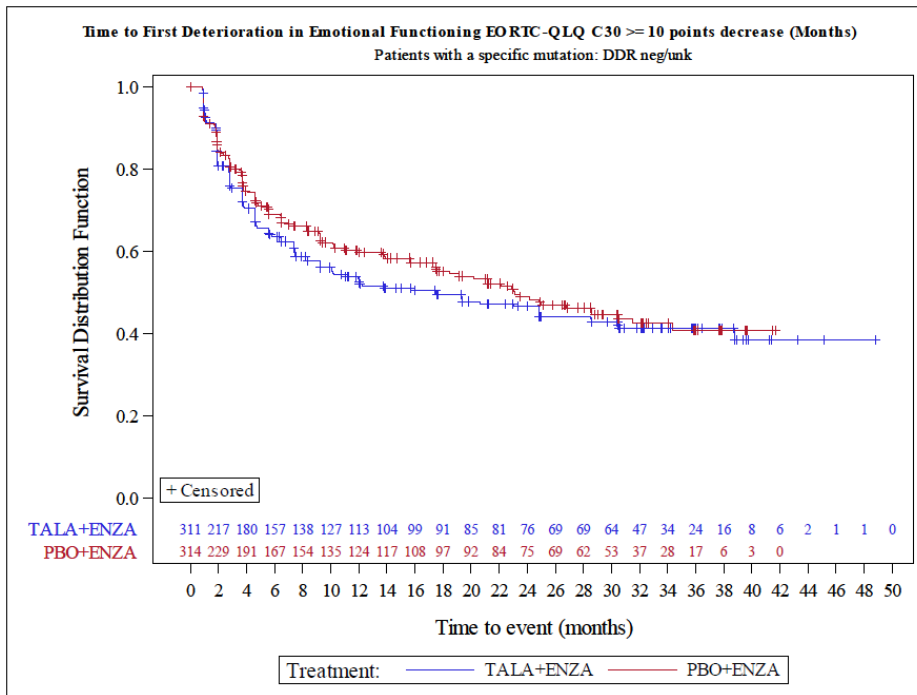


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

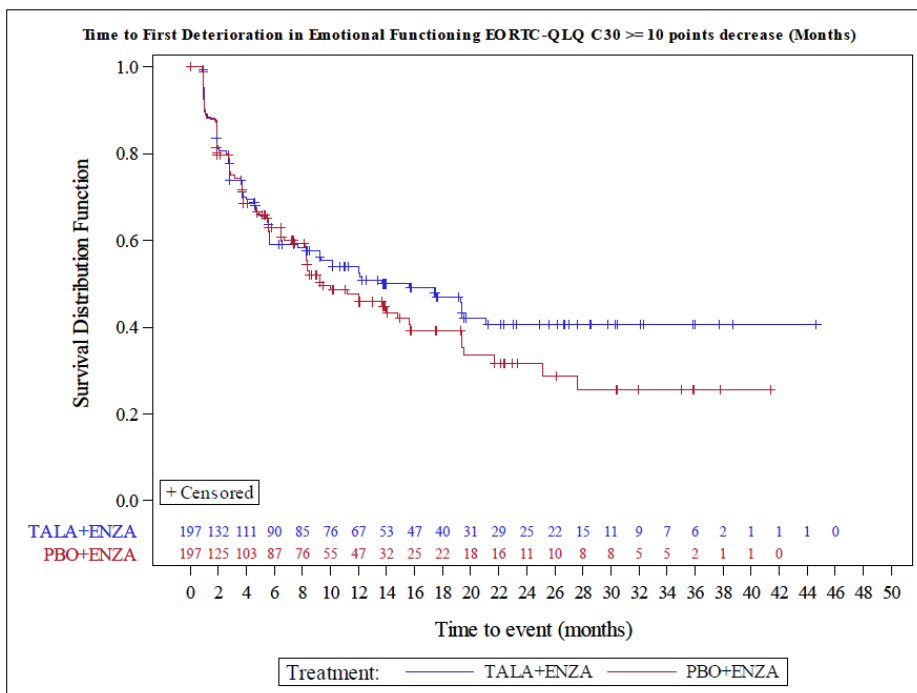


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

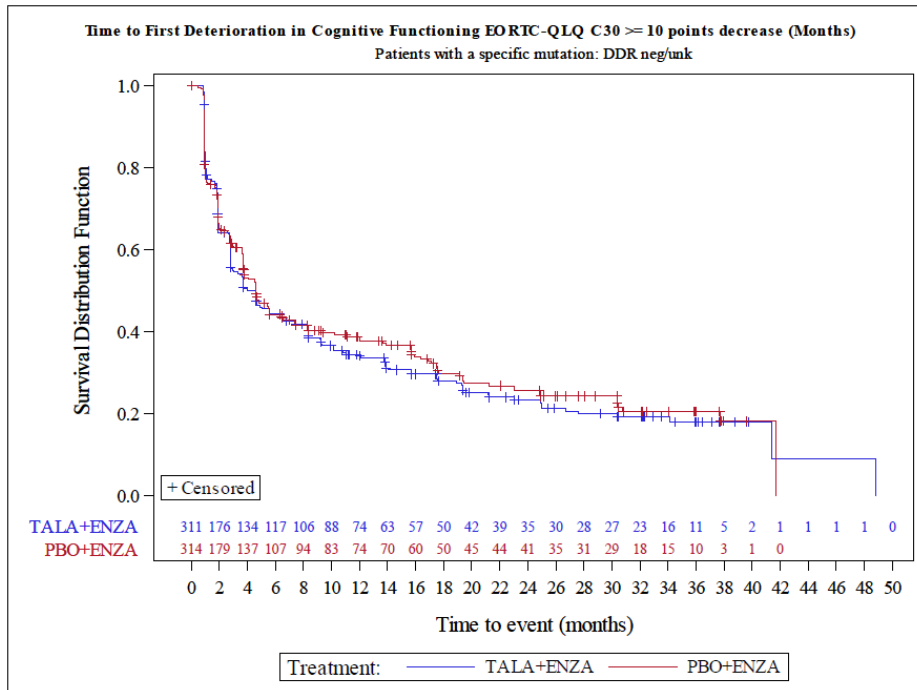


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

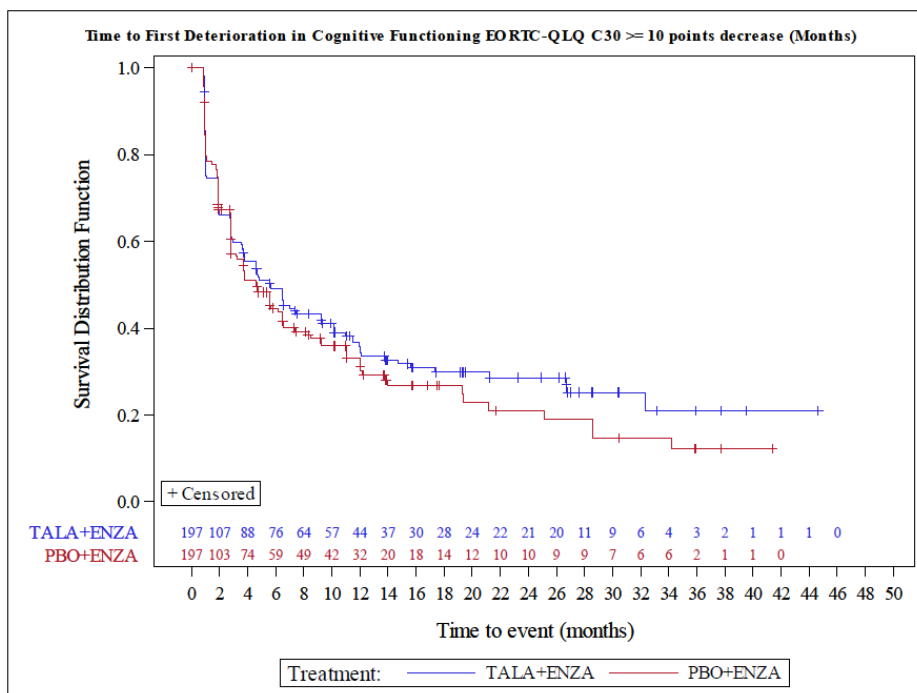


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

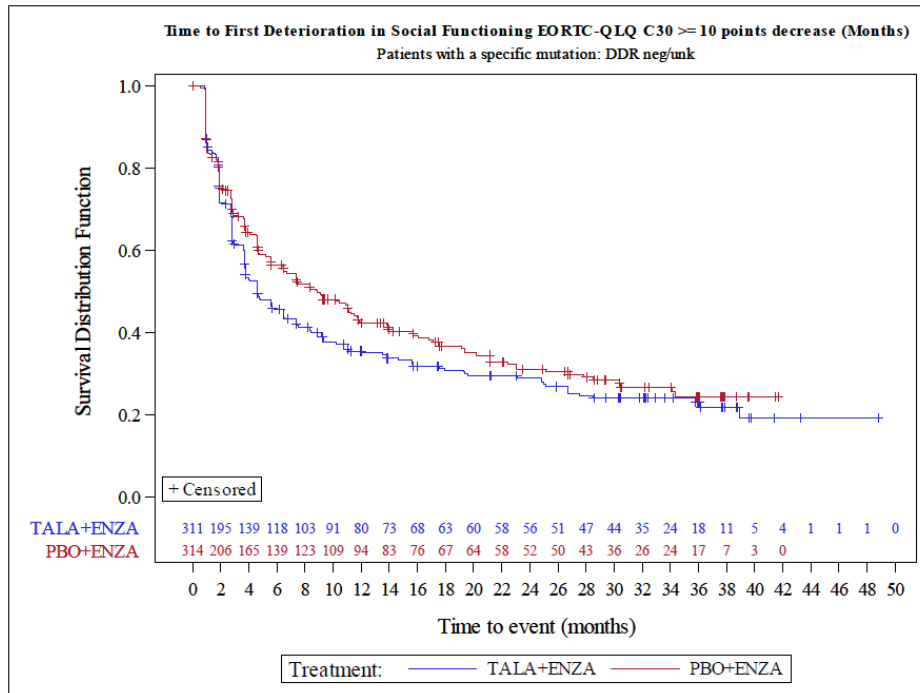


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

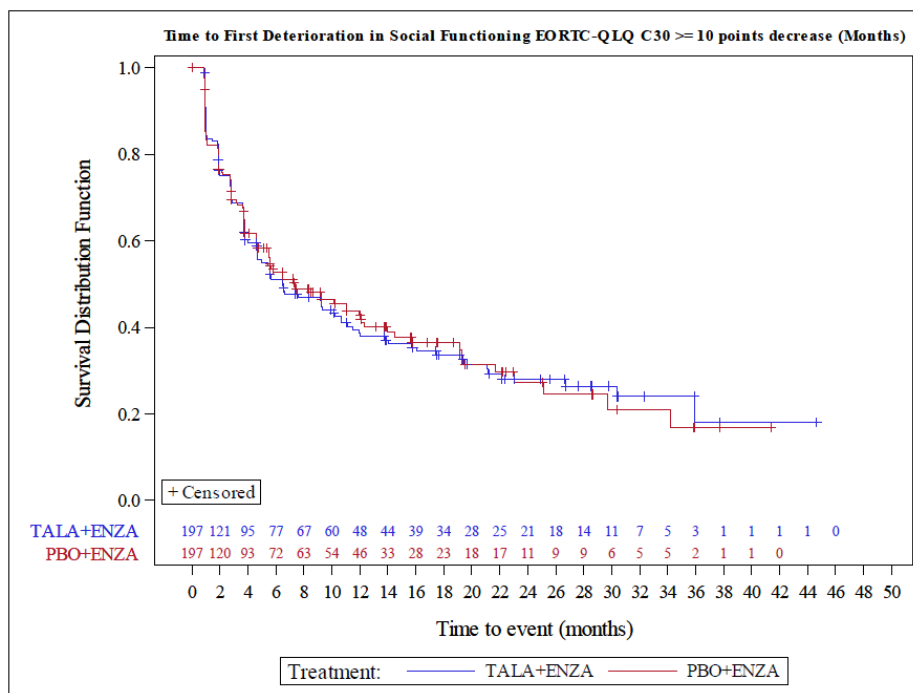


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

EORTC QLQ-PR25

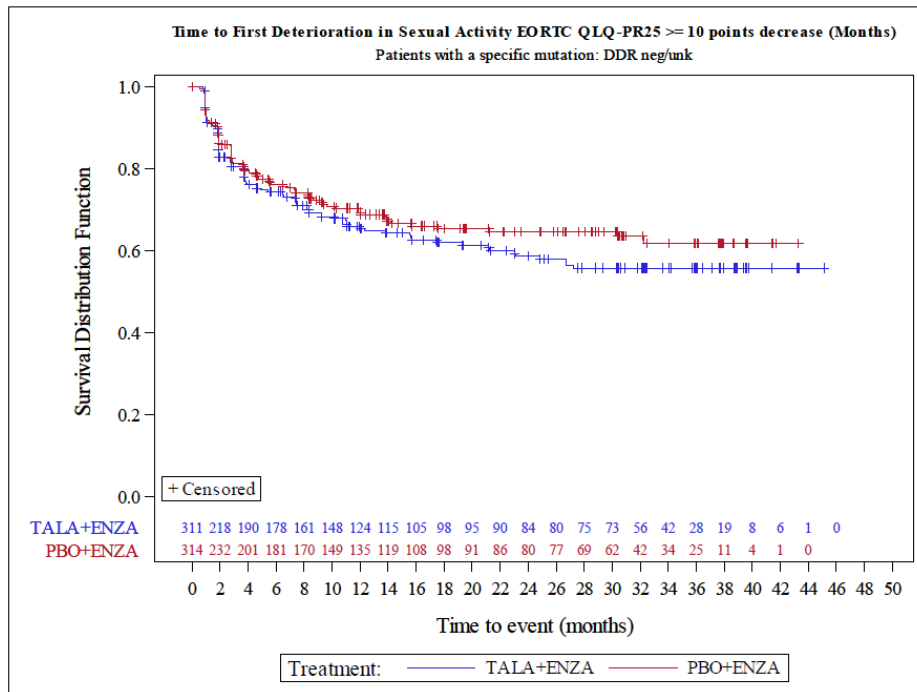


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-PR25), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

