

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Talazoparib (Talzenna<sup>®</sup>)*

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

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 02.02.2024

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite    |
|--|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>4</b> |
| 1.1 Administrative Informationen .....   | 7        |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....  | 8        |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....   | 9        |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....   | 11       |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....   | 15       |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch<br>bedeutsamer Zusatznutzen besteht ..... | 23       |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....  | 26       |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....  | 28       |

## Tabellenverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....  | 7            |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....   | 7            |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....   | 8            |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....  | 9            |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....  | 10           |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....   | 12           |
| Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....  | 20           |
| Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....   | 25           |
| Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 25           |
| Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....  | 26           |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....                                | 27           |
| Tabelle 1-12: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen .....   | 29           |
| Tabelle 1-13: Dosisreduktionsstufen für Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid (Prostatakarzinom)* .....  | 29           |

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b>  | <b>Bedeutung</b>   |
|-------------------|--|
| ADP               | Adenindiphosphat   |
| ADT               | Androgendeprivationstherapie   |
| AML               | Akute myeloische Leukämie  |
| AM-NutzenV        | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung  |
| AR                | Androgenrezeptor   |
| ASK               | Arzneistoffkatalog   |
| AST               | Aspartat-Aminotransferase  |
| ATC-Code          | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code   |
| AWG               | Anwendungsgebiet   |
| BCRP              | Breast Cancer Resistance Protein   |
| BICR              | Blinded Independent Central Review   |
| BPI-SF            | Brief Pain Inventory-Short Form  |
| BRCA              | Breast Cancer  |
| CrCl              | Kreatinin-Clearance  |
| dl                | Deziliter  |
| DNA               | Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)   |
| EORTC             | European Organisation for Research and Treatment of Cancer   |
| EQ-5D-5L          | European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level  |
| g                 | Gramm  |
| G-BA              | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| GKV               | Gesetzliche Krankenversicherung  |
| H <sub>2</sub> RA | Histaminrezeptor-2-Antagonist  |
| HER2              | Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2   |
| HR                | Hazard Ratio   |
| HRR               | Homologe Rekombinationsreparatur   |
| ICD-10            | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision<br>(International Statistical Classification Of Diseases And Related Health Problems, 10th revision) |
| ID                | Identität  |
| KI                | Konfidenzintervall   |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

|          |   |
|----------|---|
| mCRPC    | metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom              |
| MDS      | Myelodysplastisches Syndrom   |
| mg       | Milligramm  |
| NHT      | Neuartige Hormontherapie  |
| PARP     | Poly (ADP-ribose)-Polymerase  |
| PARPi    | Poly (ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitor                              |
| P-gp     | P-Glykoprotein  |
| PK       | Pharmakokinetik   |
| PT       | Preferred Terms nach MedDRA   |
| PZN      | Pharmazentralnummer   |
| QLQ-C30  | Quality of Life Questionnaire-Core 30                               |
| QLQ-PR25 | Quality of Life Questionnaire – Prostatakarzinom-spezifisches Modul |
| SOC      | Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA                  |
| UE       | Unerwünschtes Ereignis  |
| UESI     | UE von speziellem Interesse   |
| ULN      | Obere Normgrenze (Upper limit of Normal)                            |
| VAS      | Visuelle Analogskala  |
| zVT      | Zweckmäßige Vergleichstherapie                                      |
| µl       | Mikroliter  |

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

|  |   |
|--|---|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG |
| <b>Anschrift:</b>                              | Friedrichstr. 110<br>10117 Berlin   |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

|  |  |
|--|--|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | Pfizer Europe MA EEIG                              |
| <b>Anschrift:</b>                              | Boulevard de la Plaine 17<br>1050 Brüssel, Belgien |

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

|   |   |
|---|---|
| <b>Wirkstoff:</b>   | Talazoparib   |
| <b>Handelsname:</b>   | Talzenna®   |
| <b>ATC-Code:</b>  | L01XK04   |
| <b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>  | 41832   |
| <b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>  | 15426265, 15426271, 18224384  |
| <b>ICD-10-GM-Code</b>   | ICD-10 C61  |
| <b>Alpha-ID</b>   | I86600; I127421; I21705; I21713; I21711; I21708; I21573; I21706; I21707; I21710; I21709; I21712 |
| ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD: International Classification of Diseases; ID: Identität; PZN: Pharmazentralnummer |   |

