



IQWiG-Berichte – Nr. 962

Talazoparib (Mammakarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-48
Version: 1.0
Stand: 28.08.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Talazoparib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.05.2020

Interne Auftragsnummer

A20-48

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Deborah Ingenhag-Reister
- Charlotte Hecker
- Tatjana Herrmanns
- Stefan Kobza
- Matthias Maiworm
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Talazoparib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT01945775

Keywords: Talazoparib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT01945775

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	13
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	14
2.3.1 Eingeschlossene Studien	14
2.3.2 Studiencharakteristika	15
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	32
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	32
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	34
2.4.3 Ergebnisse	36
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	46
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	46
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	46
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	52
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	56
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	56
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	56
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	56
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	56
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	63
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	63
3.2.1 Behandlungsdauer	64
3.2.2 Verbrauch	64

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	64
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	65
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	65
3.2.6	Versorgungsanteile	66
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	67
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	67
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	67
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	68
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	69
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
5	Literatur	76
Anhang A – Vortherapien		80
Anhang B – Ergänzende Darstellung der systemischen Folgetherapien in der Gesamtpopulation zum 1. Datenschnitt (15.07.2017)		81
Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen		82
Anhang D – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven), 2. Datenschnitt (30.09.2019)		90
D.1	– Mortalität	90
D.2	– Symptomatik erhoben über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	91
D.3	– Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	96
D.4	– Nebenwirkungen.....	101
Anhang E – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		107

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Talazoparib	4
Tabelle 3: Talazoparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Talazoparib	13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin.....	15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin.....	16
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin.....	18
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin.....	25
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin.....	26
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin.....	30
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin	31
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin.....	33
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin.....	35
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin	37
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin.....	48
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Talazoparib im Vergleich mit der zweckmäßige Vergleichstherapie	53
Tabelle 17: Talazoparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	54

Tabelle 18: Talazoparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	67
Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	68
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	69
Tabelle 21: Angaben zu Vortherapien ^a – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin.....	80
Tabelle 22: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes ^a (Gesamtpopulation der Studie EMBRACA, 1. Datenschnitt: 15.07.2017).....	81
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin	83
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin.....	86
Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin.....	87
Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs– RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin.....	88

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation.....	57
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben	90
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Fatigue (EORTC QLQ-C30).....	91
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30).....	91
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Schmerzen (EORTC QLQ-C30)	92
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Dyspnoe (EORTC QLQ-C30).....	92
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30)	93
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Appetitverlust (EORTC QLQ-C30)	93
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Obstipation (EORTC QLQ-C30)	94
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Diarrhö (EORTC QLQ-C30).....	94
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23).....	95
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Symptome im Brustbereich (EORTC QLQ-BR23)	95
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23).....	96
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Skala globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30)	96
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30)	97
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30).....	97
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30).....	98
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30).....	98
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala soziale Funktion (EORTC QLQ-C30).....	99
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala Körperbild (EORTC QLQ-BR23).....	99

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionskala sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-BR23)	100
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionskala Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23).....	100
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs	101
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	101
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs	102
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs)	102
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Anämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	103
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Thrombozytopenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	103
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	104
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	104
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)	105
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs)	105
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Parästhesie (PT, UEs)	106

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BRCA	Breast Cancer Associated Gene (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC QLQ-BR23	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EPAR	European public Assessment Report
ER	Estrogen Receptor (Östrogenrezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
mITT-Population	modifizierte Intention-to-treat-Population
nab	Nanoparticle albumin-bound (albumingebundene Nanopartikel-Formulierung)
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PEG	Polyethylenglycol
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PgR	Progesterone Receptor (Progesteronrezeptor)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer (tripelnegatives Mammakarzinom)
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Talazoparib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.05.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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 ^a
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 ^{b, c, d}	Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie ^e
<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 fett 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ^a	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 ^{b, c, d}	Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie ^e	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^f
<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 fett 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 ≥ 2 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.

