

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089- 0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

22. September 2020

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

Talazoparib

veröffentlicht am 1. September 2020

Vorgangsnummer 2020-06-01-D-545

IQWiG Bericht Nr. 962

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Talazoparib (Talzenna®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Talazoparib (Talzenna®) ist das zweite Verfahren zu einem PARP-Inhibitor in der Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms. Die Zulassung ist beschränkt auf Patienten* mit HER2 negativem, Keimbahn-*BRCA(gBRCA)*-mutiertem Mammakarzinom nach Vortherapie mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan in der (neo-)adjuvanten oder metastasierten Situation. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Die etwas unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
-	Capecitabin, oder Eribulin oder Vinorelbin oder Anthrazyklin-haltige Therapie oder Taxan-haltige Therapie	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht weitgehend den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Die zunehmend häufig eingesetzten Platinderivate sind eine chemotherapeutische Alternative, formal jedoch in dieser Indikation nicht zugelassen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Talazoparib vs Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes (Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin) beim *gBRCA*-mutierten, fortgeschritten/metastasierten Mammakarzinom nach Chemotherapie mit Anthrazyklin und Taxanen ist EMB-RACA.
- Talazoparib führt zu einer Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Steigerung der Lebensqualität. Die Überlebenszeit wurde nicht verlängert.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Olaparib den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Wir begrüßen, dass Talazoparib nach der EU-Zulassung im Juni 2019 jetzt auch auf dem deutschen Markt eingeführt wurde. Hiermit steht ein weiterer PARP-Inhibitor in einer molekularbiologisch definierten Subgruppe des metastasierten Mammakarzinoms zur Verfügung.

* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

2. Einleitung

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktales Karzinom. In Deutschland liegt die Zahl der Neuerkrankungen bei etwa 70.000/Jahr. Das

Mammakarzinom macht ein Drittel aller Krebserkrankungen bei Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 65 Jahren aus [1]. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms [2, 3, 4]

Die Heilungsraten und die Überlebenszeit haben sich durch Fortschritte in der Therapie in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Die krebspezifische 5-Jahresüberlebensrate liegt in Deutschland bei 79% [1], in der Schweiz bei 82%, und ist in Österreich für zwischen 2004 und 2008 neuerkrankte Frauen mit 84,7% berechnet [2].

3. Stand des Wissens

Das Mammakarzinom ist eine biologische heterogene Erkrankung. Eine distinkte Gruppe sind Patienten mit einer Mutation in den *BRCA1*- oder *BRCA2*-Genen. *BRCA1/2* haben eine zentrale Funktion in der Reparatur von Defekten der homologen DNA-Rekombination. Ein Funktionsverlust von *BRCA1/2* aufgrund von Mutationen führt zu genomischer Instabilität.

Bei 25-30% der Frauen mit hereditärer Brustkrebsbelastung werden Keimbahnmutationen in den *BRCA1*- oder *2*-Genen nachgewiesen. Für diese Risikopersonen wurde in Deutschland ein eigenes Früherkennungsprogramm über die gesetzlichen Krankenkassen, und ein Register über das Deutsche Konsortium für hereditären Brust- und Eierstockkrebs etabliert.

Inzwischen wurde auch deutlich, dass das Mammakarzinom bei *gBRCA*-Mutationsträgerinnen eine biologisch distinkte Entität ist [5]. Histologisch werden über 80% der Mammakarzinome bei diesen Patienten als invasiv duktal klassifiziert, mit einem relativ höheren Anteil von G2- und G3 Tumoren [6]. 75-80% der Karzinome bei *BRCA1*- und 25-30% der Karzinome bei *BRCA2*-Mutationsträgerinnen sind HR-negativ. HER-2-Überexpression wird nur bei etwa 10% der invasiven Karzinome diagnostiziert. Damit ergibt sich bei den *BRCA1*-Mutationsträgerinnen eine Rate von etwa 70% triple negativer Karzinome, bei *BRCA2*-Mutationsträgerinnen von 15-20%. Der Anteil der als medulläre Karzinome klassifizierten Tumore ist bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen mit etwa 9% deutlich erhöht, während invasive lobuläre und tubuläre Karzinome häufiger bei *BRCA2*-Mutationsträgerinnen auftreten.

2005 wurde erstmals *in vitro* an *BRCA*-mutierten Zellen gezeigt, dass ein Inhibitor der Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP) durch Zytostatika induzierte DNS-Schäden reparieren kann [7, 8]. Olaparib war der erste zugelassene PARP-Inhibitor in der Onkologie, allerdings nicht beim Mamma- sondern beim Ovarialkarzinom.

Daten aus Phase 3-Studien zur Wirksamkeit von PARPi beim fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: PARPi beim fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ HR ⁴	ÜL ⁵ HR ⁴
OlympiAD [9, 10]	<i>gBRCA</i> mut ⁶ nach Taxanen und Anthrazyk- linen	Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin	Olaparib	302	22 vs 58 p < 0,0001	4,2 vs 7,0 ⁷ 0,58 ⁶ p < 0,001	19,6 vs 19,3 0,90 n. s. ⁹
EMBRACA [11, 12] Dossier	<i>gBRCA</i> mut ⁶ ≤ 3 Vortherapien	Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Vinorelbin	Olaparib	431	27,2 vs 62,6 p < 0,001	5,6 vs 8,6 ⁷ 0,54 ⁶ p < 0,001	19,8 vs 19,6 0,861 n. s. ⁹

BROCADE3 [13]	gBRCAmut ⁶ ≤ 2 Vortherapien	Carboplatin + Paclitaxel	Carboplatin + Paclitaxel + Veliparib	513	28,8 vs 59,9	12,6 vs 14,5 0,71 ⁶ p = 0,0016	n. s. ⁹
------------------	---	-----------------------------	--	-----	--------------	---	--------------------

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant;

Die Daten für Talazoparib führten im Oktober 2018 zur Zulassung durch die FDA, im Juni 2019 zur Zulassung für die EU.