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| <b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>  | <b>Datum der Zulassungserteilung</b> | <b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b> |
|--|--------------------------------------|---|
| Talzenna wird in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) angewendet, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. | 05.01.2024                           | A                                       |
| a: Angabe „A“ bis „Z“<br>mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom   |                                      |   |

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| <b>Anwendungsgebiet<br/>(Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>   | <b>Datum der<br/>Zulassungserteilung</b> |
|---|--|
| Talzena wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1) <sup>a</sup> . Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein. | 20.06.2019                               |
| <p>a: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Talzena<sup>®</sup> entnommen werden.<br/>BRCA: Breast Cancer; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor</p>   |  |

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet  |   | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>  |
|---|---|---|
| Kodierung <sup>a</sup>  | Kurzbezeichnung   |   |
| A   | Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist | <p><b>Patienten ohne vorherige Therapie im mCRPC-Stadium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateronacetat (mit Prednison/ Prednisolon) ODER</li> <li>• Docetaxel (mit Prednison/ Prednisolon) ODER</li> <li>• <u>Enzalutamid</u> ODER</li> <li>• Olaparib Monotherapie (BRCA 1/2-Mutation) ODER</li> <li>• Cabazitaxel (mit Prednison/ Prednisolon).</li> </ul> <p><b>Patienten, die im mCRPC-Stadium bereits eine Therapie erhalten haben:</b><br/>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der vorherigen Therapie sowie des Breast Cancer (BRCA)1/2-Mutationsstatus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateronacetat (mit Prednison/ Prednisolon),</li> <li>• Enzalutamid,</li> <li>• Docetaxel (mit Prednison/ Prednisolon),</li> <li>• Olaparib Monotherapie (BRCA 1/2-Mutation) bzw.</li> <li>• Cabazitaxel (mit Prednison/ Prednisolon).</li> </ul> <p>Es wird davon ausgegangen, dass eine konventionelle (chirurgische oder medikamentöse) Androgendeprivationstherapie (ADT) fortgeführt wird.</p> |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom</p> |   |   |

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Am 08. Mai 2023 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2023-B-029) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt, in dessen Rahmen dieser in Bezugnahme auf das in der Beratungsanforderung übermittelte geplante Anwendungsgebiet von Talazoparib zur Behandlung von Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) folgende Aussagen bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) tätigte:

**Patienten ohne vorherige Therapie im mCRPC-Stadium:**

- Abirateronacetat (mit Prednison/ Prednisolon) ODER
- Docetaxel (mit Prednison/ Prednisolon) ODER
- **Enzalutamid** ODER
- Olaparib Monotherapie (BRCA 1/2-Mutation) ODER
- Cabazitaxel (mit Prednison/ Prednisolon).

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

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der vorherigen Therapie sowie des Breast Cancer (BRCA)1/2-Mutationsstatus:

- Abirateronacetat (mit Prednison/ Prednisolon),
- Enzalutamid,
- Docetaxel (mit Prednison/ Prednisolon),
- Olaparib Monotherapie (BRCA 1/2-Mutation) bzw.
- Cabazitaxel (mit Prednison/ Prednisolon).

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

Die Therapieoptionen werden jeweils für die in der jeweiligen Fachinformation benannten Anwendungsgebiete genannt.

Aufgrund einer Einschränkung der Zulassung auf Patienten, für die eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, kommt eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Cabazitaxel nicht mehr als zVT in Frage.

Zusätzlich zu den vom G-BA benannten Therapieoptionen erachtet die PFIZER PHARMA GmbH die Kombinationstherapie aus Olaparib und Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) sowie die Kombination aus Niraparib und Abirateron mit Prednison oder Prednisolon (Patienten mit BRCA 1/2-Mutation) als geeignete zVT für unvorbehandelte sowie vorbehandelte mCRPC-Patienten.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das zugelassene Anwendungsgebiet (AWG) von Talazoparib umfasst sowohl unvorbehandelte als auch vorbehandelte mCRPC-Patienten. Die PFIZER PHARMA GmbH folgt der vom G-BA vergebenen zVT und wählt für die Darstellung des Zusatznutzens bei unvorbehandelten mCRPC-Patienten Enzalutamid als Vergleichstherapie.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid im vorliegenden Anwendungsgebiet wird auf Basis der multizentrischen, randomisierten, verblindeten und placebokontrollierten Phase III-Studie TALAPRO-2 bewertet. Der Zusatznutzen wird aufgrund des vorliegenden Studiendesigns im Folgenden getrennt für Kohorte 1 (All-Comers) sowie für Patienten mit nachgewiesener homologer Rekombinationsreparatur (HRR)-Defizienz (Kohorte 2) abgeleitet. Da Kohorte 1 sowohl Patienten mit HRR-Defizienz als auch Patienten ohne HRR-Defizienz beinhaltet, wird der Zusatznutzen von Patienten ohne HRR-Defizienz zusätzlich auf Basis der Subgruppenausprägung von Patienten ohne HRR-Defizienz (Patienten der Kohorte 1 ohne HRR-Defizienz) dargestellt.

### Mortalität

**Kohorte 1 (All-Comers):** statistisch nicht signifikanter Vorteil der Behandlung mit Talazoparib beim *Gesamtüberleben* (Hazard Ratio [HR] 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,84 [0,67; 1,04],  $p = 0,1074$ ).

**Patienten der Kohorte 1 ohne HRR-Defizienz:** kein Unterschied hinsichtlich des *Gesamtüberlebens* zwischen den Behandlungsgruppen

**Kohorte 2 (HRR-defizient):** statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer Therapie mit Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid gegenüber Placebo in Kombination mit Enzalutamid hinsichtlich des *Gesamtüberlebens* (HR 95 %-KI: 0,67 [0,47; 0,94],  $p = 0,0182$ ). Dies entspricht einer Reduktion des Risikos im gleichen Zeitraum zu versterben um 33 %. Die mediane Überlebenszeit verlängert sich dabei im Vergleich zum Therapiestandard von 30,8 Monate auf 41,9 Monate.

Die Behandlung mit Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid ist damit hinsichtlich des Gesamtüberlebens für Patienten mit HRR-Defizienz einer der bisherigen Therapieoptionen überlegen.

## Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigten sich zahlreiche fazitrelevante Unterschiede zugunsten einer Behandlung mit Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid gegenüber der zVT Placebo in Kombination mit Enzalutamid.

### **Kohorte 1 (All-Comers):**

- *Progressionsfreies Überleben:* HR 95 %-KI: 0,63 [0,51; 0,78],  $p < 0,0001$
- *Objektive Ansprechrage (BICR):* RR 95 %-KI: 1,41 [1,11; 1,79],  $p = 0,0054$
- *Objektive Ansprechrage (prüfendes ärztliches Personal):* RR 95 %-KI: 1,68 [1,32; 2,13],  $p = < 0,0001$
- *EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Verstopfung  $\geq 10$  Punkte:* HR 95 %-KI: 0,73 [0,54; 0,99],  $p = 0,0427$

### **Patienten der Kohorte 1 ohne HRR-Defizienz:**

- *Progressionsfreies Überleben:* HR 95 %-KI: 0,69 [0,54; 0,89],  $p = 0,0035$
- *Objektive Ansprechrage (prüfendes ärztliches Personal):* RR 95 %-KI: 1,55 [1,18; 2,02],  $p = 0,0014$

### **Kohorte 2 (HRR-defizient):**

- *Progressionsfreies Überleben:* HR 95 %-KI: 0,45 [0,33; 0,61],  $p < 0,0001$
- *Objektive Ansprechrage (BICR):* RR 95 %-KI: 1,72 [1,22; 2,43],  $p = 0,0021$
- *Objektive Ansprechrage (prüfendes ärztliches Personal):* RR 95 %-KI: 2,02 [1,45; 2,81],  $p < 0,0001$
- *Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis für die Einzelkomponente Strahlentherapie am Knochen:* HR 95 %-KI: 0,55 [0,33; 0,90],  $p = 0,0170$
- *Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30*
  - *Schmerz:* HR 95 %-KI: 0,53 [0,38; 0,76],  $p = 0,0004$
  - *Dyspnoe:* HR 95 %-KI: 0,56 [0,36; 0,85],  $p = 0,0065$
  - *Verstopfung:* HR 95 %-KI: 0,54 [0,36; 0,82],  $p = 0,0033$
  - *Appetitlosigkeit:* HR 95 %-KI: 0,57 [0,39; 0,83],  $p = 0,0028$
- *Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-PR25*
  - *Symptome des Harntraktes:* HR 95 %-KI: 0,54 [0,32; 0,90],  $p = 0,0173$
  - *Darmsymptomen:* HR 95 %-KI: 0,46 [0,24; 0,88],  $p = 0,0163$

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Für die weiteren genannten patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in den Patientengruppen (All-Comers, Kohorte 1 ohne HRR-Defizienz, HRR-defizient) keine fazitrelevanten Unterschiede:

- *Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (kombinierter Endpunkt und weitere Einzelkomponenten),*
- *Zeit bis zum Opiatgebrauch bei tumorbedingten Schmerzen,*
- *Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des BPI-SF Frage 3  $\geq 2$  Punkte,*
- *Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des BPI-SF Interferenz-Index  $\geq 2$  Punkte,*
- *Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um  $\geq 15$  Punkte und*
- *Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung weiterer im Rahmen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 erhobenen Symptomskalen.*

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität*****Kohorte 1 (All-Comers) und Patienten der Kohorte 1 ohne HRR-Defizienz:***

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben als *Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Funktionsskalen anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25* ergeben sich für die Kohorte 1 (All-Comers) und für Patienten der Kohorte 1 ohne HRR-Defizienz keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

***Kohorte 2 (HRR-defizient):***

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Kohorte 2 (HRR-defizient) folgende fazitrelevante Unterschiede zugunsten einer Behandlung mit Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid gegenüber der zVT Placebo in Kombination mit Enzalutamid:

- *Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Funktionsskalen gemessen anhand des EORTC QLQ-C30*
  - *Körperliche Funktion: HR 95 %-KI: 0,64 [0,46; 0,88], p = 0,0062,*
  - *Emotionale Funktion: HR 95 %-KI: 0,49 [0,33; 0,72], p = 0,0003.*

Für die *Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung weiterer im Rahmen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 erhobenen Funktionsskalen* zeigen sich in den Patientengruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

**Verträglichkeit**

In der Nutzendimension Verträglichkeit ergeben sich in der überwiegenden Zahl der relevanten UESI, häufigen UE nach SOC und PT sowie UE, die zum Tod führten, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die nachfolgend beschriebenen Unterschiede beruhen primär auf hämatologischen UE, die unter der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kombinationstherapie mit Talazoparib und Enzalutamid häufiger beobachtet werden als im Vergleichsarm mit Placebo und Enzalutamid.