2.2 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 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Talazoparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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 ^{b, c, d}	Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie ^e
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 fett markiert. 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. 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. d. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. 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. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Talazoparib (Stand zum 19.03.2020)
- bibliografische Recherche zu Talazoparib (letzte Suche am 16.03.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Talazoparib (letzte Suche am 19.03.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Talazoparib (letzte Suche am 19.03.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Talazoparib (letzte Suche am 09.06.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
Studie 673-301 (EMBRACA ^d)	ja	ja	nein	nein ^e	ja [2-6]	ja [7-11]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
 c. sonstige Quellen: EPAR
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.
 EPAR: European public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung wird die Studie EMBRACA herangezogen. Dabei wird eine Teilpopulation betrachtet, da in der Studie auch die Gabe von über die zweckmäßige Vergleichstherapie hinausgehenden Therapien möglich war (siehe Abschnitt 2.3.2). Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
EMBRACA	RCT, offen, parallel	<p>erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom^b und mit dokumentierter BRCA1- oder BRCA2-Mutation^c in der Keimbahn</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und / oder Taxan^d außer es lag eine Kontraindikation vor^e ▪ ≤ 3 vorherige Chemotherapieregimes im lokal fortgeschrittenen und / oder metastasierten Stadium^e ▪ ECOG-PS $\leq 2^e$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Talazoparib (N = 287^f) ▪ Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes^g (N = 144^f), davon: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Capecitabin (N = 55) ▫ Vinorelbin (N = 9) ▫ Eribulin (N = 50) ▫ Gemcitabin (N = 12) <p>davon relevante Teilpopulation^h:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Talazoparib (n = 266) ▪ Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (n = 130) 	<p>Screening: bis zu 28 Tage vor Randomisierung</p> <p>Behandlung: bis zur radiologisch bestätigten Krankheitsprogressionⁱ, nicht akzeptablen Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin oder des Arztes, Beendigung der Studie durch den Sponsor</p> <p>Beobachtung^j: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod</p>	<p>145 Studienzentren in Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>10/2013–laufend</p> <p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. DS: 15.09.2017 ▪ 2. DS: 30.09.2019 	<p>primär: PFS</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom wurden nur dann in die Studie eingeschlossen, wenn für sie eine kurative Bestrahlung oder eine kurative Resektion nicht infrage kam. Patientinnen und Patienten mit aktivem inflammatorischem Mammakarzinom konnten nicht an der Studie teilnehmen. Für alle einzuschließenden Patientinnen und Patienten musste eine Monotherapie mit einem der im Chemotherapiearm angeführten Wirkstoffe geeignet sein.</p> <p>c. Der Test musste von Myriad Genetics oder einem anderen vom Sponsor genehmigten Labor durchgeführt worden sein. Zum Zeitpunkt des Screenings wurde den Patientinnen und Patienten eine Blutprobe entnommen, um den BRCA-Mutationsstatus retrospektiv oder prospektiv zu testen.</p> <p>d. Die Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und / oder Taxan konnte neoadjuvant, adjuvant, im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgt sein. Eine Behandlung ohne vorherige adjuvante Chemotherapie war im Rahmen der Studie nur dann möglich, wenn von der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt 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.</p> <p>e. Diese Einschlusskriterien stellen gegenüber dem initialen Protokoll erweiterte Einschlusskriterien dar, die erst nach einem Amendement im Dezember 2015 (nachdem bereits ca. 50 % der Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden waren) formuliert wurden und den Einschluss einer weiter gefassten Patientenpopulation ermöglichen sollten (siehe weitere Erläuterungen im Text). Anlass waren die Ergebnisse der Studie ABRAZO. Der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 2 erfolgte zudem nach Empfehlung der CHMP.</p> <p>f. 1 Patientin oder Patient im Talazoparib-Arm und 18 Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm haben nach Randomisierung keine Studienmedikation erhalten.</p> <p>g. Im Chemotherapiearm der Studie bekamen die Patientinnen und Patienten diejenige Chemotherapie, die die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt für sie vor Randomisierung festgelegt hatte. Hierbei konnte die Ärztin oder der Arzt zwischen Capecitabin, Vinorelbin, Eribulin und Gemcitabin wählen.</p> <p>h. Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die vor Randomisierung Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin als der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zum Chemotherapiearm festgelegt wurde. Die weitere Therapieoption Gemcitabin wird im Folgenden nicht mehr betrachtet.</p> <p>i. festgestellt durch ein unabhängiges Review-Komitee gemäß modifizierter RECIST-Kriterien, Version 1.1</p> <p>j. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; DS: Datenschnitt; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
EMBRACA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Talazoparib, 1 mg/Tag, oral ▪ Empfohlene Therapieunterbrechungen^a und Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen entsprechen den Vorgaben der Fachinformation 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine der folgenden Chemotherapien, vor Randomisierung durch die Ärztin oder den Arzt patientenindividuell gewählt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Capecitabin 1250 mg/m² KOF: 2-mal täglich oral, verabreicht für 14 Tage, wiederholt alle 21 Tage ▫ Vinorelbin 30 mg/m² KOF: i. v. an Tag 1, Tag 8 und Tag 15, wiederholt alle 21 Tage ▫ Eribulinmesilat 1,4 mg/m² KOF oder Eribulin (aktive Substanz) 1,23 mg/m² KOF: i. v. an Tag 1 und Tag 8, wiederholt alle 21 Tage ▪ Dosisanpassungen gemäß Fachinformation und lokalen Richtlinien
<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit einem Anthrazyklin und / oder Taxan^b außer es lag eine Kontraindikation vor^c ▪ mit einer adjuvanten Chemotherapie; es sein denn, der Prüfarzt bzw. die Prüfarztin entschied, dass die Patientin oder der Patient auch außerhalb der Studie einen der Wirkstoffe des Chemotherapiearms als Therapieoption angeboten bekommen würde^c ▪ maximal 3 Regimes einer Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen und / oder metastasierten Stadium^{c, d} ▪ Patientinnen und Patienten, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie adjuvant oder neoadjuvant erhalten haben, konnten an der Studie teilnehmen, sofern sie nicht innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis ein Rezidiv hatten^c <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie mit einem PARP-Inhibitor (ausgenommen Iniparib) ▪ Chemotherapie, endokrine Therapie, andere zielgerichtete Therapien, Prüfpräparate, Strahlentherapie oder große Operation ≤ 14 Tage^c vor Randomisierung ▪ platinhaltige Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Patientinnen und Patienten konnten jedoch dann an der Studie teilnehmen, wenn kein Nachweis der Krankheitsprogression während der platinbasierten Chemotherapie vorlag. Auch teilnehmen konnten Patientinnen und Patienten, die eine niedrig dosierte platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit Strahlentherapie erhalten haben)^c <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche supportive Medikation nach Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes (z. B. Blutprodukte^e, Antiemetika, Antidiarrhoika, appetitanregende Wirkstoffe) ▪ Bisphosphonate und Denosumab zur Vorbeugung oder Behandlung von Knochenmetastasen ▪ G-CSF nur als Notfallmedikation ▪ Strahlentherapie nach Rücksprache mit dem klinischen Monitor ▪ Resektion von Metastasen sofern im besten Interesse der Patientin oder des Patienten und nach Rücksprache mit dem klinischen Monitor <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ weitere (systemische) Krebstherapien und Prüfpräparate ▪ im Talazoparib-Arm: starke P-gp-Inhibitoren / -Induktoren oder BCRP-Inhibitoren sollten vermieden werden 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Therapieunterbrechung wegen UE war im Talazoparib-Arm höher (60,1 %; Angaben für Gesamtpopulation) als im Chemotherapiearm (32,7 %; Angaben für Gesamtpopulation) b. Die Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und / oder Taxan konnte neoadjuvant, adjuvant, im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgt sein. c. Die Anforderungen an die Vortherapie stellen gegenüber dem initialen Protokoll angepasste Anforderungen dar, die erst nach einem Amendement im Dezember 2015 (nachdem bereits ca. 50 % der Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden waren) formuliert wurden und den Einschluss einer weiter gefassten Patientenpopulation ermöglichen sollten. d. Die Vorbehandlung mit einer endokrinen oder zielgerichteten Therapie war unbegrenzt möglich. e. Gemäß der Fachinformation von Talazoparib kann auftretenden Thrombozytopenien und Anämien zusätzlich zu Dosisanpassungen (Unterbrechung und Reduktion) auch durch die Gabe von Bluttransfusionen begegnet werden. Gemäß Angaben im EPAR bekamen in der Gesamtpopulation im Talazoparib-Arm ca. 3 % der Patientinnen und Patienten eine Thrombozyten- und ca. 38 % eine Erythrozytentransfusion (Anzahl Erythrozytentransfusionen: n = 2 [Median] pro Patientin bzw. Patient). Im Chemotherapiearm bekam keine Patientin bzw. kein Patient eine Thrombozyten- und 5,6 % der Patientinnen und Patienten eine Erythrozytentransfusion (Anzahl Erythrozytentransfusionen: n = 1 [Median] pro Patientin bzw. Patient). Gemäß einer Publikation zur Studie EMBRACA [8] ist unklar, ob im Rahmen der Studie mehr Transfusionen als in der klinischen Praxis üblich verabreicht wurden. BCRP: Breast Cancer Resistance Protein; EPAR: European public Assessment Report; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; KOF: Körperoberfläche; PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase; P-gp: P-Glykoprotein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 und erfolgte anlässlich von Zwischenergebnissen der Studie ABRAZO [12]. Die hauptsächlichsten Änderungen umfassen:

- Erweiterung der Anzahl erlaubter vorheriger Chemotherapieregimes im fortgeschrittenen Stadium von 2 auf 3
- vorherige platinhaltige Therapie im fortgeschrittenen Stadium abweichend vom initialen Protokoll unter bestimmten Voraussetzungen erlaubt (sofern kein Nachweis der Krankheitsprogression während der platinbasierten Chemotherapie vorlag; vorherige niedrig dosierte platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit Strahlentherapie ohne Einschränkung)
- vorherige platinhaltige Therapie im neoadjuvanten / adjuvanten Setting erlaubt, sofern nicht innerhalb von 6 Monaten (initial: 12 Monate) nach der letzten Dosis ein Rezidiv auftrat
- Erweiterung des Einschlusskriteriums zur Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen im adjuvanten oder fortgeschrittenen Setting um das neoadjuvante Setting, sowie die Möglichkeit, dass keine Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen Voraussetzung war, sofern eine Kontraindikation vorlag
- Streichung der Notwendigkeit einer vorherigen adjuvanten Chemotherapie, sofern der Prüfarzt bzw. die Prüfarztin entschied, dass die Patientin oder der Patient auch außerhalb der Studie einen der Wirkstoffe des Chemotherapiearms als Therapieoption angeboten bekommen würde
- Erweiterung von ECOG-PS ≤ 1 auf ≤ 2 (entspricht Empfehlung des Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP])

In die Studie wurden insgesamt 431 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die entsprechend den Einschlusskriterien eine Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder Gemcitabin geeignet war. Dabei wurde vor Randomisierung durch die Ärztin bzw. den Arzt festgelegt, welche der genannten Chemotherapieoptionen 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 Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Anzahl vorheriger Chemotherapieregimes für eine lokal fortgeschrittene und / oder metastasierte Erkrankung (0 / 1, 2 oder 3), dem Rezeptorstatus (tripelnegatives Mammakarzinom [TNBC]: Östrogenrezeptor[ER]- / Progesteronrezeptor[PgR]- / HER2-negativ) basierend auf der letzten Biopsie (TNBC: ja / nein) und Vorhandensein von Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) im Verlauf der Krankheitsgeschichte (ja / nein).