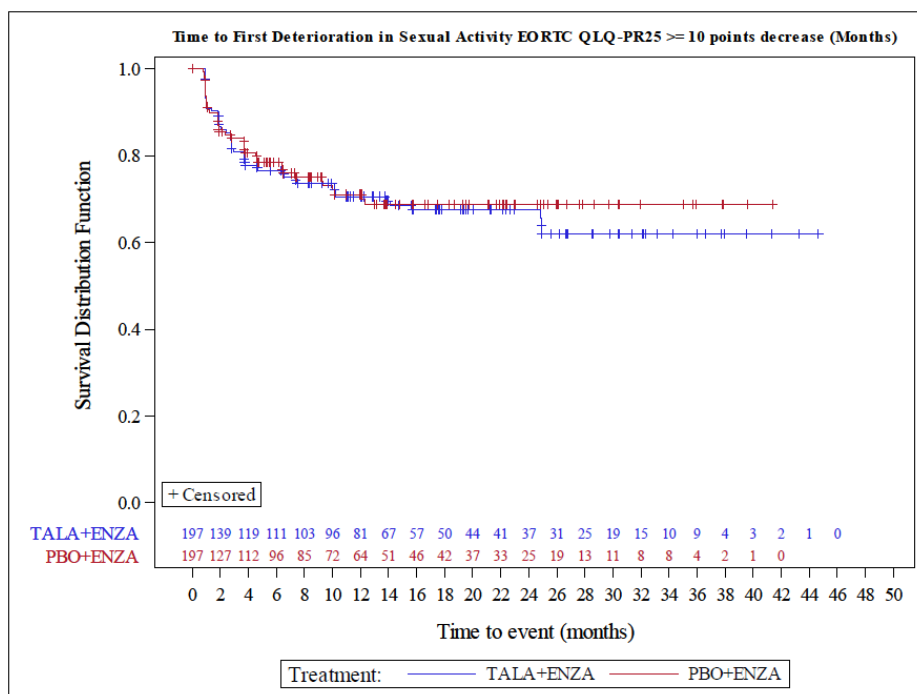


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-PR25), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

I Anhang B.4 Nebenwirkungen

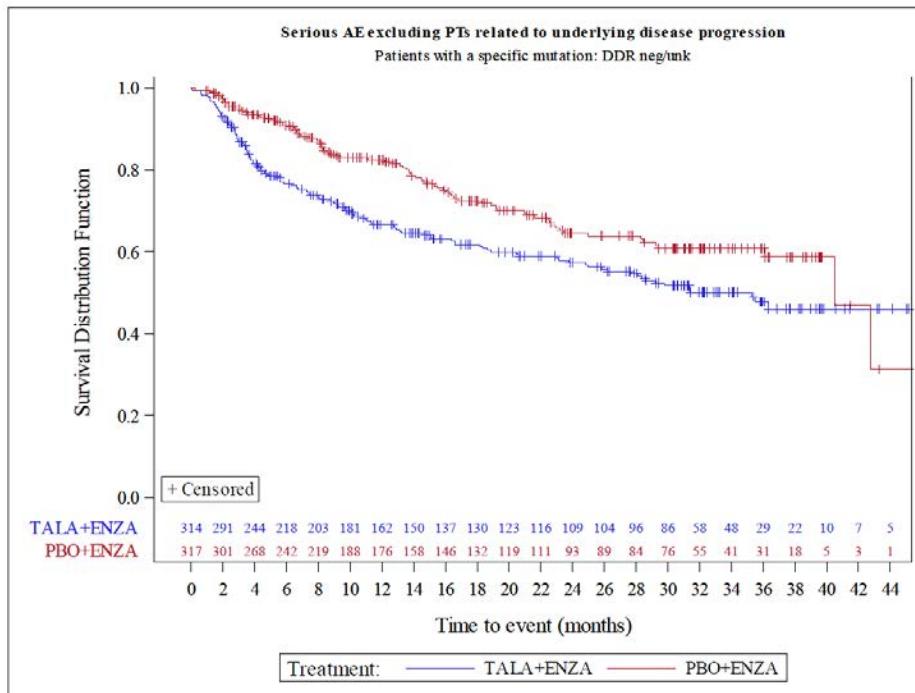


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

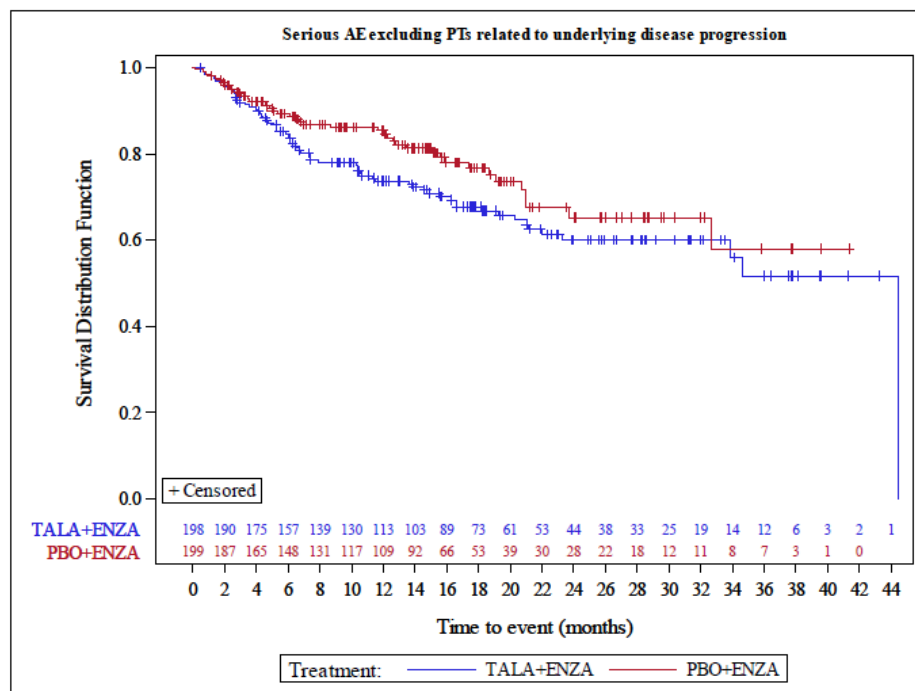


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

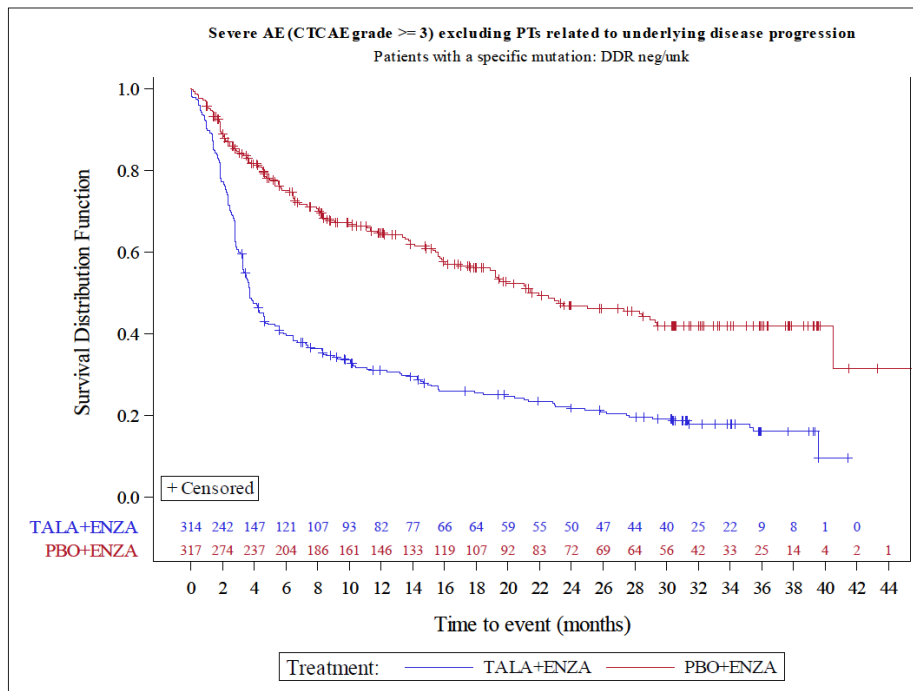


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs, Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

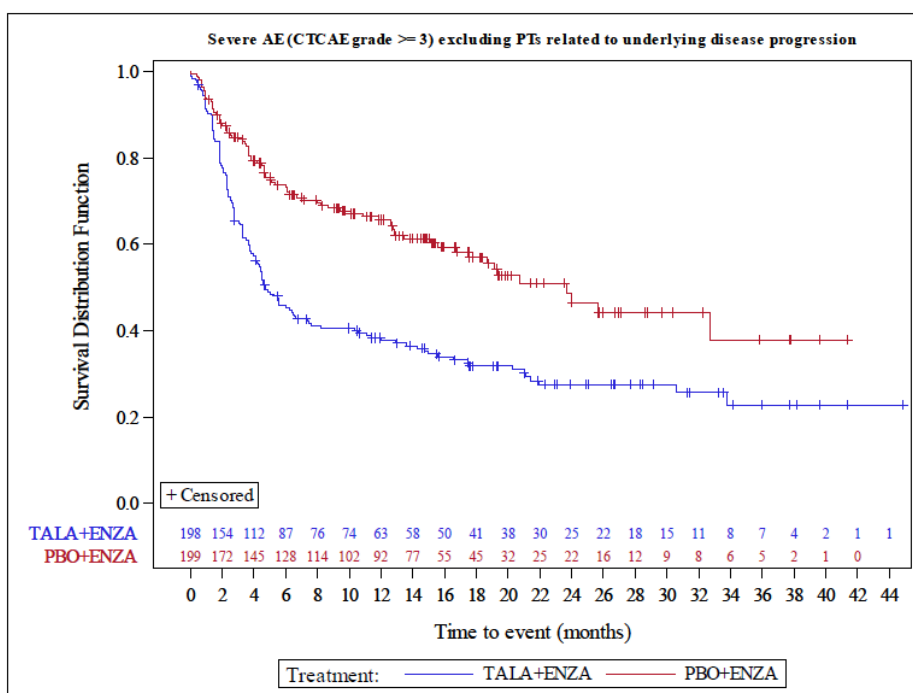


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs, Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

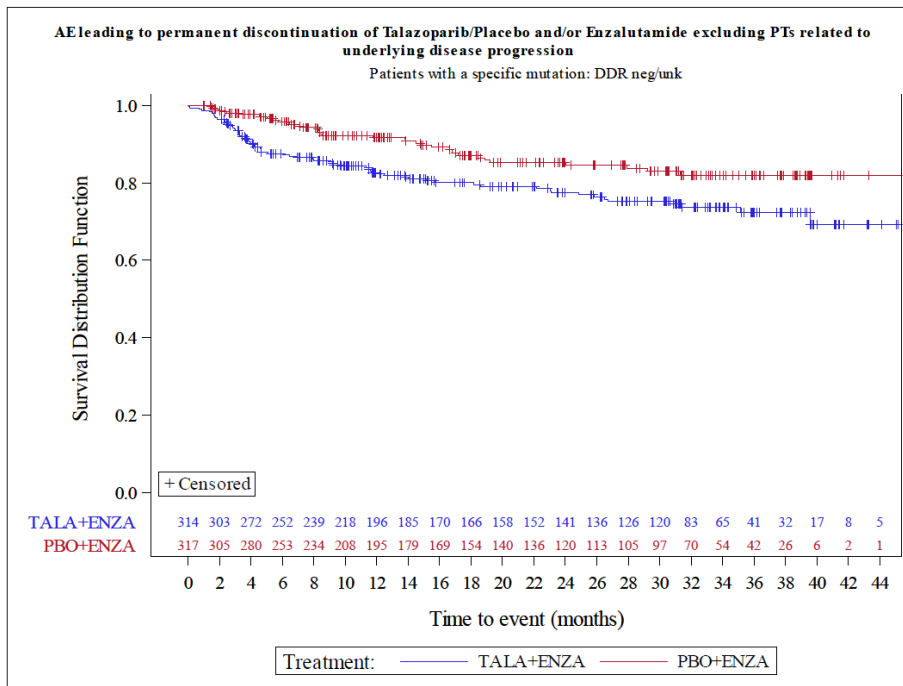


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

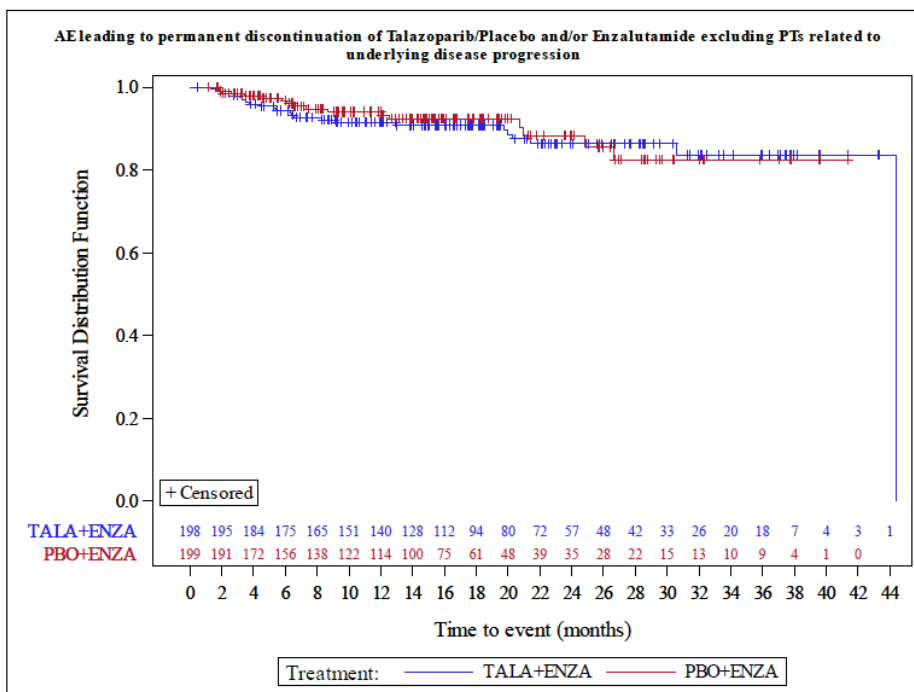


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

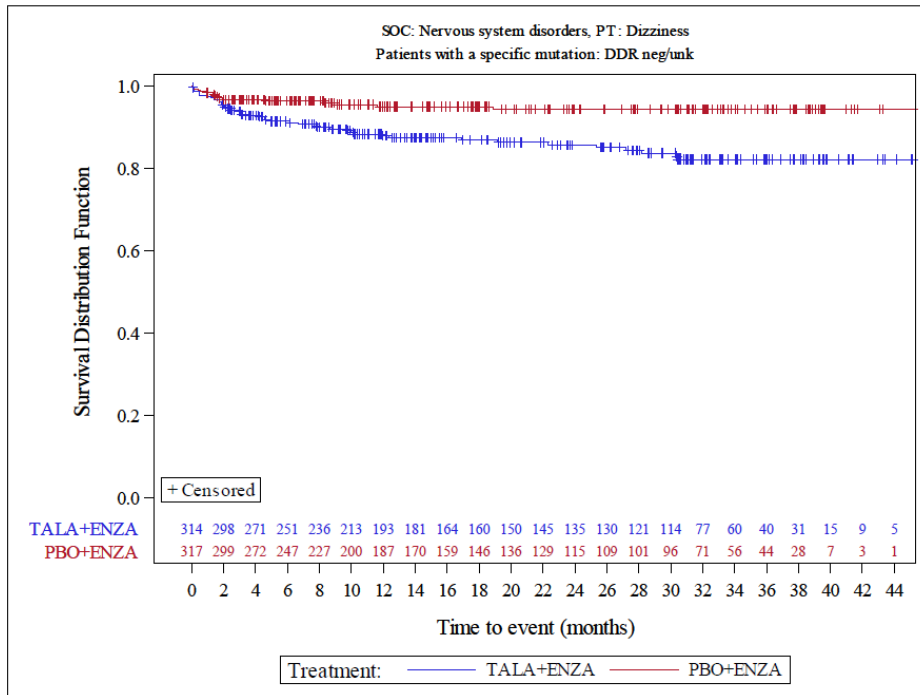


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwindelgefühl (PT, UEs), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