4. Dossier und Bewertung von Talazoparib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgen den Zulassungsbestimmungen und weitgehend den Empfehlungen der Fachgesellschaften [2-5]. Gemcitabin wurde in EMBRACA ebenfalls verwendet, ist aber in Deutschland für die Monotherapie beim metastasierten Mammakarzinom nicht zugelassen.

Über die ZVT (Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin) hinaus werden aktuell beim BRCA-mutierten Mammakarzinom zunehmend Platinderivate eingesetzt.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie EMBRACA zum Vergleich von Talazoparib vs Chemotherapie. Die Verteilung der als Chemotherapie zugelassenen Zytostatika ist:

- Capecitabin 55 Patienten
- Eribulin 50
- Gemcitabin 12
- Vinorelbin 9

Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten von Talazoparib. Männer waren ebenfalls in der Studie zugelassen. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [11, 12].

Datenschnitt war der 30. 9. 2019 mit der finalen OS-Analyse.

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Der finale Datenschnitt zeigt keine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Allerdings sind die Langzeitüberlebensraten nach 4 Jahren deutlich besser im Talazoparib- als im Kontrollarm.

Eine ausführliche Darstellung der Postprogressionstherapie ist in den vorliegenden Unterlagen nicht enthalten.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Talazoparib führt zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,54 und einem Median von 3 Monaten.

Die Ansprechraten waren im Talazoparib-Arm mehr als doppelt so hoch als im Kontroll-Arm.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in EMBRACA mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-B23 erhoben. Hier zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten des Talazoparib-Arms beim allgemeinen Gesundheitszustand, bei der Zeit bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes, status, bei den Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion, sowie bei der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 war in den beiden Studienarmen gleich: **25,5** vs **25,4%**. Nebenwirkungen, die häufiger als im Kontroll-Arm auftraten, waren Anämie (52,8%) und Thrombozytopenie (34,6%). Febrile Neutropenien traten im Talazoparib-Arm nicht vermehrt auf.

Die Rate von Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, war unter Talazoparib niedriger als im Kontroll-Arm mit **5,9** vs **8,7%** [11].

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die patientenrelevanten Endpunkte werden weitgehend aufgenommen.

Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Olaparib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [14, 15].

ESMO-MCBS v1.1 Talazoparib Mammakarzinom 4

6. Ausmaß des Zusatznutzens

PARP-Inhibitoren gehören zu den Hoffnungsträgern der zielgerichteten Therapie. Das Konzept einer Hemmung der intrazellulären Reparatur von Chemotherapie-induzierten DNS-Schäden ist klinisch relevant und vielfältig anwendbar. Die hohen Erwartungen werden zunehmend erfüllt.

In der Indikation des fortgeschrittenen oder metastasierten, HER2 negativen, BRCA mutierten Mammakarzinoms nach Vortherapie mit einem Anthrazyklin und einem Taxan sind jetzt mit Olaparib

und Talazoparib zwei PARP-Inhibitoren zugelassen. Olaparib wurde bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung diskutiert.

Talazoparib führt gegenüber Chemotherapie zur Steigerung der Remissionsraten, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, zur Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie und zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität.

Offen ist die Frage, welcher der beiden verfügbaren PARP-Inhibitoren eingesetzt/empfohlen werden sollte. Mangels Head-to-Head-Studien können nur indirekte Vergleiche gezogen werden. Beide PARP-Inhibitoren haben eine vergleichbare Wirksamkeit. Beide PARP-Inhibitoren führen nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Das Nebenwirkungsspektrum ist etwas unterschiedlich. Bei beiden PARP-Inhibitoren steht die Hämatotoxizität im Vordergrund, bei Talazoparib etwas stärker die Anämie, bei Olaparib die Neutropenie.

In der Patientenversorgung ergibt sich eine weitere Diversifikation der Therapieoptionen.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 2015. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_20_Chemotherapie_mit_oder_ohne_zielgerichtete_Substanzen_beim_metastasierten_Mammakarzinom.pdf
3. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html>
4. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
5. Cardoso F, Senkus E, Costa A et al.: 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Ann Oncol 29:1634–1657, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy192](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192)
6. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL et al.: Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 31:134-147, 2012. DOI: [10.1158/1055-9965](https://doi.org/10.1158/1055-9965)
7. Bryant HE et al.: Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. Nature 434(7035): 913-917, 2005. DOI:
8. Farmer H et al.: Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature 434(7035): 917-921, 2005. DOI:
9. Robson M, Im SA, Senkus E et al.: Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA mutation. N Engl J Med 377:523-533, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1706450](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450)
10. Robson ME, Tung N, Conte P et al.: OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Ann Oncol 30:558-566, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz012](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012)
11. Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al.: Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 379:753-763, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1802905](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905)

12. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA et al.: Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. Ann Oncol Aug 20, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.08.2098](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2098)
13. Dieras V, Han HS, Kaufman B et al.: Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol Aug 27, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30447-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30447-2)
14. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
15. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Prof. Dr. Annalen Bleckmann (Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ), Netzwerkpartner Münster, Medizinische Klinik A, Universitätsklinikum Münster), Prof. Dr. Diana Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Hans Tesch (Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt), Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) und Prof. Dr. Nathan I. Cherny (Shaare Zedek Medical Center, Department of Medical Oncology, Jerusalem, Israel) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maike de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand