

Antrag auf Kostenübernahme einer Off-Label-Therapie gemäß § 35c SGB V

Zusatz von Talazoparib (Talzenna®) zu Enzalutamid (Xtandi®) und Androgendeprivationstherapie (ADT) beim metastasierten hormonsensitiven (kastrationssensitiven) Prostatakarzinom mit nachgewiesener Alteration in einem Gen der homologen Rekombinationsreparatur (HRR).

Grundlage des Antrags ist die im *New England Journal of Medicine* am 30. Mai 2026 publizierte randomisierte Phase-3-Studie TALAPRO-3, die einen signifikanten Vorteil der Kombination beim radiologisch-progressionsfreien Überleben belegt.

Patient: [Name, Geburtsdatum]

Versichertennummer: []

Krankenkasse: []

Diagnose: Metastasiertes hormonsensitives (kastrationssensitives) Prostatakarzinom (mHSPC/mCSPC) mit nachgewiesener HRR-Genalteration (z. B. BRCA1/2, ATM, CDK12, CHEK2 o. a.)

Molekulargenetischer Befund: [Gen / Variante, Untersuchungsmethode, Datum]

Therapieziel: Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und Verzögerung der Krankheitsprogression im metastasierten Stadium

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit beantragen wir gemäß § 35c SGB V die Kostenübernahme einer Off-Label-Therapie mit Talazoparib (Talzenna®) in Kombination mit Enzalutamid (Xtandi®) und einer Androgendeprivationstherapie (ADT, GnRH-Analagon) bei oben genanntem Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom und nachgewiesener HRR-Genalteration.

1. Erkrankung

Beim Patienten liegt ein metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom mit einer Alteration in einem Gen der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) vor. Es handelt sich um eine schwerwiegende, fortgeschrittene und lebensbedrohliche Erkrankung. HRR-Genalterationen finden sich bei rund 29 % der Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom und sind unabhängig von Tumorlast und Therapieregime mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert.

Die Standardtherapie besteht aus:

- Androgendeprivationstherapie (ADT)
- in Kombination mit einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (z. B. Enzalutamid), ggf. mit Docetaxel

Für Patienten mit HRR-Genalteration im hormonsensitiven Stadium besteht trotz dieser Standardtherapie ein erhöhtes Progressions- und Sterberisiko; eine zugelassene zielgerichtete Intensivierung mit einem PARP-Inhibitor steht in diesem Stadium nicht zur Verfügung.

2. Voraussetzungen des Off-Label-Use nach BSG-Rechtsprechung

Die Voraussetzungen für eine Kostenübernahme im Off-Label-Use sind erfüllt.

2.1 Schwerwiegende Erkrankung

Das metastasierte Prostatakarzinom ist eine lebensbedrohliche Erkrankung mit hoher Mortalität. HRR-alterierte Tumoren weisen eine besonders ungünstige Prognose auf.

2.2 Fehlen einer zugelassenen Therapiealternative

Talazoparib (Talzenna®) ist in Deutschland bzw. der EU in Kombination mit Enzalutamid bislang nur zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) mit HRR-Genmutation zugelassen. Für das frühere, hormonsensitive (kastrationssensitive) Krankheitsstadium besteht keine Zulassung. Eine zugelassene zielgerichtete Kombinationstherapie mit einem PARP-Inhibitor steht in der vorliegenden Behandlungssituation (mHSPC mit HRR-Alteration) nicht zur Verfügung.

2.3 Begründete Aussicht auf Behandlungserfolg

Für die Kombination aus Talazoparib, Enzalutamid und ADT besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit eines therapeutischen Nutzens, gestützt durch eine aktuelle randomisierte Phase-3-Studie höchster Evidenzstufe.

In der TALAPRO-3-Studie – einer internationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie mit 599 Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom und HRR-Genalteration – wurde Talazoparib plus Enzalutamid mit Placebo plus Enzalutamid (jeweils zusätzlich zu ADT) verglichen.

Die Ergebnisse wurden am 30. Mai 2026 im NEJM publiziert (Agarwal N, Matsubara N, Azad AA, et al.; TALAPRO-3 Investigators. PARP and Androgen-Signaling Inhibition plus ADT in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2026 May 30. doi: 10.1056/NEJMoa2604126; ClinicalTrials.gov NCT04821622).