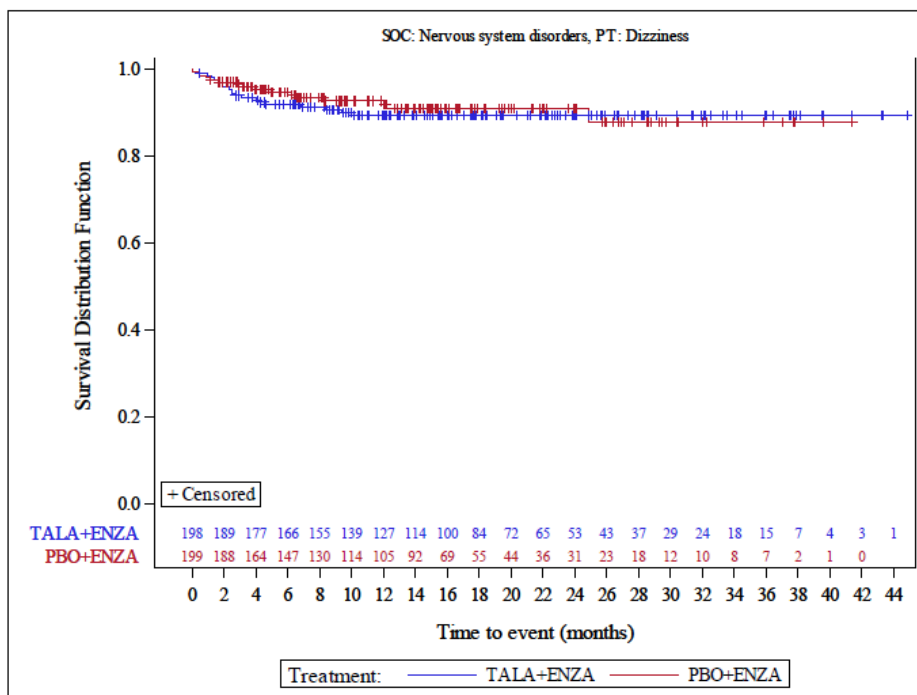


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwindelgefühl (PT, UEs), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

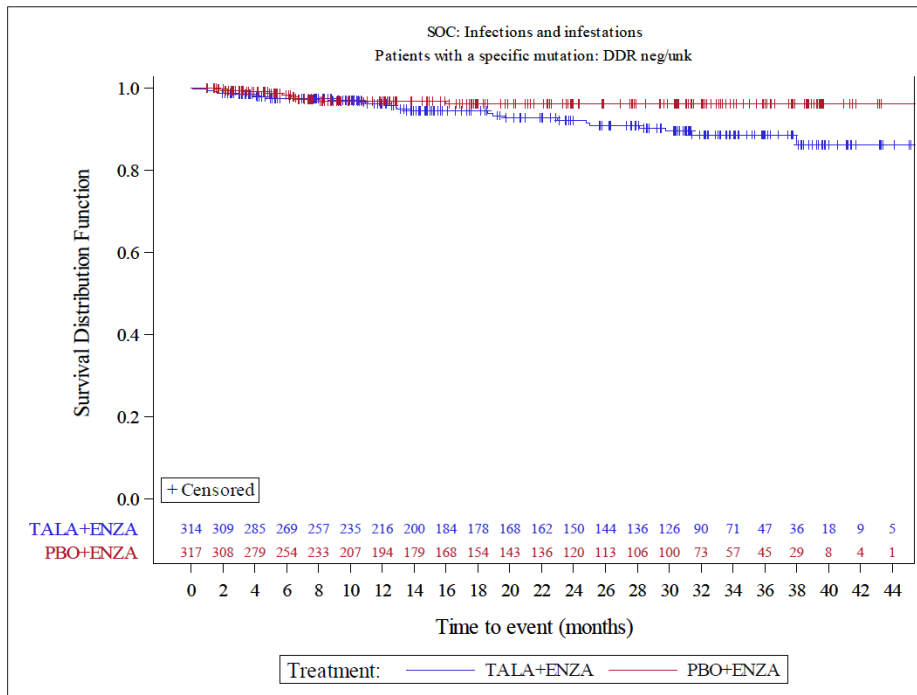
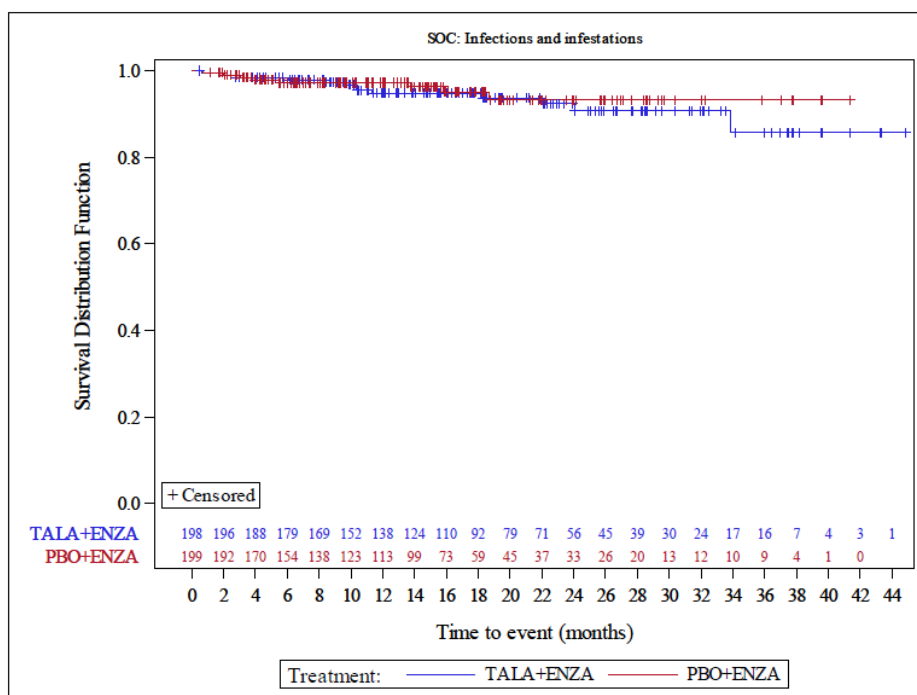


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

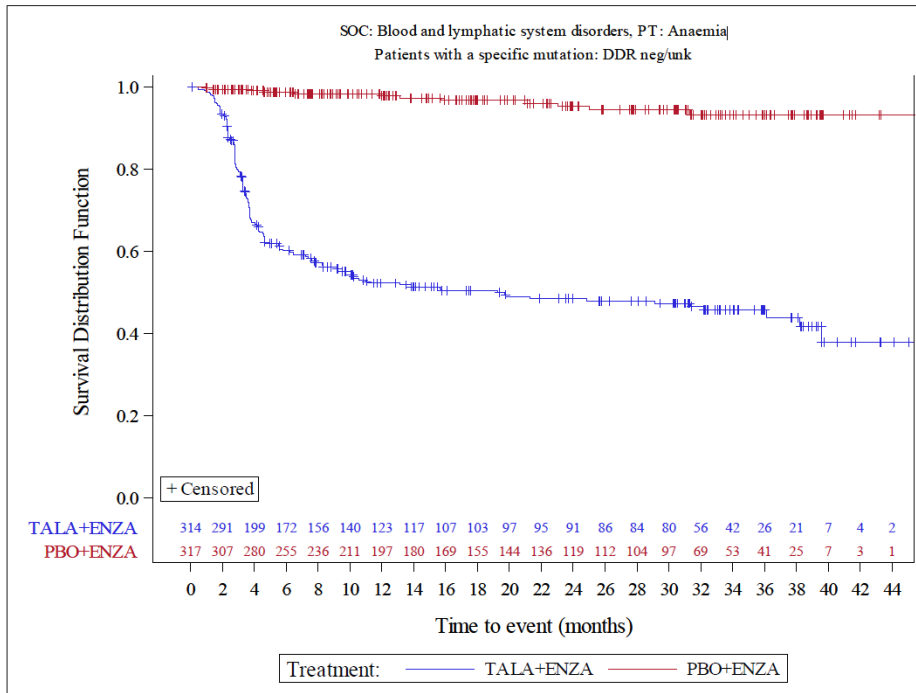


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

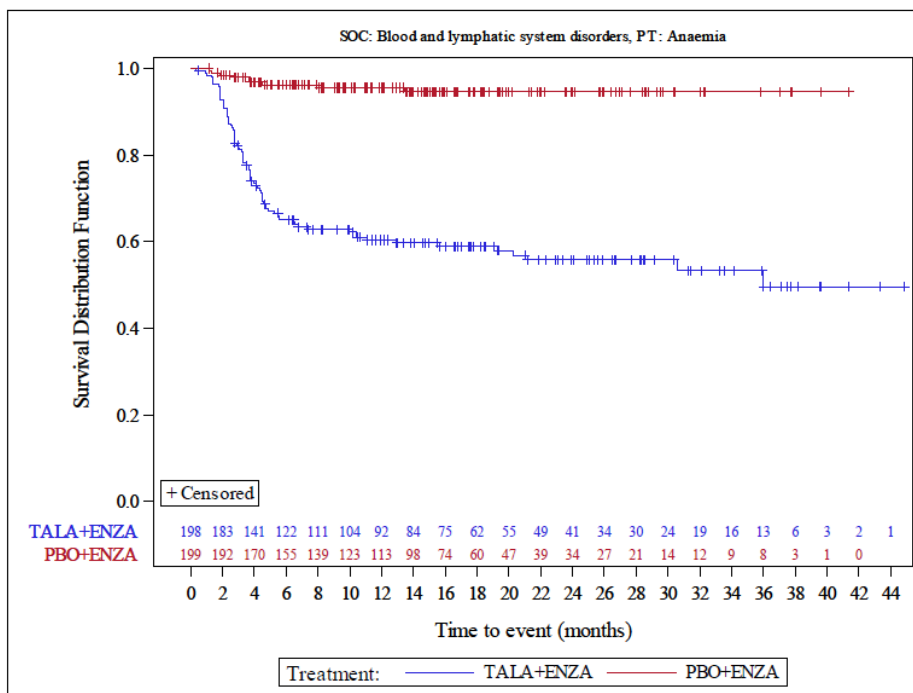


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

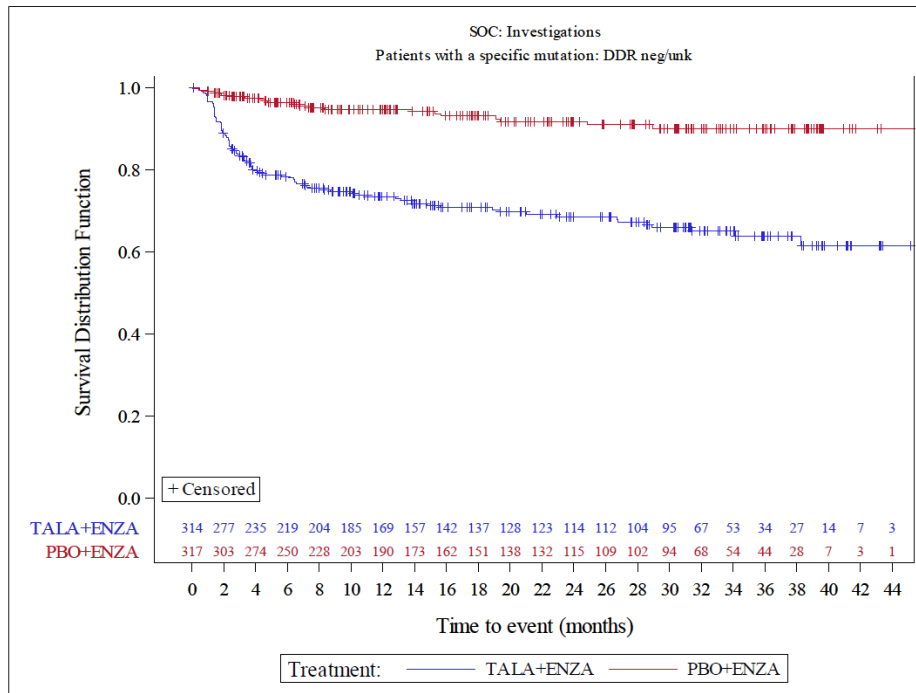


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation)

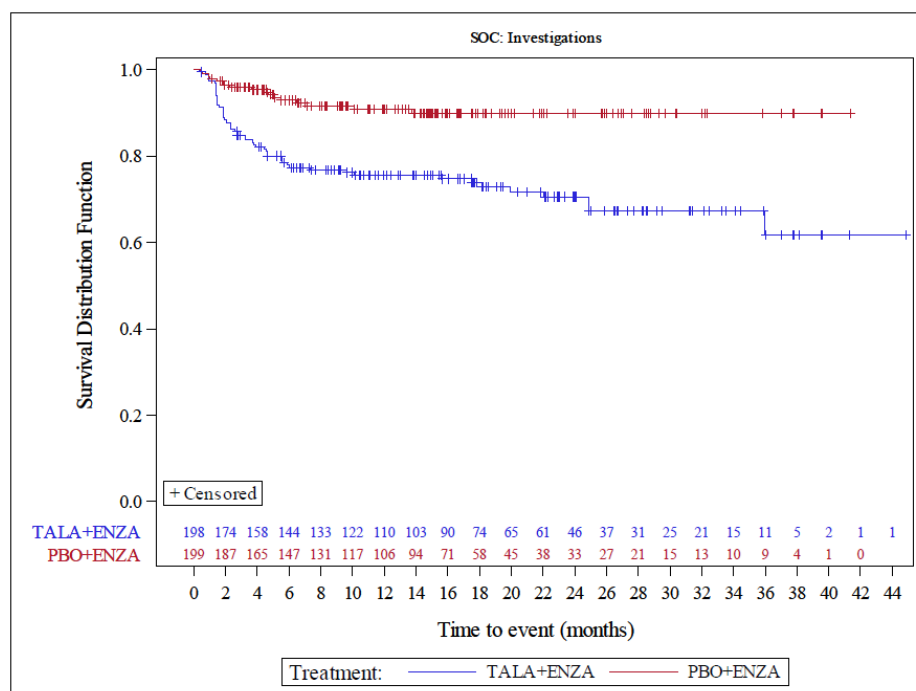


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Kohorte 2 (mit HRR-Mutation)