Die Behandlung mit Talazoparib erfolgte gemäß Fachinformation [13]. Ebenso wurden im Chemotherapiearm die Therapien Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin gemäß den jeweiligen Fachinformationen eingesetzt [14-16], wobei im Chemotherapiearm Dosisanpassungen entsprechend lokalen Richtlinien möglich waren. Die Therapie mit Gemcitabin ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant (siehe nachfolgenden Abschnitt zur relevanten Teilpopulation) und wird daher nicht weiter betrachtet.

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 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. 3 dieser 4 in der Studie einsetzbaren Chemotherapien sind mögliche Therapieoptionen der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie: Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin. Entsprechend legt der pU 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. Der Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten führt zu einer Anzahl von 266 Patientinnen und Patienten im Talazoparib-Arm und 130 Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm. 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 (siehe Abschnitt 2.2, sowie Abschnitt 2.3).

Gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen soll bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschem Tumorwachstum eine Kombinationstherapie erwogen werden [17-19]. Aus einer Publikation zur Studie EMBRACA [10] lässt sich entnehmen, dass Kombinationstherapien zu dem Zeitpunkt, an dem die Studie EMBRACA geplant wurde (2013), noch nicht zum Versorgungsstandard gehörten. Aus den vorliegenden Informationen geht nicht hervor, ob in der Studie EMBRACA solche Patientinnen und Patienten enthalten sind. Der pU diskutiert im Dossier nicht, ob nach heutigem Versorgungsstandard Kombinationstherapien für Patientinnen und Patienten aus der Studie EMBRACA eine Option gewesen wären.

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. Subgruppenanalysen zur Untersuchung gegebenenfalls differenzieller Effekte von Talazoparib im Vergleich mit der von der Ärztin bzw. dem Arzt gewählten Chemotherapie (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin) wären wünschenswert gewesen, um der Frage nachzugehen, ob sich die Effekte zwischen den unterschiedlichen Therapieoptionen unterscheiden. Diese lagen jedoch für die relevante Teilpopulation nicht vor.

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

Anmerkungen zu den Vortherapien in der relevanten Teilpopulation

Vortherapie mit Anthrazyklinen / Taxanen

Talazoparib soll nur dann angewendet werden, wenn die Patientinnen und Patienten zuvor mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan im neoadjuvanten, adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sind, es sei denn, diese Behandlungen waren für sie nicht geeignet. Diese Einschränkung des Anwendungsgebiets entspricht dem Einschlusskriterium der Studie EMBRACA. Für die relevante Teilpopulation liegt eine Auflistung erhaltener Wirkstoffe im Rahmen der Vortherapien im fortgeschrittenen

Stadium vor (siehe Anhang A). Angaben zu Patientinnen und Patienten mit einer anthrazyklin- und / oder einer taxanhaltigen Vortherapie (bezogen auf jegliches Stadium) liegen aber nicht vor. Aus den Angaben im European public Assessment Report (EPAR) geht jedoch hervor, dass bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie EMBRACA 97,2 % der Patientinnen und Patienten eine anthrazyklin- und / oder eine taxanhaltige Vortherapie (jegliches Stadium) erhalten haben. Die Anforderung zur Vortherapie mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen gemäß Fachinformation von Talazoparib [13] ist somit erfüllt.

Die Fachinformationen der 3 Wirkstoffe im Chemotherapiearm der relevanten Teilpopulation (Eribulin, Capecitabin und Vinorelbin) sehen jedoch für die Anwendung vor, dass die Patientinnen und Patienten sowohl mit Anthrazyklinen als auch mit Taxanen vorbehandelt sein sollten, sofern eine solche Therapie für diese Patientinnen und Patienten geeignet ist. Aus den Angaben im EPAR geht hervor, dass bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie EMBRACA 331 (76,8 %) Patientinnen und Patienten sowohl eine anthrazyklin- als auch eine taxanhaltige Vortherapie in jeglichem Stadium erhalten haben (41 [9,5 %] Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium). Für die relevante Teilpopulation liegen diese Angaben nicht vor. In der vorliegenden Situation ist abschließend nicht klar, 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.

Vortherapie mit endokrinbasierten Therapien

Talazoparib soll bei Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom nur dann angewendet werden, wenn diese Patientinnen und Patienten bereits eine endokrinbasierte Therapie erhalten haben, oder diese Therapie für die Patientinnen und Patienten nicht geeignet ist. Ein entsprechendes Einschlusskriterium zu endokrinen Vortherapien gab es in der Studie EMBRACA nicht. In der relevanten Teilpopulation haben 143 (53,8 %) Patientinnen und Patienten im Talazoparib-Arm und 77 (59,2 %) Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm ein hormonrezeptorpositives Mammakarzinom. Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom in der relevanten Teilpopulation, die eine endokrine Vortherapie in jeglichem Setting erhalten haben, liegen nicht vor. In der Gesamtpopulation der Studie EMBRACA hatten von den Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom 9,6 % der Patientinnen und Patienten im Talazoparib-Arm und 16,7 % der Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm keine endokrine Vortherapie im neoadjuvanten, adjuvanten oder fortgeschrittenen Setting erhalten. Bezogen auf die relevante Teilpopulation und das fortgeschrittene Stadium haben jedoch (von den Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom) nur 64,3 % (n = 92) der Patientinnen und Patienten im Talazoparib-Arm und 59,7 % (n = 46) der Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm eine endokrine Therapie erhalten (siehe Tabelle 9). Für die anderen Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom lässt sich aus den

vorliegenden Informationen nicht entnehmen, ob für sie noch eine endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium geeignet gewesen wäre. Aus dem Studienprotokoll geht hervor, dass für die Patientinnen und Patienten gemäß den Ausschluss- und Einschlusskriterien der Studie EMBRACA eine Monotherapie mit einem der im Chemotherapiearm angeführten Wirkstoffe infrage kommen sollte. Gemäß Leitlinien [17-19] kommt eine Chemotherapie erst dann infrage, wenn eine endokrine Therapie nicht mehr geeignet ist, zur genauen Umsetzung dieser Vorgaben in der Studie EMBRACA liegen jedoch keine Informationen vor.

Die beschriebenen Unsicherheiten in Bezug auf die Vortherapien haben jedoch keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da die Aussagesicherheit der Studienergebnisse bereits durch ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial verringert ist (siehe den Abschnitt zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial). Der pU diskutiert im Dossier nicht, inwiefern für die Patientinnen und Patienten in der Studie EMBRACA eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie oder eine endokrine Therapie geeignet gewesen wäre.

Datenschnitte

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

Der pU legt für den 2. Datenschnitt Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten für die relevante Teilpopulation vor. Diese a priori geplante, finale Analyse der Studie EMBRACA dient als Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung.

Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein, der ebenfalls für alle von ihm betrachteten Endpunkte bis auf PFS die Auswertungen zum 2. Datenschnitt für die Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
EMBRACA	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23)	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23)	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Cancer-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Talazoparib N^a = 266	Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes^b N^a = 130
EMBRACA (2. Datenschnitt: 30.09.2019)		
Alter [Jahre], MW (SD)	47 (11)	50 (12)
Altersgruppen, n (%)		
< 50 Jahre	171 (64,3)	62 (47,7)
≥ 50 bis < 65 Jahre	70 (26,3)	58 (44,6)
≥ 65 Jahre	25 (9,4)	10 (7,7)
Geschlecht [weiblich / männlich], n (%)	263 (98,9) / 3 (1,1)	127 (97,7) / 3 (2,3)
Region, n (%)		
Nordamerika	86 (32,3 ^c)	46 (35,4 ^c)
Europa	129 (48,5 ^c)	54 (41,5 ^c)
Rest der Welt	51 (19,2 ^c)	30 (23,1 ^c)
Abstammung ^d , n (%)		
asiatisch	29 (10,9)	16 (12,3)
schwarz oder afroamerikanisch	10 (3,8)	1 (0,8)
weiß	175 (65,8)	95 (73,1)
andere	5 (1,9)	1 (0,8)
nicht berichtet	47 (17,7)	17 (13,1)
ECOG-PS, n (%)		
0	142 (53,4)	75 (57,7)
1	117 (44,0)	52 (40,0)
2	6 (2,3)	2 (1,5)
keine Angabe	1 (0,4)	1 (0,8)
BRCA-Mutationsstatus, n (%)		
BRCA1-Mutation		
zentrale Laboranalyse	116 (43,6 ^c)	53 (40,8 ^c)
lokale Laboranalyse	8 (3,0 ^c)	3 (2,3 ^c)
BRCA2-Mutation		
zentrale Laboranalyse	135 (50,8 ^c)	71 (54,6 ^c)
lokale Laboranalyse	7 (2,6 ^c)	3 (2,3 ^c)
(Hormon-)Rezeptorstatus, n (%)		
ER- und / oder PgR-positiv, HER2-negativ	143 (53,8)	77 (59,2)
ER- und PgR-negativ, HER2-negativ (TNBC)	123 (46,2)	53 (40,8)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	6,0 (5,7)	6,6 (5,9)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Talazoparib N^a = 266	Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes^b N^a = 130
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Diagnose eines fortgeschrittenen Stadiums und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	2,4 (3,8)	2,4 (3,3)
Klassifikation der Erkrankung, n (%)		
lokal fortgeschritten	k. A. ^e	k. A. ^e
metastasiert	k. A. ^e	k. A. ^e
Anzahl der Lokalisationen der Metastasen, n (%)		
1	64 (24,1)	38 (29,2)
2	84 (31,6)	38 (29,2)
≥ 3	118 (44,4)	54 (41,5)
Lokalisation der Metastasen, n (%)		
Knochen	147 (55,3)	72 (55,4)
Gehirn	30 (11,3)	14 (10,8)
Brust	38 (14,3)	13 (10,0)
Leber	108 (40,6) ^d	54 (41,5)
Lunge	101 (38,0)	58 (44,6)
Lymphknoten	129 (48,5)	60 (46,2)
Mediastinum	20 (7,5)	5 (3,8)
andere	84 (31,6)	39 (30,0)
ZNS-Metastasen in der Krankheitsgeschichte (eCRF), n (%)		
ja	40 (15,1)	17 (13,1)
nein	226 (85,0)	113 (87,0)
vorherige neoadjuvante / adjuvante Therapie, n (%)		
ja	218 (82,0) ^c	109 (83,8) ^c
nein	48 (18,0) ^c	21 (16,2) ^c
vorherige systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium ^f , n (%)		
ja	187 (70,3)	91 (70,0)
nein	79 (29,7) ^c	39 (30,0) ^c

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Talazoparib N ^a = 266	Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes ^b N ^a = 130
vorherige Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium (eCRF) ^{d, f} , n (%)		
ja	159 (59,8 ^c)	79 (60,8 ^c)
1	98 (36,8 ^c)	49 (37,7 ^c)
≥ 2	61 (22,9 ^c)	30 (23,1 ^c)
nein	107 (40,2 ^c)	51 (39,2 ^c)
vorherige endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium ^{d, f} , n (%)		
ja	92 (34,6)	46 (35,4)
nein	174 (65,4 ^c)	84 (64,6 ^c)
vorherige Platintherapie (jegliches Stadium) ^f		
ja	42 (15,8 ^c)	27 (20,8 ^c)
nein	224 (84,2 ^c)	103 (79,2 ^c)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^g	k. A. ^g
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^h	k. A. ^h
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl der Ärztin oder des Arztes</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Diskrepanz zwischen Angaben im Hauptteil von Modul 4 A und Anhang 4-G.</p> <p>e. In der Gesamtpopulation der Studie EMBRACA wiesen 15 (5,2 %) bzw. 9 (6,2 %) Patientinnen und Patienten im Talazoparib- bzw. Chemotherapiearm ein Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen Stadium und 271 (94,4 %) bzw. 135 (93,8 %) Patientinnen und Patienten im Talazoparib- bzw. Chemotherapiearm ein Mammakarzinom im metastasierten Stadium auf.</p> <p>f. zu detaillierteren Angaben zur Gabe von einzelnen Wirkstoffen im fortgeschrittenen Stadium siehe Anhang A</p> <p>g. In der Gesamtpopulation hatten zum Zeitpunkt des 1. DS (15.09.2017) 222 (77,4 %) Patientinnen und Patienten im Talazoparib-Arm und 119 (82,6 %) Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm die Behandlung beendet. Zum Großteil erfolgte der Behandlungsabbruch aufgrund von einer Krankheitsprogression. Dies betraf 197 (68,6 %) bzw. 87 (60,4 %) der Patientinnen und Patienten im Talazoparib- bzw. Chemotherapiearm.</p> <p>h. In der Gesamtpopulation hatten zum Zeitpunkt des 1. DS (15.09.2017) 14 (4,9 %) Patientinnen und Patienten im Talazoparib-Arm und 26 (18,1 %) Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm die Studie vorzeitig abgebrochen (Abbruchgründe: Lost to Follow-up oder Widerruf der Einwilligungserklärung).</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; DS: Datenschnitt; ECOG-PS; Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: elektronischer Fallberichtsbogen; ER: Östrogenrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PgR: Progesteronrezeptor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TNBC: tripelnegatives Mammakarzinom; ZNS: zentrales Nervensystem</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den beiden Behandlungsarmen sind weitgehend vergleichbar. Bezogen auf das Alter zeigen sich jedoch geringe Unterschiede. Die Patientinnen und Patienten im Talazoparib-Arm sind im Mittel 47 Jahre alt und der Großteil (64,3 %) ist jünger als 50 Jahre, während die Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm im Mittel 50 Jahre alt sind und weniger als die Hälfte (47,7 %) jünger als 50 Jahre ist. Neben Frauen wurde auch ein geringer Anteil Männer (jeweils 3 Patienten im Talazoparib- und Chemotherapiearm) eingeschlossen. Bezogen auf den Allgemeinzustand haben ca. 43 % der Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 1 und nur Wenige (ca. 2 %) einen ECOG-PS von 2, deren Einschluss erst ab dem Amendment 1 des Studienprotokolls, nachdem bereits ca. 50 % der Studienpopulation eingeschlossen worden waren, möglich war. Etwa 45 % der Patientinnen und Patienten haben eine BRCA1-Mutation und entsprechend etwa 55 % der Patientinnen und Patienten haben eine BRCA2-Mutation in der Keimbahn. Bei dem Großteil der Patientinnen und Patienten wurde der BRCA-Mutationsstatus mittels BRACAnalysis CDx-Test von Myriad Genetics bestätigt.

Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Mammakarzinom liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. In der Gesamtpopulation der Studie EMBRACA hat der Großteil (ca. 94 %) ein Mammakarzinom im metastasierten Stadium. Die Mehrheit (ca. 70 %) der Patientinnen und Patienten hat bereits eine Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten, wobei sich geringe Unterschiede für einzelne Wirkstoffe zwischen den Behandlungsarmen zeigen (siehe Anhang A). Angaben zu Patientinnen und Patienten, die die Therapie oder die Studie abgebrochen haben, liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 10 zeigt die vorhandenen Angaben zur mittleren / medianen Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und zur Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Talazoparib N = 266	Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes ^a N = 130
EMBRACA (2. Datenschnitt: 30.09.2019)		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	6,9 [0,0; 61,4]	3,1 [0,0; 36,1]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a. Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl der Ärztin oder des Arztes		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

In der Studie EMBRACA war die mediane Behandlungsdauer im Talazoparib-Arm mit 6,9 Monaten etwa 2-mal so lang wie im Chemotherapiearm (3,1 Monate).

Angaben zur Beobachtungsdauer liegen für die relevante Teilpopulation zu keinem der Endpunkte vor. Gemäß Studienprotokoll wurden die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sowie Nebenwirkungen bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben (zur geplanten Nachbeobachtung siehe Tabelle 8), sodass für die Beobachtungsdauer dieser Endpunkte ein ähnlich großer Unterschied zwischen den Therapiearmen wie in der Behandlungsdauer angenommen werden kann.

Folgetherapien

Die Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation waren im Studienprotokoll nicht vorgegeben, ein geplanter Wechsel der Patientinnen und Patienten aus dem Chemotherapiearm auf eine Behandlung mit Talazoparib war in der Studie nicht vorgesehen. Eine Auflistung erhaltener Folgetherapien ist für die Gesamtpopulation zum Stand des 1. Datenschnitts (15.09.2017) in Anhang B dargestellt. Die häufigste Folgetherapie in beiden Behandlungsarmen war Carboplatin, im Talazoparib-Arm gefolgt von Capecitabin, Gemcitabin, endokriner Therapie und Eribulin. Im Chemotherapiearm war die zweithäufigste Therapie Gemcitabin, gefolgt von endokriner Therapie, Olaparib und Eribulin. Angaben zum 2. Datenschnitt liegen nicht vor. Für die relevante Teilpopulation liegt keine solche Auflistung erhaltener Folgetherapien vor. Den Angaben in Modul 4 A ist lediglich zu entnehmen, dass 4,5 % der Patientinnen und Patienten im Talazoparib-Arm und 32,6 % der Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (30.09.2019) im Anschluss

an die Studienmedikationen mit einem Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase(PARP)-Inhibitor, in der überwiegenden Mehrheit Olaparib, als Folgetherapie behandelt wurden. Der Einsatz von Olaparib als Folgetherapie stellt eine zugelassene Therapieoption dar.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
EMBRACA	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^a	hoch
a. Großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die vor der 1. Behandlung mit der Studienmedikation die Studie abgebrochen haben: in der relevanten Teilpopulation 1 (0,4 %) im Talazoparib-Arm bzw. 16 (12,3 %) im Chemotherapiearm. Dies gilt für alle Endpunkte. RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie EMBRACA als hoch eingestuft, da zwischen den beiden Studienarmen ein großer Unterschied (ca. 12 Prozentpunkte) im Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Studie bereits vor der 1. Gabe der Studienmedikation abgebrochen haben, besteht. Daraus resultiert bei der Auswertung aller Endpunkte ein hoher Unterschied im Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte). Auch für den Endpunkt Gesamtüberleben sind insbesondere im Chemotherapiearm Zensierungen zu Monat 0 erkennbar. Der pU adressiert diesen Aspekt weder auf Studienebene noch für einen der Endpunkte und stuft das Verzerrungspotenzial als niedrig ein.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU verweist darauf, dass die Patientencharakteristika der Population in der Studie EMBRACA im Hinblick auf die Abstammung, den Männeranteil, die Vorbehandlung, das Gewicht, die Größe und das Alter weitgehend die Situation in der deutschen Bevölkerung

widerspiegeln und verweist hierzu auf Registerdaten des Robert Koch-Instituts [20]. In Bezug auf die Vortherapien führt der pU weiter an, dass der Behandlungsstatus der Population in der Studie EMBRACA den Leitlinienempfehlungen [17,18,21], sowie aktuellen Registerdaten der deutschen Versorgungsforschung entspreche [22,23]. Des Weiteren entspricht aus Sicht des pU die Behandlung in beiden Studienarmen dem Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet [17,18,21]. Darüber hinaus führt der pU an, dass die Subgruppenanalysen in der Studie EMBRACA keine fazitrelevanten effektmodifizierenden Einflüsse gezeigt hätten, die auf signifikante Ungleichverteilungen zwischen den Studienarmen schließen lassen könnten.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben mit den Symptomskalen der Instrumente European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie den Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - myelodysplastisches Syndrom (bevorzugter Begriff [PT], CTCAE-Grad ≥ 3)
 - akute myeloische Leukämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Myelodysplastisches Syndrom (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	Akute myeloische Leukämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs ^a
EMBRACA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Anämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Thrombozytopenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Augenerkrankungen (SOC, UEs)“ und „Parästhesie (PT, UEs)“.										
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Cancer-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis										

Für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU jeweils Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen sowie dauerhaften Verschlechterung vor. Als Responsekriterium wurde dabei eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert betrachtet. Eine Verschlechterung galt als dauerhaft, wenn das Responsekriterium auch in allen folgenden Beobachtungen erfüllt war. Beide Operationalisierungen sind patientenrelevant. In der vorliegenden Datensituation sind die Auswertungen zur dauerhaften Verschlechterung jedoch nicht geeignet, eine Aussage über die dauerhafte Verschlechterung zu machen, dies wird im Folgenden beschrieben:

Im Chemotherapiearm liegt in Bezug auf alle Randomisierten der Anteil an Patientinnen und Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bereits zu Beginn unter dem Anteil im Talazoparib-Arm. Dadurch, dass die Progression (und damit das Behandlungs- und Beobachtungsende) im Chemotherapiearm früher auftrat als im Interventionsarm (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1), nimmt der Rücklauf an Fragebogen im weiteren Verlauf im Chemotherapiearm stärker ab als im Talazoparib-Arm. Somit liegt zu einem frühen Zeitpunkt ein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsarmen im Anteil an Patientinnen und Patienten mit vorliegender Erhebung vor. Darüber hinaus bleibt für die Auswertung zur dauerhaften Verschlechterung abschließend unklar, ob Patientinnen und Patienten für die nach Beobachtung einer erstmaligen Verschlechterung keine Folgeerhebungen vorlagen, als Patientinnen und Patienten mit Ereignis gewertet oder zensiert wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden aus den genannten Gründen die Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs werden die Auswertungen zu den jeweiligen Gesamtraten herangezogen. Der pU betrachtet zusätzlich jeweils die Gesamtrate unter Ausschluss von krankheitsspezifischen Progressionsereignissen. Für diese Auswertungen geht aus den Angaben des pU im Dossier jedoch nicht hervor, welche Ereignisse der pU als krankheitsspezifische Progressionsereignisse eingestuft hat. In der vorliegenden Datensituation kann unter anderem aufgrund des geringen Ereignisanteils in der Systemorganklasse (SOC) gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) bei den UEs (siehe Tabelle 23) davon ausgegangen werden, dass die krankheitsspezifischen Progressionsereignisse keine relevanten Auswirkungen auf die Ergebnisse zu den Gesamtraten schwere UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs haben.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Myelodysplastisches Syndrom (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	Akute myeloische Leukämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs ^a
EMBRACA	H	H ^b	H ^{b, c, d}	H ^{b, c, d}	H ^{b, d}	H ^{b, d}	H ^{b, c}	H ^{b, d}	H ^{b, d}	H ^{b, c, d}	H ^{b, c, d}
<p>a. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Anämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Thrombozytopenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Augenerkrankungen (SOC, UEs)“ und „Parästhesie (PT, UEs)“.</p> <p>b. hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial</p> <p>c. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (außer spezifische UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3) bzw. subjektiver Entscheidung zum Abbruch der Therapie (Abbruch wegen UEs)</p> <p>d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Cancer-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>											

Für die Ergebnisse zu allen Endpunkten ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial, da bereits ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial vorliegt (siehe Abschnitt 2.3.2 zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial).

