

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 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 gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.05.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Talazoparib als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-(BRCA)1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein Humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Patientinnen und Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und / oder einem Taxan im neoadjuvanten, adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, diese Behandlungen waren für sie nicht geeignet. Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom sollten außerdem bereits eine endokrinbasierte Therapie erhalten haben, oder diese Therapie sollte für die Patientinnen und Patienten nicht geeignet sein.

Gemäß der Festsetzung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Talazoparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen <sup>b, c, d</sup>	<b>Capecitabin</b> oder <b>Eribulin</b> oder <b>Vinorelbin</b> oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie <sup>e</sup>
<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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Die Patientinnen und Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und / oder einem Taxan im neoadjuvanten, adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, diese Behandlungen waren für sie nicht geeignet.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom sollten außerdem bereits eine endokrinbasierte Therapie erhalten haben, oder diese Therapie sollte für die Patientinnen und Patienten nicht geeignet sein.</p> <p>d. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>e. Der G-BA definiert eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie nur für solche Patientinnen und Patienten als Therapieoption, die noch keine anthrazyklin- und taxanhaltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie infrage kommt.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der G-BA hat Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder gegebenenfalls eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU weicht insofern von der Festlegung des G-BA ab, als dass er eine patientenindividuell vom Arzt gewählte Monotherapie mit Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt und dabei eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufführt. Die fehlende Berücksichtigung der anthrazyklin- oder taxanhaltigen Therapieoptionen durch den pU hat für die vorliegende Bewertung keine Konsequenz, da der pU angibt, eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Selektion relevanter Studien zu berücksichtigen und die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine zusätzliche relevante Studie mit Talazoparib gegenüber einer anthrazyklin- oder taxanhaltigen Therapie ergeben hat. Die vorliegende Nutzenbewertung von Talazoparib wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA 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.

## Ergebnisse

### *Studienpool und Studiencharakteristika*

Für die Nutzenbewertung ist eine Teilpopulation der Studie EMBRACA relevant. Bei der Studie EMBRACA handelt es sich um eine offene, multizentrische, randomisierte, aktiv

kontrollierte Studie zum Vergleich von Talazoparib mit einer Chemotherapie nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder Gemcitabin. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen, sofern diese eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation in der Keimbahn aufwiesen. Für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom musste sichergestellt sein, dass für sie eine kurative Bestrahlung oder eine kurative Resektion nicht infrage kam.

Für alle einzuschließenden Patientinnen und Patienten musste eine Monotherapie mit einem der im Chemotherapiearm angeführten Wirkstoffe geeignet sein und es sollte eine Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und /oder Taxan im neoadjuvanten, adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erfolgt sein, außer es lag eine Kontraindikation vor. Ein Einschluss in die Studie erfolgte nur dann, wenn zuvor eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt worden war oder, wenn von der Prüferärztin oder dem Prüferarzt bestätigt wurde, dass die Patientin oder der Patient auch außerhalb der Studie einen der im Chemotherapiearm zur Verfügung stehenden Wirkstoffe als Therapieoption angeboten bekommen würde. Insgesamt waren maximal 3 vorherige Chemotherapieregimes für die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erlaubt. Weitere Einschränkungen bestanden für Patientinnen und Patienten, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie erhalten hatten. Diese konnten nur dann an der Studie teilnehmen, wenn infolge einer adjuvanten oder neoadjuvanten Behandlung innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis kein Rezidiv aufgetreten war oder bei Erhalt im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium kein Nachweis der Krankheitsprogression während der Behandlung vorlag. Alle Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2 aufweisen.

Die genannten Einschlusskriterien stammen aus dem Amendment 1 vom 14.12.2015 und stellen gegenüber dem initialen Protokoll vom 17.07.2013 erweiterte Einschlusskriterien dar. Zu dem Zeitpunkt des Amendments waren bereits ca. 50 % der Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden. Die Erweiterung sollte den Einschluss einer weiter gefassten Patientenpopulation ermöglichen.

In die Studie wurden insgesamt 431 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Dabei wurde vor Randomisierung durch die Ärztin bzw. den Arzt festgelegt, welche der Chemotherapieoptionen (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder Gemcitabin) die jeweilige Patientin bzw. der jeweilige Patient erhalten sollte, sofern sie bzw. er dem Chemotherapiearm zugeteilt wurde. Die Patientinnen und Patienten wurden daraufhin im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Talazoparib (N = 287) oder der entsprechenden Chemotherapie nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes (N = 144) randomisiert zugeteilt. Insgesamt 1 (0,3 %) Patientin oder Patient im Talazoparib-Arm und 18 (12,5 %) Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm haben direkt nach der Randomisierung ihre Einwilligung zurückgezogen und erhielten somit keine Studienmedikation. Von den 126 Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm, die mit der Studienmedikation behandelt wurden, haben

n = 55 Capecitabin, n = 9 Vinorelbin, n = 50 Eribulin und n = 12 Gemcitabin erhalten. Die Therapie mit Gemcitabin ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher nicht weiter betrachtet.

Die Behandlung mit Talazoparib, sowie den Chemotherapien Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin erfolgte gemäß Fachinformation, wobei im Chemotherapiearm Dosisanpassungen entsprechend lokalen Richtlinien möglich waren.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur bestätigten Krankheitsprogression (Response-Evaluation-Criteria-In Solid-Tumors[RECIST]-Kriterien Version 1.1, modifiziert) behandelt, sofern nicht vorher eines der weiteren Kriterien für den Therapieabbruch zutraf: nicht akzeptable Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Entscheidung der Ärztin oder des Arztes oder Beendigung der Studie durch den Sponsor.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS), patientenrelevante sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs).

Für die Studie liegen 2 a priori geplante Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 15.09.2017: primäre Analyse, geplant nach dem Auftreten von ca. 288 PFS-Ereignissen
- 2. Datenschnitt vom 30.09.2019: finale Auswertung der Studie, geplant nach ca. 321 Todesfällen

Die a priori geplante, finale Analyse der Studie EMBRACA dient als Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung.

### ***Für die Fragestellung relevante Teilpopulation und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Bei der Studie EMBRACA handelt es sich um eine Multikomparatorstudie. In der Studie hat die Ärztin bzw. der Arzt vor Randomisierung für jede Patientin bzw. jeden Patienten individuell festgelegt, welche Chemotherapie die Patientin bzw. der Patient erhalten sollte, sofern sie bzw. er durch die Randomisierung dem Chemotherapiearm zugeteilt wurde. Hierbei konnte die Ärztin bzw. der Arzt frei aus folgenden Chemotherapieoptionen wählen: Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder Gemcitabin. Der pU legt im Dossier Auswertungen zur von ihm sogenannten modifizierten Intention-to-treat(mITT)-Population vor, für die er aus beiden Behandlungsarmen die Patientinnen und Patienten ausschließt, die von ihrer Ärztin bzw. ihrem Arzt vor der Randomisierung der Chemotherapieoption Gemcitabin, die keine Therapieoption gemäß der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist, zugeteilt wurden. Alle Therapien, die über die Bildung der relevanten Teilpopulation im Chemotherapiearm berücksichtigt werden (Capecitabin, Vinorelbin, Eribulin), sind somit mögliche Therapieoptionen der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Studien von

Talazoparib im Vergleich zu den weiteren vom G-BA festgelegten Therapieoptionen wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird der Chemotherapiearm der relevanten Teilpopulation aus der Studie EMBRACA (Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin) als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Die vom pU gebildete Teilpopulation (mITT-Population) wird für die vorliegende Nutzenbewertung als relevante Population herangezogen.

Es ergeben sich allerdings in der Studie EMBRACA und auch für die relevante Teilpopulation Unsicherheiten in Bezug auf die durchgeführten Vortherapien.

### ***Anmerkungen zu den Vortherapien in der relevanten Teilpopulation***

In der vorliegenden Situation ist unklar, ob in der Studienpopulation der Studie EMBRACA Patientinnen und Patienten enthalten sind, für die gegebenenfalls eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie geeignet gewesen wäre und für die deshalb eine Behandlung mit einem der im Chemotherapiearm angeführten Wirkstoffe nicht infrage gekommen wäre. Des Weiteren ist unklar, ob in der Studie Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom enthalten sind, für die gegebenenfalls noch eine endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium geeignet gewesen wäre.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial, sowie das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu allen Endpunkten wird als hoch eingestuft. Für alle Endpunkte können daher maximal Anhaltspunkte beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

### ***Mortalität***

#### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Morbidität – Symptomatik (Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30], sowie des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23 [EORTC QLQ-BR23])***

Endpunkte der Symptomatik wurden in der Studie EMBRACA mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte betrachtet.

*Fatigue (EORTC QLQ-C30), Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23)*

Für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, sowie die Symptomskalen Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Talazoparib gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin). Das Ausmaß des Effekts ist jedoch jeweils nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diese Symptomskalen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

*Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Obstipation und Diarrhö (EORTC QLQ-C30)*

Für die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Obstipation und Diarrhö des EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die genannten Symptomskalen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

*Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust (EORTC QLQ-C30) und Symptome im Brustbereich (EORTC QLQ-BR23)*

Für die Symptomskalen Schmerzen, Schlaflosigkeit und Appetitverlust des EORTC QLQ-C30, sowie die Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Talazoparib gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin). Daraus ergibt sich für diese Symptomskalen jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

*Belastung durch Haarausfall (EORTC QLQ-BR23)*

Für die Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 liegen keine verwertbaren Auswertungen vor, da das Vorgehen des pU nicht sicherstellt, dass die Belastung von Patientinnen und Patienten, die erst im Verlauf der Behandlung Haarausfall entwickeln, erfasst wird. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen, Skala zum globalen Gesundheitsstatus) und EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 erfasst. Es wird jeweils die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte betrachtet.

*Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Körperbild (EORTC QLQ-BR23)*

Für den globalen Gesundheitsstatus, sowie die Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion erhoben über den EORTC QLQ-C30, sowie die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Talazoparib gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin). Für die Skala globaler Gesundheitsstatus, sowie die genannten Funktionsskalen ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

*Sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23)*

Für die Funktionsskalen sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive erhoben über den EORTC QLQ-BR23 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diese Funktionsskalen ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

*Freude an Sex (EORTC QLQ-BR23)*

Für die Funktionsskala Freude an Sex des EORTC QLQ-BR23 liegen keine verwertbaren Auswertungen vor, da das Vorgehen des pU nicht sicherstellt, dass die Belastung von Patientinnen und Patienten, die erst im Verlauf der Behandlung sexuell aktiv werden, erfasst wird. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

*Schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )*

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Talazoparib gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

*Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren

oder geringeren Schaden von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### *Spezifische UEs*

Bei den spezifischen UEs myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie, jeweils CTCAE-Grad  $\geq 3$ , sind in beiden Armen jeweils keine Ereignisse aufgetreten. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Für die spezifischen UEs Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Neutropenie und Diarrhö (jeweils CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Talazoparib gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin). Daraus ergibt sich für jedes der genannten spezifischen UEs jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die spezifischen UEs Anämie und Thrombozytopenie (jeweils CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Talazoparib gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin). Daraus ergibt sich für jedes der genannten spezifischen UEs jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die spezifischen UEs Augenerkrankungen, Hand-Fuß-Syndrom und Parästhesie zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Talazoparib gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin). Daraus ergibt sich für jedes der genannten spezifischen UEs jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

In der Gesamtschau zeigen sich überwiegend positive und nur wenige negative Effekte von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vorteile zeigen sich in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, hier im globalen Gesundheitsstatus, sowie allen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23, zum Großteil von beträchtlichem Ausmaß.

In der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zeigen sich ebenfalls Vorteile in den Symptomskalen Schmerzen, Schlaflosigkeit und Appetitverlust des EORTC QLQ-C30, sowie der Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23, von geringem bis hin zu beträchtlichem Ausmaß.

Bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen zeigen sich neben positiven Effekten auch negative Effekte von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Vorteil von geringem Ausmaß zeigt sich bei den schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ). Darunter fallen die spezifischen UEs Neutropenie, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Diarrhö, wo sich teilweise Vorteile mit bis zu erheblichem Ausmaß zeigen. Die Nachteile zeigen sich bei den spezifischen UEs Anämie und Thrombozytopenie (jeweils CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) mit bis zu erheblichem Ausmaß.

In der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile von Talazoparib bei den spezifischen UEs Hand-Fuß-Syndrom, Augenerkrankungen und Parästhesie, jeweils von beträchtlichem Ausmaß.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Talazoparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Tabelle 3: Talazoparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen <sup>b, c, d</sup>	Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie <sup>e</sup>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen <sup>f</sup>
<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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Die Patientinnen und Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und / oder einem Taxan im neoadjuvanten, adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, diese Behandlungen waren für sie nicht geeignet.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom sollten außerdem bereits eine endokrinbasierte Therapie erhalten haben, oder diese Therapie sollte für die Patientinnen und Patienten nicht geeignet sein.</p> <p>d. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>e. Der G-BA definiert eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie nur für solche Patientinnen und Patienten als Therapieoption, die noch keine anthrazyklin- und taxanhaltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie infrage kommt.</p> <p>f. In die Studie EMBRACA wurden nur wenige Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 2 eingeschlossen, fast alle wiesen einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf. Daher bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; 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.