I Anhang C Forest Plots zu eigenen Berechnungen

I Anhang C.1 Mortalität

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 Gesamtüberleben

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

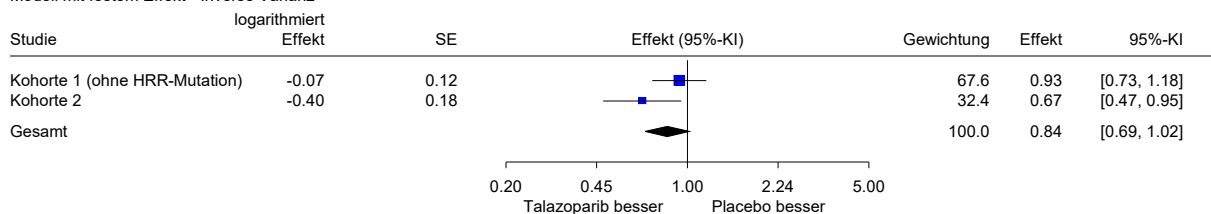


Abbildung 63: Metaanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

I Anhang C.2 Morbidität

Symptomatischer Knochenbruch

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 symptomatischer Knochenbruch

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

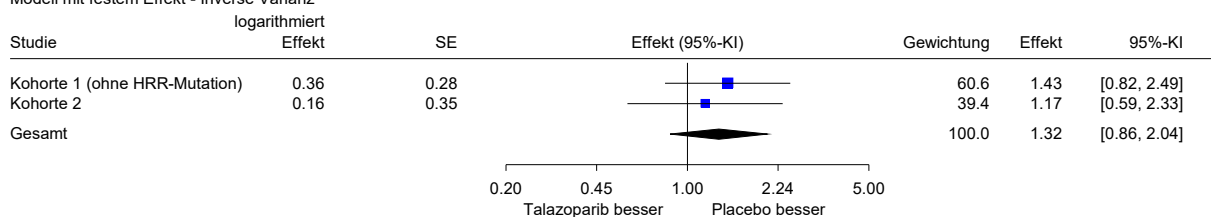


Abbildung 64: Metaanalyse für den Endpunkt symptomatischer Knochenbruch, Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

Rückenmarkskompression

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 Rückenmarkskompression

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

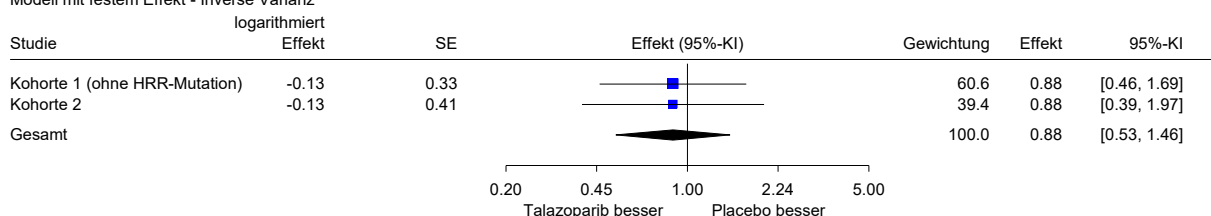
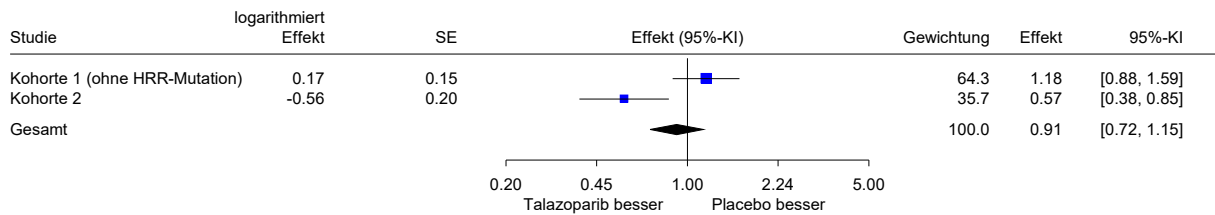


Abbildung 65: Metaanalyse für den Endpunkt Rückenmarkskompression, Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 BPI-SF Frage 3 (stärkster Schmerz) - erstmalige Verschlechterung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

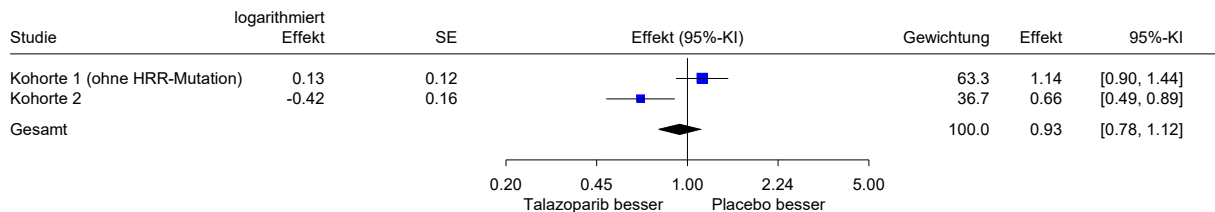


Heterogenität: $Q=8.31$, $df=1$, $p=0.004$, $I^2=88.0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-0.78$, $p=0.435$

Abbildung 66: Metaanalyse für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 BPI-SF Frage 9a-g (Beeinträchtigung durch Schmerz) - erstmalige Verschlechterung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



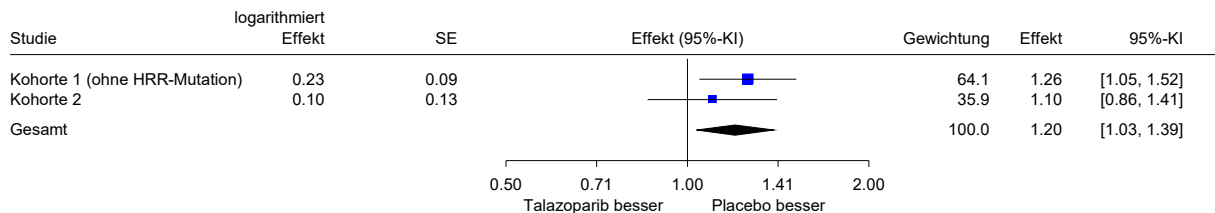
Heterogenität: $Q=7.86$, $df=1$, $p=0.005$, $I^2=87.3\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-0.74$, $p=0.459$

Abbildung 67: Metaanalyse für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

Symptomatik

EORTC QLQ-C30

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 EORTC-Q30 Fatigue - erstmalige Verschlechterung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.74$, $df=1$, $p=0.389$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=2.41$, $p=0.016$

Abbildung 68: Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 EORTC-Q30 Übelkeit und Erbrechen - erstmalige Verschlechterung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

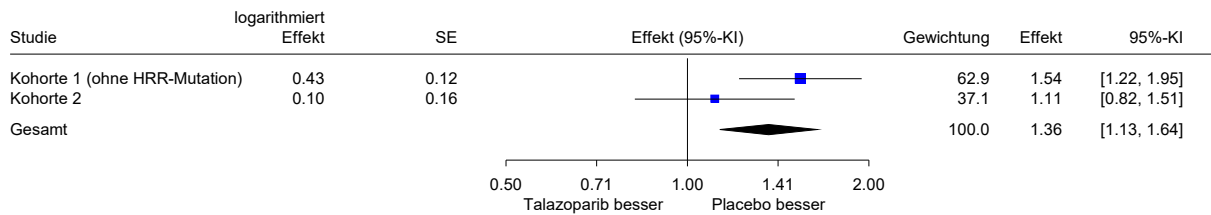


Abbildung 69: Metaanalyse für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 EORTC-Q30 Schmerz - erstmalige Verschlechterung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

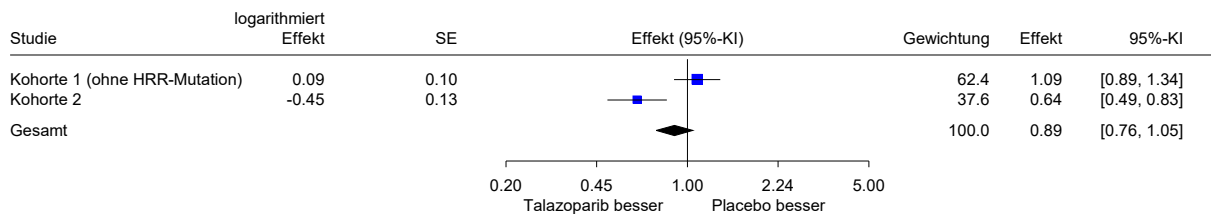


Abbildung 70: Metaanalyse für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 EORTC-Q30 Dyspnoe - erstmalige Verschlechterung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

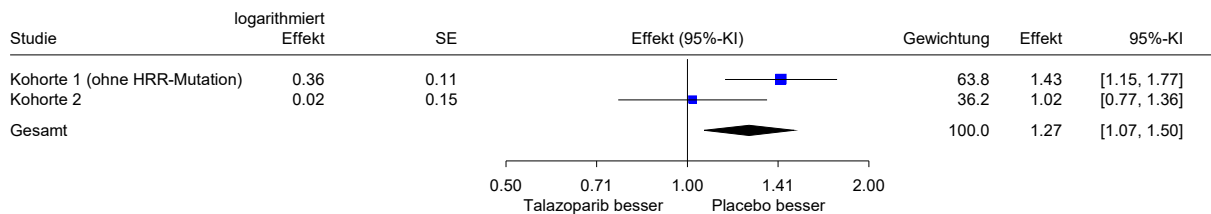
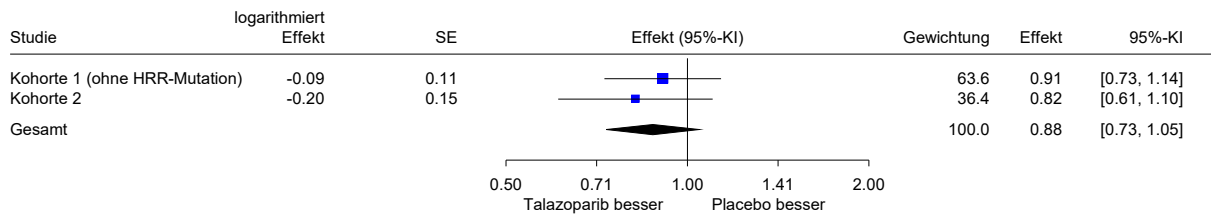


Abbildung 71: Metaanalyse für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

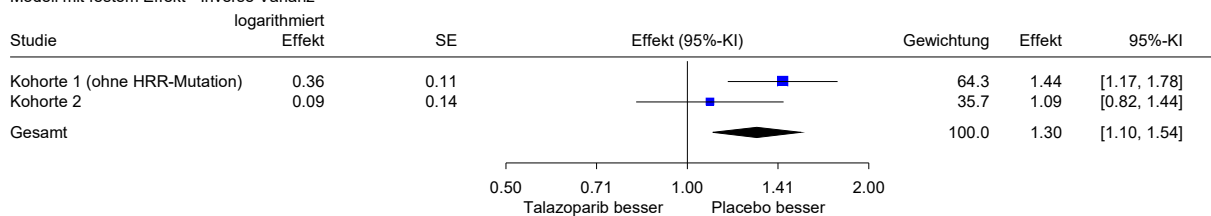
TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 EORTC-Q30 Schlaflosigkeit - erstmalige Verschlechterung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.31$, $df=1$, $p=0.581$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-1.46$, $p=0.145$

Abbildung 72: Metaanalyse für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

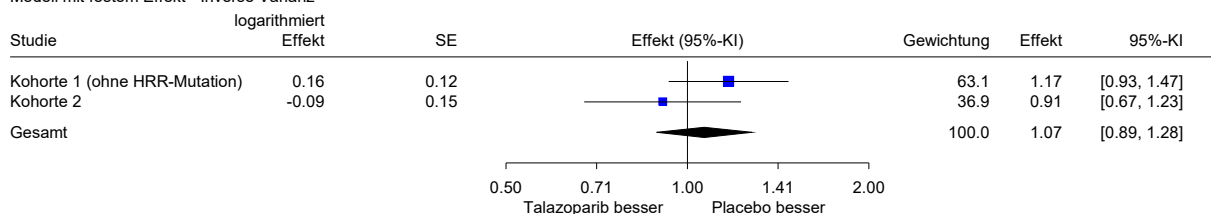
TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 EORTC-Q30 Appetitverlust - erstmalige Verschlechterung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=2.42$, $df=1$, $p=0.120$, $I^2=58.6\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=3.09$, $p=0.002$

Abbildung 73: Metaanalyse für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 EORTC-Q30 Verstopfung - erstmalige Verschlechterung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=1.71$, $df=1$, $p=0.191$, $I^2=41.4\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=0.69$, $p=0.488$

Abbildung 74: Metaanalyse für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 EORTC-Q30 Diarrhö - erstmalige Verschlechterung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

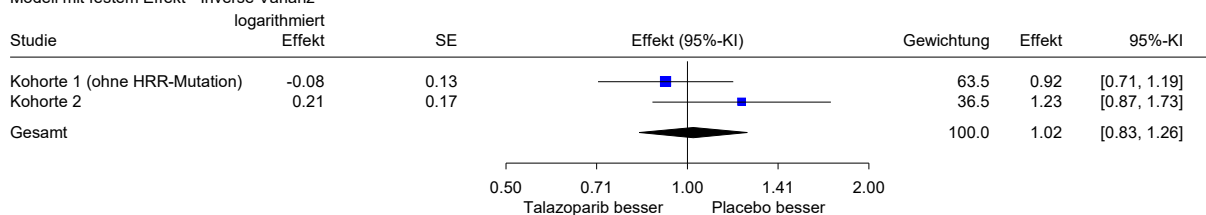


Abbildung 75: Metaanalyse für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

EORTC QLQ-PR25

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 EORTC-PR25 Symptome des Harntraktes - erstmalige Verschlechterung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