Abgesehen von den Endpunkten Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs ist für die Ergebnisse zu allen Endpunkten das hohe Verzerrungspotenzial zusätzlich darin begründet, dass die Endpunkte aus potenziell informativen Gründen unvollständig beobachtet wurden. Des Weiteren liegt bei den Ergebnissen zu den Endpunkten Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Abbruch wegen UEs, sowie den spezifischen UEs Hand-Fuß-Syndrom, Augenerkrankungen und Parästhesie ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden

Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch vor.

Der pU bewertet das Ergebnis zu dem Endpunkt Gesamtüberleben abweichend mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial. Für die Ergebnisse zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen bewertet der pU das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Talazoparib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs (CTCAE \geq Grad 3) sind in Anhang C dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang D dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Talazoparib		Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes ^a		Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
EMBRACA (2. Datenschnitt: 30.09.2019)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	266	19,6 [16,7; 22,7] 199 (74,8)	130	19,8 [17,6; 22,4] 97 (74,6)	0,86 [0,67; 1,10]; 0,236
Morbidität					
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ^c					
Fatigue	243	2,1 [1,5; 2,8] 166 (68,3)	104	1,5 [1,4; 1,9] 69 (66,3)	0,74 [0,55; 0,99]; 0,043
Übelkeit und Erbrechen	243	3,8 [2,3; 7,5] 139 (57,2)	104	3,0 [1,5; 11,3] 51 (49,0)	0,93 [0,66; 1,30]; 0,659
Schmerzen	243	5,7 [4,0; 9,7] 130 (53,5)	104	2,9 [1,6; 4,9] 61 (58,7)	0,55 [0,40; 0,75]; < 0,001
Dyspnoe	243	8,4 [5,6; 10,8] 122 (50,2)	104	7,8 [5,1; n. b.] 36 (34,6)	0,99 [0,67; 1,45]; 0,940
Schlaflosigkeit	243	10,4 [7,0; 17,1] 109 (44,9)	104	3,2 [1,8; 8,1] 53 (51,0)	0,54 [0,38; 0,76]; < 0,001
Appetitverlust	243	7,4 [4,9; 11,9] 128 (52,7)	104	2,3 [1,5; 4,2] 58 (55,8)	0,60 [0,44; 0,84]; 0,002
Obstipation	243	7,2 [5,7; 10,1] 118 (48,6)	104	10,1 [3,7; n. b.] 37 (35,6)	1,03 [0,70; 1,50]; 0,884
Diarrhö	243	10,7 [8,2; 16,0] 103 (42,4)	104	n. e. [3,5; n. b.] 34 (32,7)	0,79 [0,53; 1,19]; 0,256
EORTC QLQ-BR23 – Symptomskalen, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ^c					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	243	9,3 [5,8; 12,5] 119 (49,0)	104	3,5 [2,1; 10,6] 50 (48,1)	0,65 [0,46; 0,92]; 0,013
Symptome im Brustbereich	243	37,4 [23,5; n. b.] 59 (24,3)	104	12,5 [8,8; n. b.] 29 (27,9)	0,54 [0,34; 0,86]; 0,008
Symptome im Armbereich	243	6,9 [4,2; 14,9] 122 (50,2)	104	3,9 [2,1; 11,9] 49 (47,1)	0,70 [0,50; 0,99]; 0,044

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Talazoparib		Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes ^a		Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Belastung durch Haarausfall	keine verwertbaren Daten ^d				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ^e					
globaler Gesundheitsstatus	243	5,7 [3,8; 7,8] 130 (53,5)	104	3,3 [2,1; 5,0] 55 (52,9)	0,61 [0,44; 0,85]; 0,003
körperliche Funktion	243	9,3 [7,7; 14,9] 109 (44,9)	104	2,8 [2,1; 6,6] 53 (51,0)	0,51 [0,36; 0,72]; < 0,001
Rollenfunktion	243	4,6 [3,5; 6,6] 135 (55,6)	104	1,7 [1,1; 3,0] 64 (61,5)	0,56 [0,41; 0,77]; < 0,001
kognitive Funktion	243	4,4 [3,0; 7,5] 141 (58,0)	104	2,8 [1,7; 3,7] 56 (53,8)	0,71 [0,51; 0,98]; 0,038
emotionale Funktion	243	10,7 [6,4; 24,3] 101 (41,6)	104	3,5 [2,3; 9,9] 49 (47,1)	0,54 [0,38; 0,77]; < 0,001
soziale Funktion	243	8,2 [4,9; 12,5] 122 (50,2)	104	2,3 [1,6; 4,9] 54 (51,9)	0,60 [0,43; 0,84]; 0,003
EORTC QLQ-BR23 – Funktionsskalen, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ^e					
Körperbild	243	17,7 [11,5; n. b.] 88 (36,2)	104	4,9 [2,8; n. b.] 42 (40,4)	0,56 [0,38; 0,81]; 0,002
sexuelle Aktivität	243	32,8 [7,5; n. b.] 92 (37,9)	104	14,0 [3,6; n. b.] 33 (31,7)	0,95 [0,63; 1,42]; 0,799
Freude an Sex	keine verwertbaren Daten ^d				
Zukunftsperspektive	243	n. e. [24,8; n. b.] 68 (28,0)	104	n. e. [6,1; n. b.] 27 (26,0)	0,70 [0,44; 1,11]; 0,129
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	265	0,2 [0,1; 0,3] 261 (98,5)	114	0,1 [0,1; 0,2] 111 (97,4)	–
SUEs ^f	265	20,7 [15,3; 31,1] 95 (35,8)	114	n. e. [6,7; n. b.] 33 (28,9)	0,75 [0,49; 1,13]; 0,162

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Talazoparib		Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes ^a		Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 3) ^f	265	3,5 [2,8; 4,0] 183 (69,1)	114	2,0 [1,3; 3,5] 72 (63,2)	0,73 [0,55; 0,97]; 0,027
Abbruch wegen UEs ^f	265	n. e. 21 (7,9)	114	n. e. 10 (8,8)	0,59 [0,27; 1,27]; 0,169
myelodysplastisches Syndrom ^g (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	265	0 (0) ^h	114	0 (0) ^h	n. b. ⁱ
akute myeloische Leukämie ^j (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	265	0 (0) ^h	114	0 (0) ^h	n. b. ⁱ
Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs) ^k	265	n. e. 4 (1,5)	114	n. e. 28 (24,6)	0,05 [0,02; 0,14]; < 0,001
Anämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	265	18,1 [11,6; n. b.] 103 (38,9)	114	n. e. 5 (4,4)	7,23 [2,93; 17,79]; < 0,001
Thrombozytopenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	265	n. e. 22 (8,3)	114	n. e. 1 (0,9)	8,34 [1,12; 61,98]; 0,013
Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	265	n. e. 50 (18,9)	114	n. e. 26 (22,8)	0,61 [0,38; 0,99]; 0,044
Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	265	n. e. 2 (0,8)	114	n. e. [11,8; n. b.] 6 (5,3)	0,12 [0,02; 0,58]; 0,002
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)	265	n. e. 2 (0,8)	114	n. e. [16,5; n. b.] 8 (7,0)	0,04 [0,01; 0,32]; < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	265	n. e. 35 (13,2)	114	20,0 [20,0; n. b.] 21 (18,4)	0,38 [0,21; 0,68]; < 0,001
Parästhesie (PT, UEs)	265	n. e. 13 (4,9)	114	n. e. 14 (12,3)	0,23 [0,10; 0,53]; < 0,001