**Kohorte 1 (All-Comers):**

- *UE jeglicher Grade*: HR 95 %-KI: 1,34 [1,16; 1,55],  $p < 0,0001$
- *SUE*: HR 95 %-KI: 1,48 [1,16; 1,88],  $p = 0,0013$
- *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*: HR 95 %-KI: 2,16 [1,80; 2,60],  $p < 0,0001$
- *UE, die zum Therapieabbruch von Talazoparib/Placebo und/ oder Enzalutamid führten*: HR 95 %-KI: 1,47 [1,03; 2,10],  $p = 0,0343$
- *UESI jeglicher Grade Venöse embolische und thrombotische Ereignisse*: HR 95 %-KI: 4,96 [1,44; 17,01],  $p = 0,0047$
- *UESI jeglicher Grade Neutropenie/ Verminderte Neutrophilenzahl*: HR 95 %-KI: 5,76 [3,87; 8,58],  $p < 0,0001$
- *Schwere UESI Neutropenie/ Verminderte Neutrophilenzahl*: HR 95 %-KI: 13,29 [5,79; 30,50],  $p < 0,0001$
- *Häufige SUE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*
  - *Gesamt*: HR 95 %-KI: 29,01 [7,09; 118,78],  $p < 0,0001$
  - *PT Anämie*: HR 95 %-KI: 57,15 [7,91; 412,70],  $p < 0,0001$
- *Häufige SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*
  - *Gesamt*: HR 95 %-KI: 2,00 [1,07; 3,75],  $p = 0,0274$
- *Häufige schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*
  - *Gesamt*: HR 95 %-KI: 13,28 [8,19; 21,53],  $p < 0,0001$
  - *PT Anämie*: HR 95 %-KI: 13,91 [8,47; 22,85],  $p < 0,0001$
- *Häufige schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) SOC Untersuchungen*
  - *Gesamt*: HR 95 %-KI: 4,37 [2,93; 6,51],  $p < 0,0001$
  - *PT Lymphozytenzahl*: HR 95 %-KI: 5,22 [1,80; 15,09],  $p = 0,0007$
  - *PT Neutrophilenzahl*: HR 95 %-KI: 13,29 [5,79; 30,50],  $p < 0,0001$
  - *PT Thrombozytenzahl*: HR 95 %-KI: 6,93 [2,44; 19,73],  $p < 0,0001$

**Patienten der Kohorte 1 ohne HRR-Defizienz:**

- *UE jeglicher Grade*: HR 95 %-KI: 1,43 [1,21; 1,67],  $p < 0,001$
- *SUE*: HR 95 %-KI: 1,53 [1,17; 1,99],  $p = 0,0017$
- *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*: HR 95 %-KI: 2,41 [1,96; 2,96],  $p < 0,0001$

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- *UE, die zum Therapieabbruch von Talazoparib/Placebo und/ oder Enzalutamid führten*: HR 95 %-KI: 1,78 [1,20; 2,64], p = 0,0037
- *UESI jeglicher Grade Venöse embolische und thrombotische Ereignisse*: HR 95 %-KI: 4,50 [1,29; 15,55], p = 0,0095
- *UESI jeglicher Grade Neutropenie/ Verminderte Neutrophilenzahl*: HR 95 %-KI: 6,65 [4,18; 10,57], p < 0,0001
- *Schwere UESI Neutropenie/ Verminderte Neutrophilenzahl*: HR 95 %-KI: 14,93 [5,42; 41,15], p < 0,0001
- *Häufige SUE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*
  - *Gesamt*: HR 95 %-KI: 49,24 [6,80; 356,34], p = 0,0001
  - *PT Anämie*: HR 95 %-KI: 48,21 [6,66; 349,13], p = 0,0001
- *Häufige SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*
  - *Gesamt*: HR 95 %-KI: 2,26 [1,09; 4,71], p = 0,0251
- *Häufige schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*
  - *Gesamt*: HR 95 %-KI: 17,00 [9,45; 30,58], p < 0,0001
  - *PT Anämie*: HR 95 %-KI: 16,76 [9,31; 30,15], p < 0,0001
- *Häufige schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) SOC Untersuchungen*
  - *Gesamt*: HR 95 %-KI: 4,79 [3,01; 7,60], p < 0,0001
  - *PT Lymphozytenzahl*: HR 95 %-KI: 5,65 [1,66; 19,17], p = 0,0017
  - *PT Neutrophilenzahl*: HR 95 %-KI: 14,93 [5,42; 41,15], p < 0,0001
  - *PT Thrombozytenzahl*: HR 95 %-KI: 6,38 [2,23; 18,29], p < 0,0001