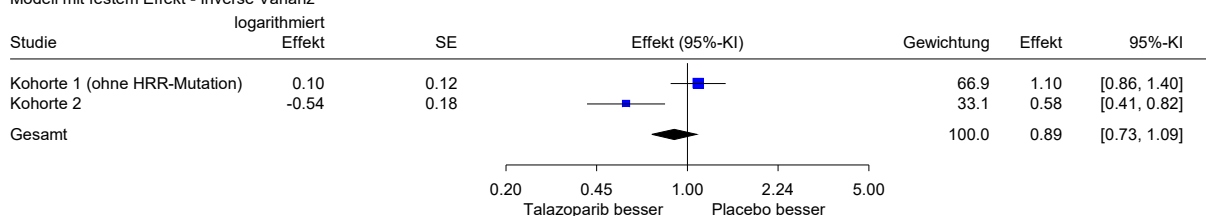


Abbildung 76: Metaanalyse für den Endpunkt Symptome des Harntraktes (EORTC QLQ-PR25), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 EORTC-PR25 Darmsymptome - erstmalige Verschlechterung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

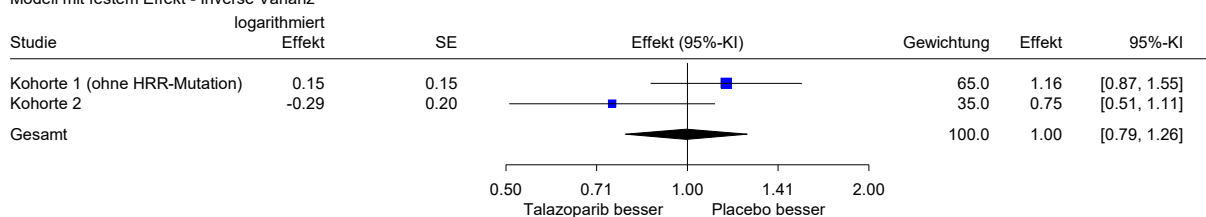


Abbildung 77: Metaanalyse für den Endpunkt Darmsymptome (EORTC QLQ-PR25), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 EORTC-PR25 Hormonbehandlungsbezogene Symptome - erstmalige Verschlechterung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

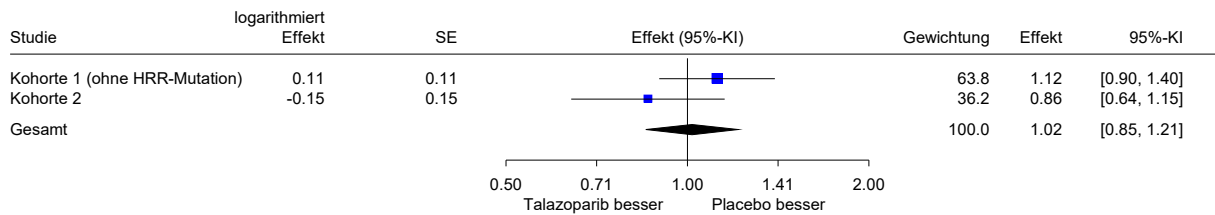


Abbildung 78: Metaanalyse für den Endpunkt hormonbehandlungsbezogene Symptome (EORTC QLQ-PR25), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 EQ-5D VAS - erstmalige Verschlechterung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

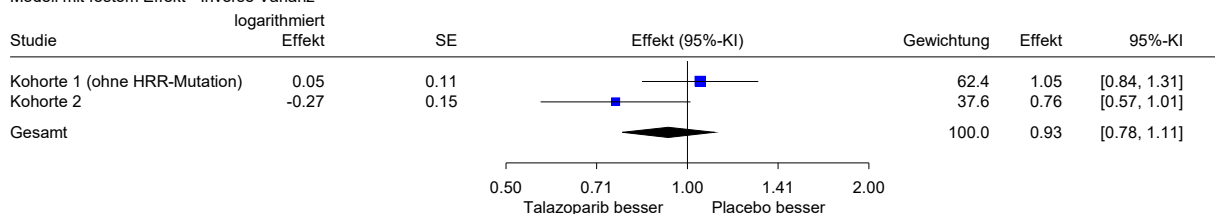


Abbildung 79: Metaanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

I Anhang C.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 EORTC-Q30 globaler Gesundheitsstatus - erstmalige Verschlechterung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

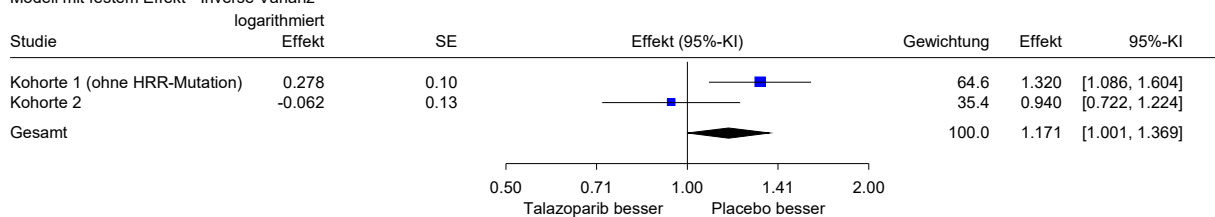
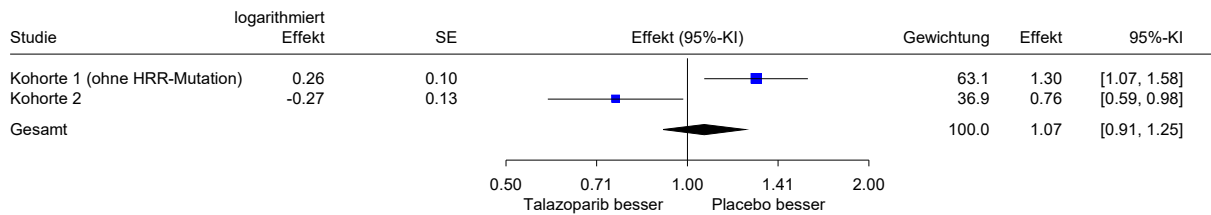


Abbildung 80: Metaanalyse für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

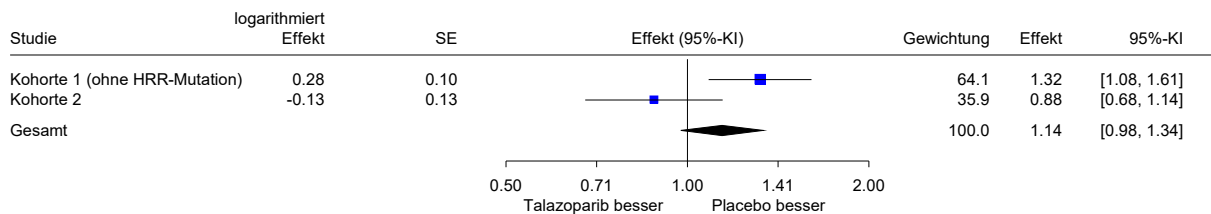
TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 EORTC-Q30 körperliche Funktion - erstmalige Verschlechterung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=10.42$, $df=1$, $p=0.001$, $I^2=90.4\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=0.80, $p=0.424$

Abbildung 81: Metaanalyse für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

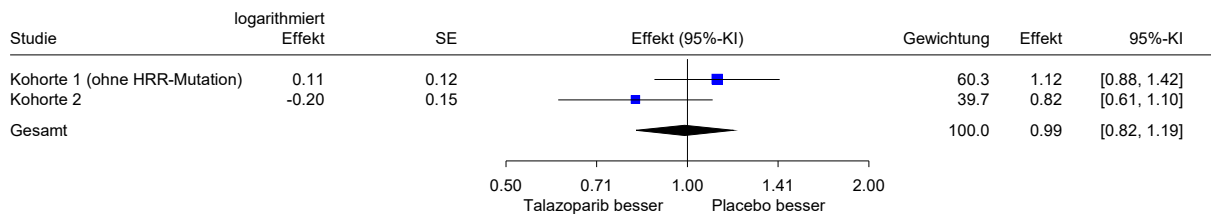
TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 EORTC-Q30 Rollenfunktion - erstmalige Verschlechterung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=5.87$, $df=1$, $p=0.015$, $I^2=83.0\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=1.65, $p=0.100$

Abbildung 82: Metaanalyse für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 EORTC-Q30 emotionale Funktion - erstmalige Verschlechterung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=2.59$, $df=1$, $p=0.108$, $I^2=61.4\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=-0.11, $p=0.912$

Abbildung 83: Metaanalyse für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 EORTC-Q30 kognitive Funktion - erstmalige Verschlechterung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

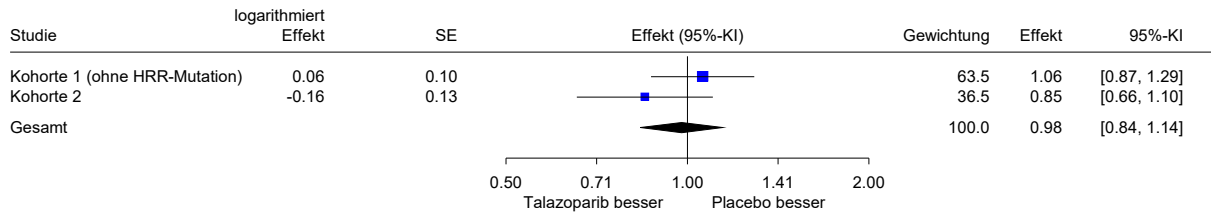


Abbildung 84: Metaanalyse für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 EORTC-Q30 soziale Funktion - erstmalige Verschlechterung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

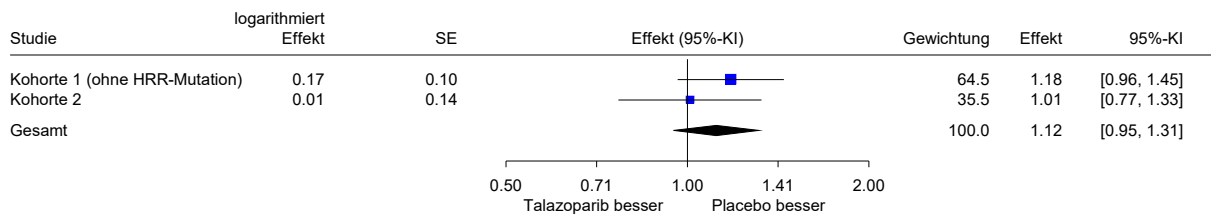


Abbildung 85: Metaanalyse für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

EORTC QLQ-PR25

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 EORTC-PR25 Sexuelle Aktivität - erstmalige Verschlechterung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

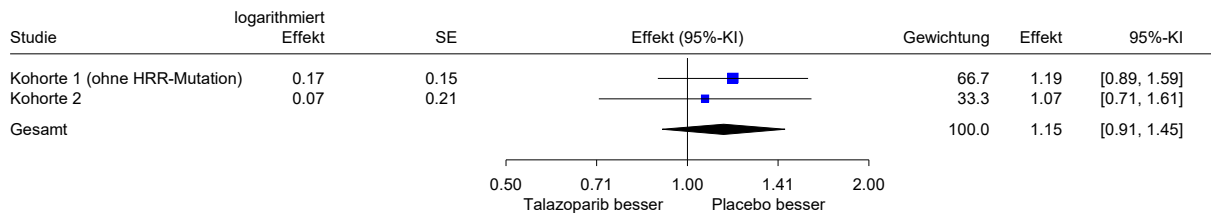


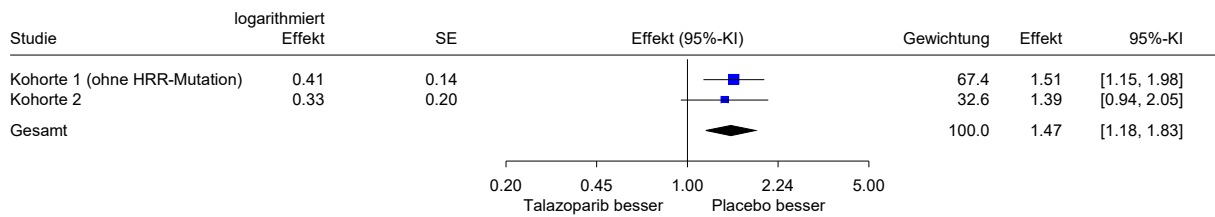
Abbildung 86: Metaanalyse für den Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-PR25), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

I Anhang C.4 Nebenwirkungen

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid

SUEs

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



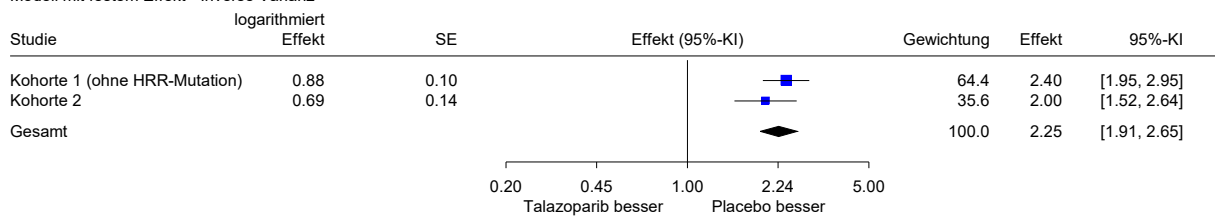
Heterogenität: $Q=0.12$, $df=1$, $p=0.731$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=3.42$, $p<0.001$

Abbildung 87: Metaanalyse für den Endpunkt SUEs, Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid

Schwere UEs

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



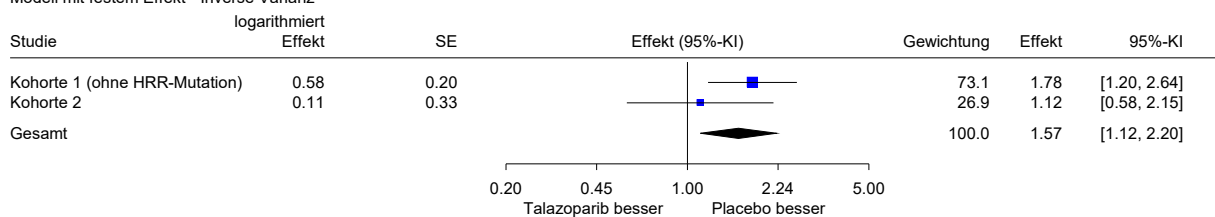
Heterogenität: $Q=1.08$, $df=1$, $p=0.299$, $I^2=7.3\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=9.64$, $p<0.001$

Abbildung 88: Metaanalyse für den Endpunkt schwere UEs, Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid

Abbruch wegen UEs

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=1.43$, $df=1$, $p=0.233$, $I^2=29.8\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=2.63$, $p=0.009$

Abbildung 89: Metaanalyse für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 Schwindelgefühl (PT, UEs)
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

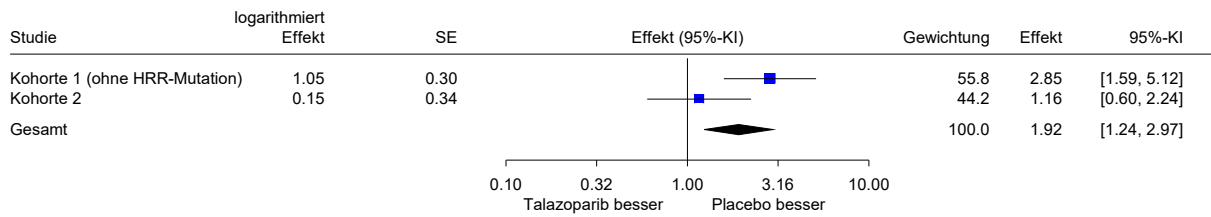


Abbildung 90: Metaanalyse für den Endpunkt Schwindelgefühl (PT, UEs), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

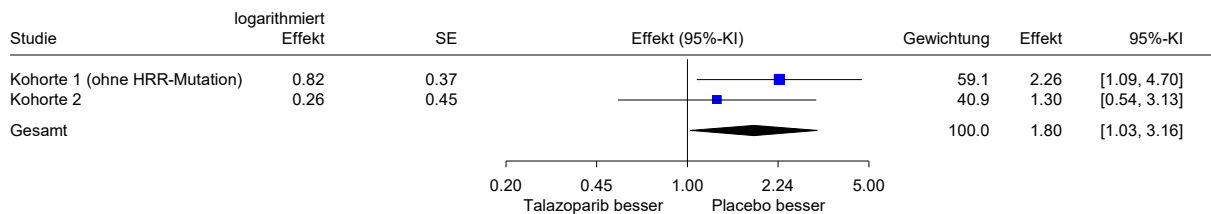


Abbildung 91: Metaanalyse für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 Anämie (PT, schwere UEs)
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

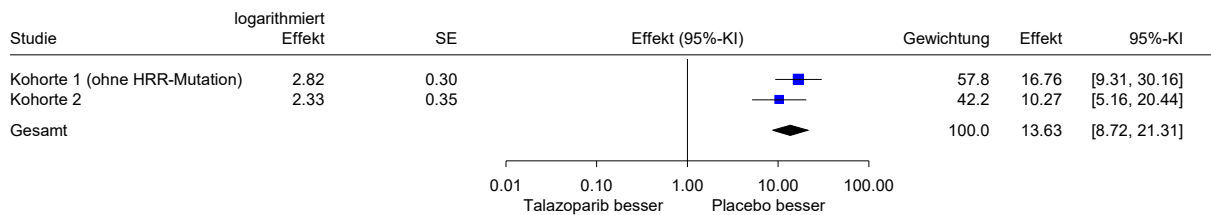
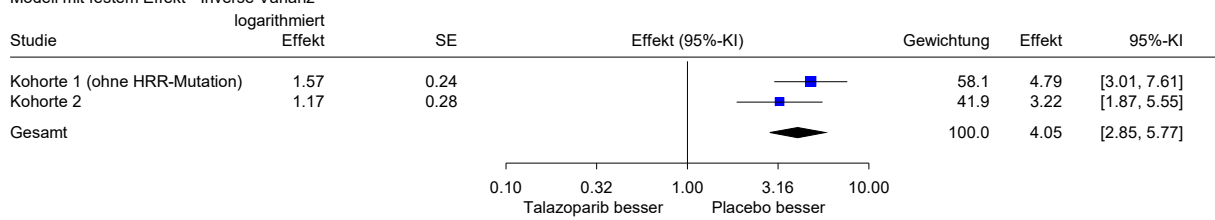


Abbildung 92: Metaanalyse für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs), Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

TALAPRO-2: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid
 Untersuchungen (SOC, schwere UEs)
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=1.19$, $df=1$, $p=0.276$, $I^2=15.6\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=7.78$, $p<0.001$

Abbildung 93: Metaanalyse für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs),
 Kohorte 1 (ohne HRR-Mutation) und Kohorte 2 (mit HRR-Mutation) der Studie TALAPRO-2

I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Talazoparib + Enzalutamid N = 398	Placebo + Enzalutamid N = 401
TALAPRO-2 Kohorte 1		
Gesamtrate UEs	393 (98,7)	382 (95,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	274 (68,8)	83 (20,7)
Anämie	270 (67,8)	72 (18,0)
Herzerkrankungen	44 (11,1)	36 (9,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	24 (6,0)	26 (6,5)
Vertigo	11 (2,8)	12 (3,0)
Augenerkrankungen	39 (9,8)	22 (5,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	216 (54,3)	208 (51,9)
Bauch aufgetrieben	8 (2,0)	10 (2,5)
Abdominalschmerz	15 (3,8)	15 (3,7)
Schmerzen Oberbauch	13 (3,3)	10 (2,5)
Verstopfung	72 (18,1)	71 (17,7)
Diarrhö	60 (15,1)	56 (14,0)
Dyspepsie	18 (4,5)	19 (4,7)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	15 (3,8)	6 (1,5)
Übelkeit	83 (20,9)	53 (13,2)
Stomatitis	13 (3,3)	2 (0,5)
Zahnschmerzen	13 (3,3)	7 (1,7)
Erbrechen	30 (7,5)	23 (5,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	259 (65,1)	209 (52,1)
Asthenie	59 (14,8)	38 (9,5)
Brustkorbschmerz	12 (3,0)	7 (1,7)
Ermüdung	136 (34,2)	119 (29,7)
Grippe ähnliche Erkrankung	8 (2,0)	10 (2,5)
Unwohlsein	26 (6,5)	14 (3,5)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	13 (3,3)	11 (2,7)
Ödem peripher	44 (11,1)	25 (6,2)
Schmerz	15 (3,8)	12 (3,0)
Fieber	34 (8,5)	13 (3,2)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Talazoparib + Enzalutamid N = 398	Placebo + Enzalutamid N = 401
Leber- und Gallenerkrankungen	8 (2,0)	13 (3,2)
Erkrankungen des Immunsystems	10 (2,5)	5 (1,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	164 (41,2)	123 (30,7)
COVID-19	28 (7,0)	16 (4,0)
Herpes Zoster	9 (2,3)	10 (2,5)
Nasopharyngitis	22 (5,5)	12 (3,0)
Pneumonie	12 (3,0)	5 (1,2)
Infektion der oberen Atemwege	15 (3,8)	8 (2,0)
Harnwegsinfektion	23 (5,8)	19 (4,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	134 (33,7)	103 (25,7)
Sturz	77 (19,3)	63 (15,7)
Rippenfraktur	35 (8,8)	17 (4,2)
Untersuchungen	268 (67,3)	154 (38,4)
Alanin-Aminotransferase erhöht	12 (3,0)	19 (4,7)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	12 (3,0)	22 (5,5)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	18 (4,5)	12 (3,0)
Kreatinin im Blut erhöht	11 (2,8)	9 (2,2)
Erythropoietin im Blut erhöht	10 (2,5)	1 (0,2)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	6 (1,5)	12 (3,0)
Lymphozytenzahl vermindert	48 (12,1)	21 (5,2)
Neutrophilenzahl vermindert	147 (36,9)	29 (7,2)
Thrombozytenzahl vermindert	101 (25,4)	14 (3,5)
SARS-CoV-2-Test positiv	27 (6,8)	15 (3,7)
Vitamin B12 vermindert	11 (2,8)	6 (1,5)
Gewicht erniedrigt	47 (11,8)	34 (8,5)
Leukozytenzahl vermindert	92 (23,1)	19 (4,7)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Talazoparib + Enzalutamid N = 398	Placebo + Enzalutamid N = 401
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	164 (41,2)	142 (35,4)
Appetit vermindert	86 (21,6)	65 (16,2)
Hyperkalzämie	7 (1,8)	11 (2,7)
Hyperglykämie	23 (5,8)	21 (5,2)
Hyperkaliämie	10 (2,5)	7 (1,7)
Hypalbuminämie	12 (3,0)	6 (1,5)
Hypokalzämie	20 (5,0)	8 (2,0)
Hypokaliämie	10 (2,5)	14 (3,5)
Hyponatriämie	14 (3,5)	18 (4,5)
Hypophosphatämie	13 (3,3)	11 (2,7)
Vitamin B12-Mangel	14 (3,5)	11 (2,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	226 (56,8)	221 (55,1)
Arthralgie	62 (15,6)	83 (20,7)
Rückenschmerzen	99 (24,9)	80 (20,0)
Knochenschmerzen	28 (7,0)	26 (6,5)
Leistenschmerzen	9 (2,3)	11 (2,7)
Muskuläre Schwäche	19 (4,8)	15 (3,7)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	26 (6,5)	26 (6,5)
Myalgie	19 (4,8)	18 (4,5)
Nackenschmerzen	13 (3,3)	13 (3,2)
Schmerz in einer Extremität	37 (9,3)	34 (8,5)
Wirbelsäulenschmerz	12 (3,0)	10 (2,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	39 (9,8)	36 (9,0)
Erkrankungen des Nervensystems	167 (42,0)	150 (37,4)
Schwindelgefühl	52 (13,1)	24 (6,0)
Dysgeusie	27 (6,8)	16 (4,0)
Kopfschmerzen	40 (10,1)	38 (9,5)
Hypoästhesie	10 (2,5)	7 (1,7)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	14 (3,5)	15 (3,7)
Parästhesie	12 (3,0)	10 (2,5)
Rückenmarkskompression	13 (3,3)	13 (3,2)
Synkope	11 (2,8)	7 (1,7)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Talazoparib + Enzalutamid N = 398	Placebo + Enzalutamid N = 401
Psychiatrische Erkrankungen	71 (17,8)	57 (14,2)
Angst	6 (1,5)	10 (2,5)
Depression	16 (4,0)	9 (2,2)
Schlaflosigkeit	29 (7,3)	24 (6,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	79 (19,8)	91 (22,7)
Dysurie	17 (4,3)	13 (3,2)
Hämaturie	23 (5,8)	33 (8,2)
Nykturie	7 (1,8)	10 (2,5)
Pollakisurie	6 (1,5)	15 (3,7)
Harninkontinenz	8 (2,0)	13 (3,2)
Harnretention	13 (3,3)	13 (3,2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	34 (8,5)	31 (7,7)
Beckenschmerz	13 (3,3)	7 (1,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	112 (28,1)	72 (18,0)
Husten	14 (3,5)	12 (3,0)
Dyspnoe	43 (10,8)	25 (6,2)
Epistaxis	21 (5,3)	8 (2,0)
Schmerzen im Oropharynx	10 (2,5)	1 (0,2)
Lungenembolie	10 (2,5)	3 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	103 (25,9)	70 (17,5)
Alopezie	33 (8,3)	10 (2,5)
Trockene Haut	14 (3,5)	11 (2,7)
Ausschlag	17 (4,3)	13 (3,2)
Gefäßerkrankungen	122 (30,7)	117 (29,2)
Hitzewallung	49 (12,3)	54 (13,5)
Hypertonie	59 (14,8)	62 (15,5)
Hypotonie	10 (2,5)	6 (1,5)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff;		
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Talazoparib + Enzalutamid N = 398	Placebo + Enzalutamid N = 401
TALAPRO-2 Kohorte 1		
Gesamtrate SUEs	167 (42,0)	110 (27,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	58 (14,6)	2 (0,5)
Anämie	57 (14,3)	1 (0,2)
Herzerkrankungen	17 (4,3)	12 (3,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (3,5)	16 (4,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (2,8)	10 (2,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32 (8,0)	14 (3,5)
Harnwegsinfektion	10 (2,5)	4 (1,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	21 (5,3)	19 (4,7)
Untersuchungen	12 (3,0)	7 (1,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	11 (2,8)	7 (1,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (3,8)	21 (5,2)
Erkrankungen des Nervensystems	19 (4,8)	10 (2,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21 (5,3)	13 (3,2)
Hämaturie	10 (2,5)	4 (1,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (2,8)	8 (2,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Talazoparib + Enzalutamid N = 398	Placebo + Enzalutamid N = 401
TALAPRO-2 Kohorte 1		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	306 (76,9)	186 (46,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	195 (49,0)	18 (4,5)
Anämie	193 (48,5)	17 (4,2)
Herzerkrankungen	15 (3,8)	12 (3,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (5,0)	24 (6,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	38 (9,5)	27 (6,7)
Asthenie	12 (3,0)	4 (1,0)
Ermüdung	16 (4,0)	8 (2,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	35 (8,8)	18 (4,5)
Harnwegsinfektion	10 (2,5)	4 (1,0)
Untersuchungen	124 (31,2)	30 (7,5)
Lymphozytenzahl vermindert	23 (5,8)	4 (1,0)
Neutrophilenzahl vermindert	77 (19,3)	6 (1,5)
Thrombozytenzahl vermindert	29 (7,3)	4 (1,0)
Leukozytenzahl vermindert	27 (6,8)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	34 (8,5)	25 (6,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	30 (7,5)	21 (5,2)
Rückenschmerzen	11 (2,8)	5 (1,2)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	16 (4,0)	17 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	33 (8,3)	26 (6,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	25 (6,3)	18 (4,5)
Hämaturie	10 (2,5)	8 (2,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (4,0)	11 (2,7)
Gefäßerkrankungen	25 (6,3)	32 (8,0)
Hypertonie	21 (5,3)	30 (7,5)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Talazoparib + Enzalutamid N = 398	Placebo + Enzalutamid N = 401
TALAPRO-2 Kohorte 1		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	79 (19,8)	49 (12,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	34 (8,5)	6 (1,5)
Anämie	34 (8,5)	6 (1,5)
Herzerkrankungen	5 (1,3)	4 (1,0)
Vorhofftachykardie	0 (0)	1 (0,2)
Herzstillstand	1 (0,3)	0 (0)
Herzinsuffizienz	1 (0,3)	3 (0,7)
Myokardinfarkt	3 (0,8)	0 (0)
Augenerkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Sehverschlechterung	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (0,5)	2 (0,5)
Diarrhö	1 (0,3)	0 (0)
Magengeschwür	0 (0)	1 (0,2)
Übelkeit	1 (0,3)	1 (0,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (1,3)	8 (2,0)
Asthenie	1 (0,3)	2 (0,5)
Tod	2 (0,5)	2 (0,5)
Progression einer Erkrankung	0 (0)	1 (0,2)
Ermüdung	2 (0,5)	2 (0,5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands	0 (0)	2 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	1 (0,2)
Gelbsucht cholestatisch	0 (0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0)	1 (0,2)
Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörperpositive Vaskulitis	0 (0)	1 (0,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (1,3)	2 (0,5)
COVID-19-Lungenentzündung	1 (0,3)	1 (0,2)
Diarrhö infektiös	1 (0,3)	0 (0)
Pneumonie	3 (0,8)	0 (0)
Streptokokken Sepsis	0 (0)	1 (0,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (0,8)	1 (0,2)
Hirnprellung	0 (0)	1 (0,2)

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Talazoparib + Enzalutamid N = 398	Placebo + Enzalutamid N = 401
Fraktur eines Halswirbels	1 (0,3)	0 (0)
Kraniozerebrale Verletzung	0 (0)	1 (0,2)
Oberschenkelhalsfraktur	1 (0,3)	0 (0)
Rippenfraktur	1 (0,3)	0 (0)
Untersuchungen	17 (4,3)	7 (1,7)
Alanin-Aminotransferase erhöht	0 (0)	1 (0,2)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	0 (0)	2 (0,5)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (0,3)	0 (0)
Kreatinin im Blut erhöht	0 (0)	1 (0,2)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,3)	0 (0)
Neutrophilenzahl vermindert	13 (3,3)	0 (0)
Thrombozytenzahl vermindert	2 (0,5)	2 (0,5)
SARS-CoV-2-Test positiv	1 (0,3)	3 (0,7)
Gewicht erniedrigt	1 (0,3)	0 (0)
Leukozytenzahl vermindert	1 (0,3)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (0,5)	1 (0,2)
Appetit vermindert	2 (0,5)	0 (0)
Marasmus	0 (0)	1 (0,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (1,5)	3 (0,7)
Arthralgie	1 (0,3)	0 (0)
Rückenschmerzen	2 (0,5)	0 (0)
Knochenschmerzen	2 (0,5)	0 (0)
Pathologische Fraktur	1 (0,3)	1 (0,2)
Raumforderung des Weichgewebes	0 (0)	1 (0,2)
Spinalstenose	0 (0)	1 (0,2)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (1,0)	10 (2,5)
Blasenübergangszellkarzinom	1 (0,3)	0 (0)
Magenkarzinom	1 (0,3)	0 (0)
Hepatozelluläres Karzinom	0 (0)	1 (0,2)
Invasives duktales Mammakarzinom	0 (0)	1 (0,2)
Neubildung des Kehlkopfes	0 (0)	1 (0,2)
Neubildung der Lunge bösartig	0 (0)	1 (0,2)
Myelodysplastisches Syndrom	1 (0,3)	0 (0)
Bösartige Neubildung	0/398	1 (0,2)

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Talazoparib + Enzalutamid N = 398	Placebo + Enzalutamid N = 401
SOC^b		
PT^b		
Noduläres Melanom	0 (0)	1 (0,2)
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	0 (0)	1 (0,2)
Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre	1 (0,3)	0 (0)
Prostatakarzinom	0 (0)	1 (0,2)
Karzinom der Tonsillen	0 (0)	1 (0,2)
Übergangszellkarzinom	0 (0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (2,0)	7 (1,7)
Zerebralhämatom	0 (0)	1 (0,2)
Hirnfarkt	1 (0,3)	0 (0)
Apoplektischer Insult	0 (0)	1 (0,2)
Kognitive Störung	0 (0)	2 (0,5)
Schwindelgefühl	2 (0,5)	0 (0)
Dysgeusie	1 (0,3)	0 (0)
Kopfschmerzen	1 (0,3)	1 (0,2)
Bösartige Rückenmarkskompression	0 (0)	1 (0,2)
Rückenmarkskompression	3 (0,8)	1 (0,2)
Transitorische ischämische Attacke	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,3)	0 (0)
Nierenversagen	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0)	1 (0,2)
Beckenschmerz	0 (0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (0,8)	0 (0)
Dysphonie	1 (0,3)	0 (0)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,3)	0 (0)
Lungenembolie	1 (0,3)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Jugularvenenthrombose	1 (0,3)	0 (0)
a. Abbruch mindestens einer Therapiekomponente (Talazoparib / Placebo und / oder Enzalutamid)		
b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff;		
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang E Antineoplastische Folgetherapien

Tabelle 24: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich:
 Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Talazoparib + Enzalutamid N = 398	Placebo + Enzalutamid N = 401
TALAPRO-2 Kohorte 1^a		
Gesamt	114 (28,6)	176 (43,9)
zytotoxische Chemotherapie	90 (22,6)	153 (38,2)
Docetaxel	66 (16,6)	107 (26,7)
Cabazitaxel	24 (6,0)	46 (11,5)
Zell-Immuntherapie	1 (0,3)	0 (0)
Sipuleucel-T	1 (0,3)	0 (0)
Androgenrezeptor-Inhibitoren der 2. Generation	0 (0)	3 (0,7)
Apalutamid	0 (0)	3 (0,7)
neuartige hormonelle Substanz	29 (7,3)	49 (12,2)
Abirateron	29 (7,3)	49 (12,2)
Monotherapie mit PARP-Inhibitoren	3 (0,8)	11 (2,7)
Olaparib	3 (0,8)	11 (2,7)
a. Datenschnitt 16.08.2022		
n: Anzahl Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die folgenden Informationen sind der Fachinformation von Talzenna entnommen.

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 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.

Dosisanpassungen

Für die Kontrolle unerwünschter Arzneimittelwirkungen sollten je nach Schweregrad und klinischem Erscheinungsbild Unterbrechungen der Behandlung oder Dosisreduktionen in Betracht gezogen werden (Tabelle 1-12). Die empfohlenen Dosisreduktionsstufen für die Anwendung von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid (Prostatakarzinom) sind in Tabelle 1-13 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 1-12).

Tabelle 1-12: 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 1-13: 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.

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 Granulozyten-koloniestimulierender 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 Differentialblutbilds 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).

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 $0,35 \text{ mg}$ 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 $0,25 \text{ mg}$ 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.

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 ($C_{t,rough}$) 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 Pharmakokinetik (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.“

Teil II: Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patienten – Zusammenfassung	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.12
II 2.1 Behandlungsdauer	II.13
II 2.2 Verbrauch.....	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.14
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.14
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.14
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.18
II 3 Literatur.....	II.19

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-freisetzendes Hormon
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
ICD-10-GM	Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
mCRPC	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
NHA	neuartige hormonelle Substanz
pU	pharmazeutischer Unternehmer
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Prostatakarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Talazoparib + Enzalutamid gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) angewendet, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Teilpopulationen:

- Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC¹, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (Fragestellung 2)

Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die individuelle therapeutische Entscheidung in der Zielpopulation gegen eine alleinige Fortführung der konventionellen Androgendeprivationstherapie (ADT) getroffen wurde („abwartendes Vorgehen“). Zudem wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT (operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit Gonadotropin-freisetzendes-Hormon[GnRH]-Agonisten oder GnRH-Antagonisten) fortgeführt wird.

Gemäß G-BA können Patienten der Fragestellung 1 bereits eine Vortherapie mittels Docetaxel oder neuartiger hormoneller Substanz (NHA) in früheren Krankheitsstadien erhalten haben. Patienten der Fragestellung 2 können zusätzlich zur vorherigen Therapie des mCRPC auch bereits eine weitere Vortherapie mittels Docetaxel oder NHA in früheren Krankheitsstadien erhalten haben.

¹ keine vorherige Therapie zur Behandlung des mCRPC

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass ein kurativer Therapieansatz für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht verfügbar ist. Es seien zusätzliche Therapieoptionen erforderlich, die die Lebenserwartung verlängern, die Lebensqualität erhalten und die Schmerzsymptomatik lindern.

II 1.3 Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

In Modul 3 A liegen keine Angaben zur Anzahl der Patienten in den Teilpopulationen der Fragestellungen (siehe Abschnitt II 1.1) vor. Stattdessen schätzt der pU ausschließlich die Anzahl der Patienten in der gesamten Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	10-Jahres- und 25-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms im Jahr 2023	–	533 293–772 711
2	Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom	9,94	53 009–76 807
3	Patienten mit mCRPC	10,88–13,32	5767–10 231
4	Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	100	5767–10 231
5	Patienten in der GKV-Zielpopulation	88,1	5081–9013

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom;
 pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: 10-Jahres- und 25-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms im Jahr 2023

Zunächst zieht der pU Daten zur 10-Jahres-Prävalenz sowie zur 25-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) mit Abfragedatum 06.11.2023 [2] heran. Für die 10-Jahres-Prävalenz entnimmt der pU die Fallzahlen getrennt nach Altersgruppen der Jahre 2009 bis 2019 und bildet anschließend daraus jeweils einen Mittelwert pro Altersgruppe [2]. Für die 25-Jahres-Prävalenz entnimmt er die Fallzahlen getrennt nach Altersgruppen der Jahre 2014 bis 2019 und bildet anschließend ebenfalls jeweils einen Mittelwert pro Altersgruppe [2].

Des Weiteren zieht der pU für die Jahre 2019 bis 2022 die Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes [3] und für die Jahre 2023 bis 2028 die Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G2-L2-W2: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des

Wanderungssaldos) nach Geschlecht jeweils zum Stichtag 31.12. [4] heran. Daraus berechnet er die jeweilige jährliche prozentuale Veränderung der männlichen Bevölkerung pro Altersgruppe (für die Altersgruppen des ZfKD) für die Jahre 2020 bis 2028.

Anschließend prognostiziert der pU die Fallzahlen des Prostatakarzinoms zunächst für das Jahr 2020, indem er pro Altersgruppe die mittlere Fallzahl des Prostatakarzinoms (siehe Absatz 1) heranzieht und die prozentuale Veränderung der männlichen Bevölkerung für das Jahr 2020 berücksichtigt. Für die folgenden Jahre werden pro Altersgruppe jeweils die prognostizierten Fallzahlen des Prostatakarzinoms des Vorjahres und die jeweilige Veränderung der männlichen Bevölkerung für das betreffende Jahr berücksichtigt.

Es resultiert im Jahr 2023 eine prognostizierte Gesamtanzahl von 533 293 bis 772 711 Patienten mit Prostatakarzinom (prognostizierte 10-Jahres- und 25-Jahres-Prävalenz), die der pU für die weiteren Herleitungsschritte zugrunde legt.

Schritt 2: Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom

Der pU stützt sich bei der Bestimmung des Anteils für Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom auf das frühere Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib aus dem Jahr 2023 im gleichen Anwendungsgebiet (erwachsenen Patienten mit metastasiertem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist) [5,6]. Im damaligen Verfahren wurde der Anteilswert basierend auf einer GKV-Routinedatenanalyse bestimmt [5]. Damals wurden alle Patienten mit Prostatakarzinom mit mindestens 1 Diagnosecode gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) für eine sekundäre bösartige Neubildung (C77.-, C78.-, C79.-) im stationären oder ambulanten Sektor im Jahr 2021 berücksichtigt (siehe detaillierte Beschreibung des methodischen Vorgehens in der Dossierbewertung zu Olaparib [6]).

Den aus dem damaligen Verfahren [5] gewonnenen Anteilswert (9,94 %) überträgt der pU nun auf die Anzahl der Patienten aus Schritt 1 und ermittelt so für das vorliegende Verfahren eine Anzahl von 53 009 bis 76 807 Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom.

Schritt 3: Patienten mit mCRPC

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anteilswerte für Patienten mit mCRPC erneut auf das frühere Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib [5,6]. Aus der Routinedatenanalyse wurde ein Anteilswert von 10,88 % bis 13,32 % eines mCRPC an allen Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom gewonnen (siehe detaillierte Beschreibung des methodischen Vorgehens in der Dossierbewertung zu Olaparib [6]).

Diese Anteilswerte (10,88 % bis 13,32 %) überträgt der pU nun auf die Anzahl der Patienten aus Schritt 2 und ermittelt somit eine Anzahl von 5767 bis 10 231 Patienten mit mCRPC.

Schritt 4: Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist

Dem pU zufolge existieren zum aktuellen Zeitpunkt keine eindeutig definierten Kriterien für die Behandlungsfähigkeit mit einer Chemotherapie. Vor diesem Hintergrund nimmt der pU keine Änderung der Patientenzahl zu Schritt 3 vor und weist ebenfalls eine Anzahl von 5767 bis 10 231 Patienten mit mCRPC aus, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

Schritt 5: Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,1 % [3,7] ermittelt der pU eine Anzahl von 5081 bis 9013 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation ist im Vergleich zu der im Addendum (zum Nutzenbewertungsverfahren zu Olaparib [8]) angegebene Spanne unterschätzt. Dies resultiert aus Herleitungsschritt 1, da die im Zuge des Addendums zugrunde gelegte Ausgangsbasis (Anzahl der Patienten mit Prostatakarzinom aus Routinedaten) eine geeignetere Wahl darstellt und dies zu einer höheren Patientenzahl führt. Dieser und weitere kritische Aspekte werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 1: 10- und 25-Jahres-Prävalenz

Die prognostizierte 10-Jahres- bzw. 25-Jahres-Prävalenz (Datenbasis: ZfKD) in Schritt 1 basiert auf einer Quelle, die von derjenigen zu nachfolgend ermittelten Anteilswerten in den Herleitungsschritten 2 und 3 abweicht (Datenbasis: Routinedatenanalyse aus dem Verfahren zu Olaparib [5]). Daraus resultiert Unsicherheit. Es ist geeigneter, für die Ausgangspopulation in Schritt 1 dieselbe Quelle zugrunde zu legen wie in den nachfolgenden Schritten. Aus der Routinedatenanalyse wurde eine Anzahl von 1 048 010 Patienten mit Prostatakarzinom gewonnen [8].

Zu Schritt 2: metastasiertes Prostatakarzinom

Für Schritt 2 bleiben die im früheren Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib [6] genannten Hinweise zur Unsicherheit des Anteilwertes weiterhin bestehen. Dabei ist im Wesentlichen unklar, wie vollzählig Metastasierungen über die ICD-10-GM-Diagnosen C77.-, C78.- und C79.- dokumentiert werden. Es ist außerdem nicht auszuschließen, dass die Codierung von Metastasen auf abweichende onkologische Erkrankungen zurückzuführen ist.

Zu Schritt 3: mCRPC

Sowohl vor dem Hintergrund des früheren Nutzenbewertungsverfahrens [6] als auch wegen möglicher abweichender Operationalisierungen des mCRPC [9] sind die Anteilswerte zu Schritt 3 mit Unsicherheit behaftet. Dabei ist insbesondere unklar, ob die für das vorliegende

Verfahren in der Analyse herangezogenen Zeiträume zur Entwicklung der Kastrationsresistenz ausreichen, um alle Patienten zu berücksichtigen.