Bei einer medianen Nachbeobachtung von rund 37,6 Monaten zeigte die Kombinationstherapie gegenüber Placebo plus Enzalutamid:

- ein signifikant verbessertes radiologisch-progressionsfreies Überleben (3-Jahres-Rate 77 % vs. 56 %; Hazard Ratio 0,48; 95 %-KI 0,36–0,65; $p < 0,001$)
- einen besonders ausgeprägten Vorteil bei BRCA-mutierten Tumoren (3-Jahres-rPFS 77 % vs. 49 %; HR 0,37) sowie einen Vorteil auch bei non-BRCA-HRR-Alterationen (76 % vs. 60 %; HR 0,57)
- eine längere Zeit bis zur bestätigten PSA-Progression (3-Jahres-Rate 78 % vs. 63 %; HR 0,51)
- eine längere Zeit bis zur Einleitung einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie (HR 0,51)
- einen frühen, noch nicht signifikanten Trend zugunsten des Gesamtüberlebens (3-Jahres-Rate 78 % vs. 72 %; HR 0,77; 95 %-KI 0,56–1,04; Interimsanalyse)

Schwere (Grad ≥ 3) Nebenwirkungen traten in der Talazoparib-Gruppe häufiger auf (81 % vs. 44 %), im Wesentlichen hämatologisch (v. a. Anämie Grad ≥ 3 bei 51 %); die Toxizität war durch Dosisanpassung, Monitoring und supportive Maßnahmen (u. a. Transfusionen) beherrschbar.

Fazit: Der Zusatz von Talazoparib zu Enzalutamid und ADT verbessert das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem, HRR-alteriertem Prostatakarzinom signifikant. Damit besteht eine hinreichend begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg.

3. Rationale der beantragten Therapie

Talazoparib ist ein potenter PARP-Inhibitor (Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase). In Tumorzellen mit defekter homologer Rekombinationsreparatur (HRR-Genalteration) führt die PARP-Hemmung über das Prinzip der synthetischen Letalität zu nicht reparierbaren DNA-Schäden und Zelltod.

Enzalutamid ist ein Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor mit etablierter Wirksamkeit beim hormonsensitiven und kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Die ADT senkt den systemischen Testosteronspiegel.

Die Kombination ermöglicht:

- zielgerichtete Ausnutzung des HRR-Defekts (synthetische Letalität durch PARP-Hemmung)
- gleichzeitige Hemmung des Androgenrezeptor-Signalwegs
- einen postulierten synergistischen Effekt beider Wirkprinzipien

Diese duale Wirkweise führt zu einer deutlichen Verzögerung der Krankheitsprogression.

4. Geplantes Therapieschema

Geplant ist ein Schema analog zum TALAPRO-3-Studienprotokoll:

- Talazoparib: 0,5 mg p.o. einmal täglich (0,35 mg bei moderater Niereninsuffizienz)
- Enzalutamid: 160 mg p.o. einmal täglich
- Androgendeprivationstherapie (GnRH-Analogen): kontinuierlich, sofern keine bilaterale Orchiektomie erfolgt ist

Fortführung der Therapie bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Patientenwunsch. Engmaschiges Blutbildmonitoring (insbesondere Hämoglobin) mit Dosisanpassung gemäß Fachinformation.

5. Nutzen-Risiko-Abwägung

Das Sicherheitsprofil von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid ist aus der Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms gut charakterisiert. Im Vordergrund stehen hämatologische Nebenwirkungen, insbesondere eine Anämie, die in der Regel früh auftritt und durch Dosisreduktion, Therapieunterbrechung und supportive Maßnahmen (Transfusionen) beherrschbar ist.

Im vorliegenden Fall überwiegt der Nutzen einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens die Risiken, da bei HRR-alteriertem metastasiertem Prostatakarzinom ein hohes Progressions- und Sterberisiko besteht und keine zugelassene zielgerichtete Alternative in diesem Stadium zur Verfügung steht. Eine sorgfältige Patientenauswahl und ein engmaschiges Monitoring sind vorgesehen.

6. Zusammenfassung

Die Voraussetzungen für einen Off-Label-Use gemäß § 35c SGB V sind erfüllt:

- schwerwiegende, lebensbedrohliche Erkrankung (metastasiertes Prostatakarzinom mit HRR-Alteration)
- keine zugelassene zielgerichtete Therapiealternative im hormonsensitiven Stadium
- begründete Aussicht auf Behandlungserfolg durch aktuelle klinische Evidenz höchster Stufe (TALAPRO-3, Phase-3-RCT)

Daher bitten wir um zeitnahe Genehmigung der beantragten Therapie, um die Krankheitsprogression bestmöglich zu verzögern.

Für Rückfragen stehen wir jederzeit zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

[Name des Arztes]

[Facharzt für Urologie / Hämatologie und Onkologie]

[Institution]