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Talazoparib		Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes ^a		Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
<p>a. Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl der Ärztin oder des Arztes</p> <p>b. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Anzahl vorheriger Chemotherapielinien für eine lokal fortgeschrittene und / oder metastasierte Erkrankung (0 / 1–3), TNBC Status der letzten Biopsie (ja / nein) und ZNS-Metastasen in der Krankheitsgeschichte (ja / nein).</p> <p>c. Eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen</p> <p>d. Zu Studienbeginn lag bei ca. 75 % bzw. 63 % der Patientinnen und Patienten kein Haarausfall bzw. keine sexuelle Aktivität vor. Diese Patientinnen und Patienten werden vom pU zu Monat 0 zensiert. Das Vorgehen des pU stellt nicht sicher, dass die Belastung von Patientinnen und Patienten, die erst im Verlauf der Behandlung Haarausfall entwickeln, bzw. sexuell aktiv werden, erfasst wird.</p> <p>e. Eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen</p> <p>f. Der pU betrachtet in Modul 4 A zusätzlich Auswertungen unter Ausschluss von krankheitsspezifischen Progressionsereignissen, wobei nicht ersichtlich ist, welche Ereignisse der pU als solche gewertet hat. Die Ergebnisse zu den Auswertungen unter Ausschluss von krankheitsspezifischen Progressionsereignissen sind zu den oben dargestellten Ergebnissen konsistent (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1).</p> <p>g. Der pU betrachtet für MDS die SMQ MDS, die für die vorliegende Nutzenbewertung keine ausreichend spezifische Operationalisierung darstellt. Aus den Ergebnissen zur SMQ MDS geht hervor, dass 1 (0,4 %) Patientin oder Patient im Talazoparib-Arm und keine Patientin bzw. kein Patient im Chemotherapiearm ein schweres Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) hatte.</p> <p>h. eigene Berechnung</p> <p>i. Da kein Ereignis auftrat, kann das HR nicht geschätzt werden.</p> <p>j. Der pU gibt an, die SMQ AML zu betrachten, wobei es sich jedoch nicht um eine SMQ gemäß MedDRA, sondern um eine vom pU prädefinierte Zusammenstellung von PTs handelt, die für die vorliegende Nutzenbewertung keine ausreichend spezifische Operationalisierung darstellt. In der vom pU betrachteten Zusammenstellung von PTs zu AML hatte keine Patientin bzw. kein Patient im Talazoparib-Arm und 1 (0,9 %) Patientin oder Patient im Chemotherapiearm ein schweres Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3).</p> <p>k. 1 (0,4 %) Patientin oder Patient im Talazoparib-Arm und 3 (2,6 %) Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm hatten ein schweres Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE-Grad ≥ 3).</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MDS: myelodysplastisches Syndrom; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Cancer-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; TNBC: tripelnegatives Mammakarzinom; ZNS: zentrales Nervensystem</p>					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des 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 ≥ 10 Punkte betrachtet (siehe Abschnitt 2.4.1).

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der sowohl die Zeit bis zur erstmaligen als auch die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung 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 (siehe Abschnitt 2.5.1). 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diese Symptomskalen jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diese Symptomskalen jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

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.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser zwar ebenfalls jeweils einen Zusatznutzen für die genannten Symptomskalen ableitet, aber trotz hohen Verzerrungspotenzials die Aussagesicherheit jeweils als Hinweis wertet.

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.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Auswertungen zum selben Ergebnis kommt.

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 ≥ 10 Punkte betrachtet (siehe Abschnitt 2.4.1).

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der sowohl die Zeit bis zur erstmaligen als auch die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung 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.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser zwar ebenfalls jeweils einen Zusatznutzen für die Skala globaler Gesundheitsstatus sowie die genannten Funktionsskalen ableitet, aber trotz hohen Verzerrungspotenzials die Aussagesicherheit jeweils als Hinweis wertet.

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.

Die Einschätzung zu der Funktionsskala sexuelle Aktivität weicht von der des pU ab, der für diese Skala einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet. Die Einschätzung zu der Funktionsskala Zukunftsperspektive entspricht insofern der des pU, als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Auswertungen zum selben Ergebnis kommt.

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.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Auswertungen zum selben Ergebnis kommt.

Nebenwirkungen

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.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Auswertungen zum selben Ergebnis kommt.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 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.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Auswertungen einen Zusatznutzen ableitet, wobei der pU aber trotz hohen Verzerrungspotenzials die Aussagesicherheit als Hinweis wertet.

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.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Auswertungen zum selben Ergebnis kommt.

Spezifische UEs

Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie (jeweils CTCAE-Grad ≥ 3)

Bei den spezifischen UEs myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie, jeweils CTCAE-Grad ≥ 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.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Auswertungen zum selben Ergebnis kommt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Neutropenie und Diarrhö (jeweils CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die spezifischen UEs Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Neutropenie und Diarrhö (jeweils CTCAE-Grad ≥ 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 das spezifische UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3) stimmt die Einschätzung mit der des pU insofern überein, als dieser für die SOC unabhängig vom Schweregrad einen Zusatznutzen ableitet. Für die spezifischen UEs Neutropenie und

Diarrhö (jeweils CTCAE-Grad ≥ 3) nimmt der pU keine separate Ableitung eines höheren oder geringeren Schadens vor, sondern leitet unabhängig vom Schweregrad zum einen für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darunter Neutropenie) einen geringeren Nutzen und zum anderen für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (darunter Diarrhö) einen Zusatznutzen von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Der pU äußert sich nur bei Ableitung eines Zusatznutzens zu der Aussagesicherheit und wertet diese trotz hohen Verzerrungspotenzials als Hinweis.

Anämie, Thrombozytopenie (jeweils CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die spezifischen UEs Anämie und Thrombozytopenie (jeweils CTCAE-Grad ≥ 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 Anämie und Thrombozytopenie (jeweils CTCAE-Grad ≥ 3) nimmt der pU keine separate Ableitung eines höheren oder geringeren Schadens vor, sondern leitet unabhängig vom Schweregrad für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darunter Anämie und Thrombozytopenie) einen geringeren Nutzen von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, ohne eine Angabe zur Aussagesicherheit zu machen.

Augenerkrankungen, Hand-Fuß-Syndrom und Parästhesie

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.

Für das spezifische UE Augenerkrankungen stimmt die Einschätzung mit der des pU insofern überein, als dieser anstelle des geringeren Schadens einen Zusatznutzen ableitet, wobei der pU die Aussagesicherheit jedoch trotz hohen Verzerrungspotenzials als Hinweis wertet. Für die spezifischen UEs Hand-Fuß-Syndrom und Parästhesie nimmt der pU keine separate Ableitung eines höheren oder geringeren Schadens vor, sondern leitet jeweils für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (darunter Hand-Fuß-Syndrom), sowie die SOC Erkrankungen des Nervensystems (darunter Parästhesie) einen Zusatznutzen von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, wobei der pU auch hier die Aussagesicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials als Hinweis wertet.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 50 Jahre, ≥ 50 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die Endpunkte, zu denen verwertbare Auswertungen vorliegen, wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch das Alter oder das Geschlecht identifiziert.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [24].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit und Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 [Symptomskalen]), sowie Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23 [Symptomskalen])

In dem Dossier liegen keine Informationen vor, die eine Zuordnung der Schweregradkategorie für die Symptomskalen Fatigue, Appetitverlust, Schmerzen und Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30, sowie Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 zulassen. Daher werden diese Symptomskalen jeweils der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Der pU nimmt keine Zuordnung für die genannten Symptomskalen zu einer Schweregradkategorie vor, erläutert jedoch zu Fatigue und Schmerzen, sowie den Symptomen erfasst über die Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23, dass die genannten Symptome die Patientinnen und Patienten beeinträchtigen.