Zu Schritt 4: Chemotherapie nicht klinisch indiziert

Die Annahme des pU, dass der Anteilswert der Patientengruppe, bei der eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, bei 100 % liegt, ist für eine obere Grenze nachvollziehbar. Jedoch kann der Anteilswert auch niedriger liegen. Auf Basis der Routinedatenanalyse im damaligen Verfahren zu Olaparib kann eine Anteilsspanne von 93,38 % bis 100 % für diesen Schritt herangezogen werden [5,8].

Einordnung in vorheriges Verfahren und Gesamtfazit

Der pU ermittelt die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation teils in Anlehnung an die Herleitung im Dossier zum Wirkstoff Olaparib im gleichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2023 [5] sowie dem zugehörigen Addendum [8]. Im Rahmen des Addendums wurde eine Anzahl von ca. 9319 bis 12 218 Patienten in der GKV-Zielpopulation als eine geeignete Annäherung angesehen. Damit liegen die Anzahlen höher im Vergleich zu den im vorliegenden Dossier vom pU ausgewiesenen Anzahlen (5081 bis 9013 Patienten).

Diese Diskrepanz resultiert im Wesentlichen aus der abweichenden Ausgangspopulation in Schritt 1 (Patienten mit Prostatakarzinom), die im jetzigen Verfahren mithilfe von Fallzahlen des ZfKD prognostiziert wurden. Die Ausgangspopulation der oben erwähnten Anzahlen aus dem Addendum wurden hingegen auf Basis einer Routinedatenanalyse ermittelt [8]. Die nachfolgenden Anteilswerte in den Schritten 2 und 3 stammen sowohl in der vorliegenden Herleitung als auch in der Herleitung des Verfahrens zu Olaparib [6,8] aus derselben Routinedatenanalyse.

Da die Ermittlung der Patientenzahl in der vorliegenden Herleitung auf verschiedenen Quellen beruht, bestehen größere Unsicherheiten zur Übertragbarkeit der herangezogenen Anteilswerte auf die Ausgangspopulation. Somit sind die Anzahlen aus dem Addendum zu Olaparib (9319 bis 12 218 Patienten) aus methodischer Sicht geeigneter für eine Annäherung an die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation. Weiterhin bleiben die beschriebenen Unsicherheiten der Anteilswerte in den Schritten 2 bis 4 bestehen.

II 1.3.3 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden für die Fragestellung 1 Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patienten dieser Fragestellung nach dem Merkmal Homologe-Rekombinationsreparatur(HRR)-Mutationsstatus unterteilt:

- Patienten mit HRR-Mutation

- Patienten ohne HRR-Mutation oder mit unbekanntem HRR-Mutationsstatus (im Folgenden zusammenfassend als Patienten ohne HRR-Mutation bezeichnet)

Die zugehörigen Anteilswerte sind näherungsweise den Patientencharakteristika der Kohorte 1 der Studie TALAPRO 2 zu entnehmen. Es ergeben sich daraus die Anteilswerte 20,75 % (Patienten mit HRR-Mutation) und 79,25 % (Patienten ohne HRR-Mutation).

Zwar können die obigen Anteilswerte für die Fragestellung 1 näherungsweise angegeben werden. Jedoch lassen sich daraus ohne weitere Daten nicht die zugehörigen Patientenzahlen berechnen, da der pU keine Patientenzahlen separat je Fragestellung ausweist, sondern nur für die Gesamtpopulation.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten

Analog zu dem Vorgehen in Schritt 1 der Herleitung der Zielpopulation prognostiziert der pU die Inzidenz und die 10-Jahres- und 25-Jahres-Prävalenz für die Jahre bis 2028. Somit erwartet der pU für das Prostatakarzinom einen Anstieg:

- der Inzidenz von 69 372 im Jahr 2023 auf 73 310 im Jahr 2028,
- der 10-Jahres-Prävalenz von 533 293 im Jahr 2023 auf 567 916 im Jahr 2028 und
- der 25-Jahres-Prävalenz von 772 711 im Jahr 2023 auf 822 713 im Jahr 2028.

II 1.3.5 Anzahl der Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten	Kommentar
Talazoparib + Enzalutamid	Erwachsene mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, davon	5081–9013 ^a	Die angegebene Anzahl in der GKV-Zielpopulation ist unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Ermittlung der Patientenzahlen beruht in der vorliegenden Herleitung auf verschiedenen Quellen. Dabei entsteht größere Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der herangezogenen Anteilswerte (Datenbasis: Routinedatenanalyse) auf die Ausgangsbasis (Datenbasis: ZfKD). ▪ Es ist unklar, wie vollzählig Metastasierungen über die ICD-10-GM-Diagnosecodes (C77.-, C78.- C79.-) dokumentiert werden. ▪ Es ist unklar, ob die in der Analyse herangezogenen Zeiträume zur Entwicklung der Kastrationsresistenz ausreichen, um alle Patienten zu berücksichtigen.
	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (Fragestellung 1), davon	k. A.	
	Patienten mit HRR-Mutation	k. A. ^c	
	Patienten ohne HRR-Mutation ^b	k. A. ^d	
	Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (Fragestellung 2)	k. A.	
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Patienten ohne HRR-Mutation oder mit unbekanntem HRR-Mutationsstatus (in der Tabelle zusammenfassend als Patienten ohne HRR-Mutation bezeichnet)</p> <p>c. Zwar lassen sich ohne weitere Daten nicht die zugehörigen Patientenzahlen berechnen. Jedoch ergibt sich näherungsweise aus der Kohorte 1 der Studie TALAPRO 2 ein Anteilswert von 20,75 % mit HRR-Mutation an den Patienten der Fragestellung 1.</p> <p>d. Zwar lassen sich ohne weitere Daten nicht die zugehörigen Patientenzahlen berechnen. Jedoch ergibt sich näherungsweise aus der Kohorte 1 der Studie TALAPRO 2 ein Anteilswert von 79,25 % ohne HRR-Mutation an den Patienten der Fragestellung 1.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; k. A.: keine Angabe; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, benannt:

- Fragestellung 1 (Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC):
 - Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)
oder
 - Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)
oder
 - Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen(BRCA)1/2-Mutationen [in der Keimbahn und / oder somatisch], deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist)
oder
 - Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit BRCA-Mutationen sowie für Patienten ohne BRCA-Mutationen mit symptomatischem Verlauf der Erkrankung)
- Fragestellung 2 (Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC):
 - patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist),
 - Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet),
 - Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon und

- Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen [in der Keimbahn und / oder somatisch], deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist)

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

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.

Der pU stellt Kosten für die zu bewertende Therapie und die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapien dar. Die Kosten der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapien unterscheiden sich nicht in den Fragestellungen 1 und 2. Zusätzlich liefert der pU Kosten für Niraparib/Abirateronacetat (mit Prednison oder Prednisolon). Dies wird nicht kommentiert, da diese Therapie nicht Teil der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

Der pU berechnet im Rahmen einer bestehenden konventionellen ADT Kosten für eine medikamentöse Kastration anhand der Wirkstoffe Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin, Buserelin und Degarelix. Dabei ermittelt er nicht die Kosten für den Wirkstoff Relugolix, der ebenfalls als GnRH-Antagonist zur Verfügung steht. Für Patienten mit einer bereits durchgeführten chirurgischen Kastration sind keine Kosten für eine ADT zu veranschlagen.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,10-17].

In den Fachinformationen [1,10-17] ist keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert, sodass in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,10-17].

Abirateronacetat wird 1-mal täglich zu 1000 mg angewendet [10,12]. Zum vom pU herangezogenen Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2024 sind Tabletten mit unterschiedlichen Wirkstoffstärken (250 mg, 500 mg und 1000 mg) verfügbar. Der pU wählt ein Präparat mit 500 mg Wirkstoff pro Tablette und mit einer Packungsgröße von 56 Tabletten. Zwar sind Präparate mit 1000 mg Abirateronacetat pro Tablette zweckmäßiger, da entsprechend weniger Tabletten pro Gabe notwendig sind, jedoch deutlich weniger wirtschaftlich. Ebenso ist eine Packung mit 250 mg Abirateronacetat pro Tablette und einer Packungsgröße von 120

Tabletten erhältlich. Diese ist wirtschaftlicher, aber nicht zweckmäßiger, da entsprechend mehr Tabletten pro Gabe notwendig sind.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten aller Wirkstoffe geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2024 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU stellt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen dar. Dies ist weitgehend nachvollziehbar.

Geringe Kosten können z. B. für Talazoparib und Abirateronacetat für die Überwachung von Blutparametern bzw. Kontrolle des Differentialblutbilds anfallen [1,10], die der pU nicht veranschlagt.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Talazoparib + Enzalutamid inklusive ADT Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 84 256,02 € bis 85 203,28 €. Diese bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten und sind trotz fehlender geringer Kosten für zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen plausibel.

Die vom pU dargestellten Jahrestherapiekosten zu den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind trotz teilweiser fehlender geringer Kosten für zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen plausibel. Die Bewertungen der zu bewertenden Therapie und der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapien gelten für Patienten, bei denen eine bestehende medikamentöse ADT fortgeführt wird. Grundsätzlich sind für Patienten mit einer bereits durchgeführten chirurgischen Kastration keine Kosten für eine ADT zu veranschlagen.

In Modul 3 A des Dossiers sind die Kosten nicht der jeweiligen Fragestellung zugeordnet. In Tabelle 3 sind die jeweiligen Therapien mithilfe der Kostenangaben des pU im Modul 3 A und einer eigenen Zuordnung zur jeweiligen Fragestellung nach Vorgabe des G-BA dargestellt.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Talazoparib	Erwachsene mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist	42 285,25	0	0	84 256,02–85 203,28	Die Jahrestherapiekosten sind trotz fehlender geringer Kosten für zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen plausibel.
+ Enzalutamid		40 687,07	0	0		
+ ADT ^b		1283,70–2230,96	0	0		
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1^c						
Abirateronacetat ^d	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist (Fragestellung 1)	1561,03	0	0	2900,54–3859,30	Die Jahrestherapiekosten sind trotz teilweiser fehlender geringer Kosten für zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen plausibel.
+ Prednison oder Prednisolon		55,81–67,31	0	0		
+ ADT ^b		1283,70–2230,96	0	0		
Enzalutamid ^e		40 687,07	0	0	41 970,77–42 918,03	
+ ADT ^b		1283,70–2230,96	0	0		
Olaparib als Monotherapie ^f		60 805,74	0	0		
+ ADT ^b		1283,70–2230,96	0	0		
Olaparib ^g		60 805,74	0	0	63 746,10–64 702,19	
+ Abirateronacetat		1561,03	0	0		
+ Prednison oder Prednisolon		95,63–104,46	0	0		
+ ADT	1283,70–2230,96	0	0			

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 2^c: patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von ^h						
Abirateronacetat ⁱ	Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist (Fragestellung 2)	1561,03	0	0	2900,54–3859,30	Die Jahrestherapiekosten sind trotz teilweiser fehlender geringer Kosten für zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen plausibel.
+ Prednison oder Prednisolon		55,81–67,31	0	0		
+ ADT ^b		1283,70–2230,96	0	0		
Enzalutamid ^j		40 687,07	0	0	41 970,77–42 918,03	
+ ADT ^b		1283,70–2230,96	0	0		
Olaparib		60 805,74	0	0	63 746,10–64 702,19	
+ Abirateronacetat		1561,03	0	0		
+ Prednison oder Prednisolon		95,63–104,46	0	0		
+ ADT ^b		1283,70–2230,96	0	0		
Olaparib als Monotherapie ^f		60 805,74	0	0	62 089,44–63 036,70	
+ ADT ^b		1283,70–2230,96	0	0		

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Für die konventionelle ADT als Begleittherapie zieht der pU die Wirkstoffe Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin, Buserelin und Degarelix heran. Die Kosten für Relugolix sind nicht berücksichtigt.</p> <p>c. Die jeweilige Therapie ist dargestellt mithilfe der Kostenangaben des pU im Modul 3 A und einer eigenen Zuordnung zur jeweiligen Fragestellung nach Vorgabe des G-BA.</p> <p>d. nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist</p> <p>e. nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist</p> <p>f. nur für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und / oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist</p> <p>g. nur für Patienten mit BRCA-Mutationen sowie für Patienten ohne BRCA-Mutationen mit symptomatischem Verlauf der Erkrankung</p> <p>h. unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des BRCA1/2-Mutationsstatus</p> <p>i. nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist</p> <p>j. nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NHA: neue hormonelle Substanz; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Laut pU ist eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile der zu bewertenden Therapie derzeit nicht möglich. Der pU erläutert Kontraindikationen von Talazoparib und Enzalutamid, Therapieabbrüche und weitere Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, die den Versorgungsanteil beeinflussen können. Laut pU kann grundsätzlich von einer ambulanten Versorgungsform ausgegangen werden.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Pfizer Europe. Fachinformation; Talzena; Stand: Januar. 2024.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage C61 Prostatakarzinom Prävalenz (10 und 25 Jahre) 2009-2019 nach Altersgruppen [online]. 2023 [Zugriff: 06.11.2023]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Statistisches Bundesamt. Tabelle 12411-0006; Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Nationalität/Geschlecht/Familienstand [online]. 2023 [Zugriff: 06.11.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0006&bypass=true&levelindex=0&levelid=1687895164308#abreadcrumb>.
4. Statistisches Bundesamt. Tabelle 12421-0002; Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre; BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2) [online]. 2023 [Zugriff: 06.11.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1687894741752#abreadcrumb>.
5. AstraZeneca. Olaparib (Lynparza); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 26.04.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/917/#dossier>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-03_olaparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln (Stand: Juni 2022) [online]. 2022 [Zugriff: 21.11.2023]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/kennzahlen-daten-bekanntmachungen.html>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Prostatakarzinom); 2. Addendum zum Projekt A23-03 [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g23-13_olaparib_addendum-zum-projekt-a23-03_v1-0.pdf.
9. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Langversion 6.2, Oktober 2021; AWMF Registernummer: 043/022OL [online]. 2021 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>.

10. Mylan Ireland. Fachinformation; Abirateron Mylan Filmtabletten; Stand: Juni. 2023.
11. Astellas Pharma Europe. Fachinformation; Xtandi 40 mg/80 mg Filmtabletten; Stand: Mai. 2022.
12. AstraZeneca AB. Fachinformation; Lynparza 100 mg Filmtabletten Lynparza 150 mg Filmtabletten; Stand: Dezember. 2023.
13. Medipha Santé. Fachinformation; Pamorelin LA 22,5 mg; Stand: August. 2023.
14. AstraZeneca. Fachinformation; Zoladex 10,8 mg; Stand: März. 2022.
15. Hexal. Fachinformation; Leuprone HEXAL 3-Monatsdepot; Stand: Juni. 2022.
16. Cheplapharm Arzneimittel. Fachinformation; Profact Depot 9,45 mg; Stand: März. 2020.
17. Ferring Pharmaceuticals. Fachinformation; FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand: März. 2022.