

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
(mehrsseitige 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 Prüffärztin bzw. des Prüfarztes 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.