**Kohorte 2 (HRR-defizient):**

- *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*: HR 95 %-KI: 1,98 [1,50; 2,60], p < 0,0001
- *Häufige SUE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*
  - *Gesamt*: HR 95 %-KI: 5,74 [1,70; 19,41], p = 0,0015
  - *PT Anämie*: HR 95 %-KI: 8,66 [2,02; 37,21], p = 0,0005
- *UESI jeglicher Grade Neutropenie/ Verminderte Neutrophilenzahl*: HR 95 %-KI: 5,58 [3,08; 10,13], p < 0,0001
- *Schwere UESI Neutropenie/ Verminderte Neutrophilenzahl*: HR 95 %-KI: 19,23 [4,64; 79,74], p < 0,0001
- *Häufige schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Gesamt: HR 95 %-KI: 9,33 [4,84; 17,99], p < 0,0001
- PT Anämie: HR 95 %-KI: 10,27 [5,16; 20,44], p < 0,0001
- Häufige schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) SOC Untersuchungen
  - Gesamt: HR 95 %-KI: 3,22 [1,87; 5,56], p < 0,0001
  - PT Neutrophilenzahl: HR 95 %-KI: 18,83 [4,54; 78,16], p < 0,0001
  - PT Thrombozytenzahl: HR 95 %-KI: 13,35 [1,75; 101,63], p = 0,0011

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet  |   | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup> |
|---|---|---|
| Kodierung <sup>a</sup>  | Kurzbezeichnung   |   |
| A   | Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist | ja  |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung<br>b: Angabe „ja“ oder „nein“<br>mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom |   |   |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für die **Kohorte 1 (All-Comers)** zeigt die Behandlung mit Talazoparib eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie deutliche Vorteile in der objektiven Ansprechrate. Des Weiteren zeigt sich eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in der Symptomskala Verstopfung anhand des EORTC QLQ-C30. Diesen Vorteilen stehen dabei keinerlei statistisch signifikante Nachteile in den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber.

Bei **Patienten der Kohorte 1 ohne HRR-Defizienz** führt die Therapie mit Talazoparib ebenso zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie einem Vorteil in der objektiven Ansprechrare.

Für die **Kohorte 2 (HRR-defizient)** ergibt sich unter Behandlung mit Talazoparib eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben. Die Behandlung mit Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid führt zu einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 33 % und einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 30,8 Monate auf 41,9 Monate gegenüber einer Behandlung nur mit Enzalutamid, einem aktuellen Therapiestandard. Neben dem ausgeprägten Vorteil im Gesamtüberleben zeigt sich durch Therapie mit Talazoparib zudem eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie deutliche Vorteile in der objektiven Ansprechrare. Hinsichtlich der vom Patienten berichteten Symptomatik zeigen sich Vorteile in der Verlängerung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in den Symptomskalen Schmerz, Dyspnoe, Appetitlosigkeit und Verstopfung anhand des EORTC QLQ-C30 sowie der Prostatakarzinom-spezifischen Symptomatik bezüglich der Symptome des Harntraktes sowie Darmsymptomen anhand des EORTC QLQ-PR25. Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert sich im Vergleich zum Therapiestandard signifikant. So zeigen sich unter Therapie mit Talazoparib signifikante Vorteile bezüglich des Auftretens einer dauerhaften Verschlechterung in den Funktionsskalen zur körperlichen und emotionalen Funktion. Für die Patienten bedeutet dies eine spürbare, schnelle und andauernde Linderung der Erkrankung durch eine bedeutsame Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität bei statistisch signifikant verlängertem Gesamtüberleben. Diesen Vorteilen stehen dabei keinerlei statistisch signifikante Nachteile in den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber.

Den oben genannten Vorteilen steht für die 3 Patientengruppen ein Behandlungsunterschied zuungunsten einer Therapie mit Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid in der Nutzendimension Verträglichkeit gegenüber. Dies ist weitestgehend erwartbar, da eine Kombinationstherapie mit einer Monotherapie verglichen wird. Zudem ist in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen, dass UE unter Therapie mit Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid insgesamt zwar häufiger auftreten als unter der zVT, diese jedoch keinen maßgeblichen Einfluss auf das Krankheitserleben im Rahmen der patientenberichteten Symptomatik und der Lebensqualität haben. Talazoparib wird bereits seit 2019 im Anwendungsgebiet Brustkrebs als Monotherapie eingesetzt. Seither wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Die große Mehrheit der therapieassoziierten, hämatologischen UE ist durch Therapieunterbrechung, Dosisreduktion und standardmäßig angewendete unterstützende Maßnahmen gut behandelbar. Hinsichtlich der Gewichtung der UE im Kontext der anderen Nutzendimensionen, kann daher ein eher geringer Einfluss auf die zusammenfassende Bewertung des therapielevanten Nutzens von Talazoparib zugrunde gelegt werden.

In der Gesamtabwägung ergibt sich für die Therapie mit Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Patienten mit mCRPC der **Kohorte 1 (All-Comers)**

sowie für **Patienten der Kohorte 1 ohne HRR-Defizienz** gegenüber der vom G-BA benannten zVT eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Dies entspricht gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) § 5 Absatz 7 einem **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Für erwachsene Patienten mit mCRPC der **Kohorte 2 (HRR-defizient)** zeigt sich für die Therapie mit Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid gegenüber der vom G-BA benannten zVT in der Gesamtabwägung eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Dies entspricht gemäß AM-NutzenV §5 Absatz 7 einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Das Prostatakarzinom ist eine von der Prostata ausgehende bösartige Tumorerkrankung und in Deutschland mit 24,6 % die häufigste Krebserkrankung sowie die zweithäufigste Todesursache durch Krebs bei Männern. Im Jahr 2018 erkrankten in Deutschland rund 65.200 Männer an einem Prostatakarzinom und 14.963 verstarben an der Erkrankung. Das Prostatakarzinom wird am häufigsten in den frühen Krankheitsstadien I (35 %) und II (30 %) erkannt und schreitet in der Regel nur langsam fort. Symptome treten meist erst in späten Stadien der Erkrankung auf, bedingt sowohl durch eine Größenzunahme des Tumors als durch die Bildung von Metastasen in Knochen oder Lymphknoten. Die Prognose des Prostatakarzinoms ist in den Stadien I, II und III, deren 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 100 % liegt, noch sehr gut. Im metastasierten Stadium (IV) jedoch sinkt diese auf nur 57 %. In einer retrospektiven Studie aus den USA konnte gezeigt werden, dass fast 60 % der Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnose versterben. Insgesamt verstarben 80 % der Patienten, die von einem metastasierten Prostatakarzinom betroffen waren, an ihrer Erkrankung. Knochenmetastasen in der Wirbelsäule, den Rippen- sowie Beckenknochen sind in diesem Stadium am häufigsten. Das Vorliegen von Knochenmetastasen führt oft zu Schmerzen, Hyperkalzämie, pathologischen Frakturen sowie Rückenmarkskompression bei Wirbelkörperfrakturen. Zudem können viszerale Metastasen in der Leber und Lunge auftreten.

Die Patienten im AWG von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid befinden sich im Stadium IV, dem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Charakteristisch weisen die Patienten in diesem Stadium sowohl eine Kastrationsresistenz als auch Fernmetastasen auf. Ziele der Behandlung der mCRPC-Patienten ist die Lebenszeitverlängerung, die Verbesserung sowie der Erhalt der Lebensqualität sowie die Symptomlinderung.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die Behandlung von Patienten mit mCRPC stellt eine große Herausforderung mit entsprechend hohem medizinischem Bedarf dar. Ziele einer effektiven Behandlung im metastasierten und kastrationsresistenten Stadium umfassen die Lebensdauer zu verlängern, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen, die Symptome zu lindern sowie die Lebensqualität zu erhalten und zu verbessern.

Insgesamt hat sich die Behandlungssituation von mCRPC-Patienten mit Einführung neuer systemischer Therapien, wie neuartiger Hormontherapie (NHT), verbessert, da sie zu einer längeren Lebenserwartung beitragen und die Verschlechterung der Lebensqualität verzögern können.

Trotz der Verbesserungen, die sich durch die Behandlung mit NHT gezeigt haben, erfahren 30 % bis 40 % der mCRPC-Patienten keinen Nutzen von einer solchen Erstlinientherapie. Zudem entwickeln die meisten Patienten Resistenzen gegen diese Wirkstoffe, wodurch der Krebs weiter fortschreiten kann. Des Weiteren kommen NHT vermehrt in früheren Stadien zum Einsatz. Dies führt nach Fortschreiten der Erkrankung zu einem erhöhten Bedarf an Behandlungsalternativen, die über die Hemmung des Androgenrezeptor (AR)-Signalwegs hinauswirken.

Patienten, die eine Chemotherapie ablehnen oder für die diese klinisch nicht indiziert ist, erhalten oftmals eine Sequenztherapie aus NHT gefolgt von einer NHT mit einem anderen Wirkstoff (z. B. Abirateron gefolgt von Enzalutamid). Es gibt Hinweise, dass zuerst die Behandlung mit Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) und anschließend ein Wechsel auf Enzalutamid vorteilhaft sein kann.

Die Kombination aus dem Poly (ADP-Ribose)-Polymerasen-Inhibitor (PARPi) Talazoparib mit der etablierten NHT Enzalutamid stellt eine hochwirksame Therapiealternative mit einem bekannten und handhabbaren Nebenwirkungsprofil dar. Insbesondere hervorzuheben ist der Überlebensvorteil für mCRPC-Patienten mit einer HRR-Defizienz, die diese Kombinationstherapie erhalten. Durch diese Kombination wird der bereits etablierten NHT ein neuer Wirkmechanismus hinzugefügt, was zu einer Intensivierung der Behandlung im Vergleich zur alleinigen Anwendung einer NHT führt und wesentlich zur Deckung der Versorgungslücke in der genannten Indikation beitragen kann.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet       |   | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|------------------------|---|--|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung   |  |
| A                      | Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert | 5.081 bis 9.013                                |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung  
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet       |   | Jahrestherapiekosten pro Patient<br>in Euro |
|------------------------|---|---|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung   |   |
| A                      | Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist | 84.256,02 € - 85.203,28 € <sup>b</sup>      |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung  
b: Summe aus den Jahrestherapiekosten von Talazoparib, Enzalutamid und ADT  
ADT: Androgendeprivationstherapie; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet   |  | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|--|---|--|--|
| Kodierung <sup>a</sup>   | Kurzbezeichnung  |   |  |  |
| A  | Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, mit einer Kombination aus Talazoparib und Enzalutamid | Enzalutamid + ADT   | Erwachsene Patienten mit einem mCRPC         | 41.970,77 € - 42.918,03 €                |
|  |  | Abirateron + Predniso(lo)n + ADT                          | Erwachsene Patienten mit einem mCRPC         | 2.900,54 € - 3.859,30 €                  |
|  |  | Olaparib + Abirateron + Predniso(lo)n + ADT               | Erwachsene Patienten mit einem mCRPC         | 63.746,10 € - 64.702,19 €                |
|  |  | Olaparib + ADT  | Erwachsene Patienten mit einem mCRPC         | 62.089,44 € – 63.036,70 €                |
|  |  | Niraparib + Abirateron + Predniso(lo)n + ADT              | Erwachsene Patienten mit einem mCRPC         | 82.438,86 € - 83.397,62 €                |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung<br>ADT: Androgendeprivationstherapie; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom |  |   |  |  |

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

|  | <b>Unterbrechung der Behandlung mit Talzenna bis zum Erreichen folgender Werte</b> | <b>Wiederaufnahme der Behandlung mit Talzenna</b>  |
|--|--|--|
| 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)\*

|                         | <b>Dosisstufe</b>      |
|-------------------------|------------------------|
| 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 (≤ Grad 1) erholt haben.

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

### ***Myelodysplastisches Syndrom/ akute myeloische Leukämie***

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) nicht empfohlen, da Pharmakokinetik und Sicherheit in dieser Patientengruppe nicht ermittelt wurden.

***Niereninsuffizienz***

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

***Ältere Patienten***

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  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 ( $C_{\text{trough}}$ ) erreicht wie bei Talazoparib 1 mg pro Tag. Wenn Talzenna in Kombination mit Enzalutamid verabreicht wird, beträgt die Anfangsdosis von Talzenna 0,5 mg. Die Wechselwirkung anderer Dosen als 160 mg Enzalutamid auf Talazoparib wurde nicht quantifiziert.

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

***Wirkung anderer P-gp-Inhibitoren***

Die gleichzeitige Anwendung starker P-gp-Inhibitoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Amiodaron, Carvedilol, Clarithromycin, Cobicistat, Darunavir, Dronedaron, Erythromycin,

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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 (H<sub>2</sub>RA) 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.