Spezifische UEs

Hand-Fuß-Syndrom

Der Großteil der aufgetretenen Ereignisse bei diesem Endpunkt war nicht schwer (CTCAE-Grad < 3). Nur 1 (0,4 %) Patientin oder Patient im Talazoparib-Arm und 3 (2,6 %) Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm hatten ein schweres Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE-Grad ≥ 3). Daher wird der Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Der pU nimmt keine Zuordnung für diesen Endpunkt zu einer Schweregradkategorie vor, er erläutert jedoch, dass es sich um eine besonders belastende Nebenwirkung mit unterschiedlichen Schweregraden handelt.

Augenerkrankungen und Parästhesie

Für diese beiden Endpunkte liegen keine Angaben zu aufgetretenen schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) oder schwerwiegenden Ereignissen vor, daher werden die beiden spezifischen UEs Augenerkrankungen und Parästhesie jeweils der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Der pU nimmt keine Zuordnung für die genannten Endpunkte zu einer Schweregradkategorie vor.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Mortalität		
Gesamtüberleben	19,6 vs. 19,8 Monate HR: 0,86 [0,67; 1,10]; p = 0,236	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik		
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung		
Fatigue	2,1 vs. 1,5 Monate HR: 0,74 [0,55; 0,99]; p = 0,043	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Übelkeit und Erbrechen	3,8 vs. 3,0 Monate HR: 0,93 [0,66; 1,30]; p = 0,659	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	5,7 vs. 2,9 Monate HR: 0,55 [0,40; 0,75]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,80$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Dyspnoe	8,4 vs. 7,8 Monate HR: 0,99 [0,67; 1,45]; p = 0,940	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	10,4 vs. 3,2 Monate HR: 0,54 [0,38; 0,76]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,80$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Appetitverlust	7,4 vs. 2,3 Monate HR: 0,60 [0,44; 0,84]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Obstipation	7,2 vs. 10,1 Monate HR: 1,03 [0,70; 1,50]; p = 0,884	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	10,7 Monate vs. n. e. HR: 0,79 [0,53; 1,19]; p = 0,256	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
EORTC QLQ-BR23 – Symptomskalen, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	9,3 vs. 3,5 Monate HR: 0,65 [0,46; 0,92]; p = 0,013	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Symptome im Brustbereich	37,4 vs. 12,5 Monate HR: 0,54 [0,34; 0,86]; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Symptome im Armbereich	6,9 vs. 3,9 Monate HR: 0,70 [0,50; 0,99]; p = 0,044	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Belastung durch Haarausfall	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung		
globaler Gesundheitsstatus	5,7 vs. 3,3 Monate HR: 0,61 [0,44; 0,85]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
körperliche Funktion	9,3 vs. 2,8 Monate HR: 0,51 [0,36; 0,72]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $KI_o < 0,75$ und Risiko $\geq 5\%$ Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Rollenfunktion	4,6 vs. 1,7 Monate HR: 0,56 [0,41; 0,77]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
kognitive Funktion	4,4 vs. 2,8 Monate HR: 0,71 [0,51; 0,98]; p = 0,038 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
emotionale Funktion	10,7 vs. 3,5 Monate HR: 0,54 [0,38; 0,77]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
soziale Funktion	8,2 vs. 2,3 Monate HR: 0,60 [0,43; 0,84]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
EORTC QLQ-BR23 – Funktionsskalen, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung		
Körperbild	17,7 vs. 4,9 Monate HR: 0,56 [0,38; 0,81]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
sexuelle Aktivität	32,8 vs. 14,0 Monate HR: 0,95 [0,63; 1,42]; p = 0,799	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Freude an Sex	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	n. e. vs. n. e. HR: 0,70 [0,44; 1,11]; p = 0,129	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	20,7 Monate vs. n. e. HR: 0,75 [0,49; 1,13]; p = 0,162	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	3,5 vs. 2,0 Monate HR: 0,73 [0,55; 0,97]; p = 0,027 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,59 [0,27; 1,27]; p = 0,169	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
myelodysplastisches Syndrom (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	Ereignisanteile: 0 % vs. 0 % HR: n. b.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
akute myeloische Leukämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	Ereignisanteile: 0 % vs. 0 % HR: n. b.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,05 [0,02; 0,14]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Anämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	18,1 Monate vs. n. e. HR: 7,23 [2,93; 17,79]; p < 0,001 HR: 0,14 [0,06; 0,34] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Thrombozytopenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 8,34 [1,12; 61,98]; p = 0,013 HR: 0,12 [0,02; 0,89] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 0,61 [0,38; 0,99]; p = 0,044 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 0,12 [0,02; 0,58]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75 und Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 0,04 [0,01; 0,32]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75 und Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	n. e. vs. 20,0 Monate HR: 0,38 [0,21; 0,68]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Parästhesie (PT, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,23 [0,10; 0,53]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl der Ärztin oder des Arztes b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀) d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI₀: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Talazoparib im Vergleich mit der zweckmäßige Vergleichstherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Körperbild: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ körperliche Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ kognitive Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering <ul style="list-style-type: none"> ▫ spezifische UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): <ul style="list-style-type: none"> - Neutropenie: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Diarrhö: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich 	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifische UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anämie: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Thrombozytopenie: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schmerzen, Schlaflosigkeit: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Appetitverlust, Symptome im Brustbereich: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifische UEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hand-Fuß-Syndrom, Augenerkrankungen, Parästhesie: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	–
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 ≥ 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 ≥ 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 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Talazoparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Talazoparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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 ^{b, c, d}	Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie ^e	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^f
<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 fett 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 ≥ 2 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht insofern von der des pU ab als dieser einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Brustkrebs nachvollziehbar und plausibel dar.

Der pU gibt korrekt gemäß der Fachinformation [13] an, dass Talazoparib als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet wird, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Ebenfalls in Übereinstimmung mit der Fachinformation [13] gibt der pU an, dass

- die Patientinnen und Patienten zuvor mit einem Anthrazyklin und / oder einem Taxan im neoadjuvanten, adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein sollten, es sei denn, diese Behandlungen waren für sie nicht geeignet, und
- Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs außerdem bereits eine endokrinbasierte Therapie erhalten haben sollten oder diese Therapie für sie als nicht geeignet eingestuft sein sollte.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass bei prognostisch ungünstigen Leber- und Hirnmetastasen trotz optimierter Früherkennung und bestehenden Behandlungsoptionen ein unverändert hoher therapeutischer Bedarf besteht. Außerdem gibt der pU an, dass in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit vorliegender BRCA-Mutation in der Keimbahn aufgrund eines 6-fach erhöhten Erkrankungsrisikos, eines frühzeitigen Erkrankungsbeginns und eines vermehrten Auftretens von Mammakarzinomen mit dem prognostisch ungünstigeren TNBC-Subtyp ein besonders hoher medizinischer Bedarf besteht.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

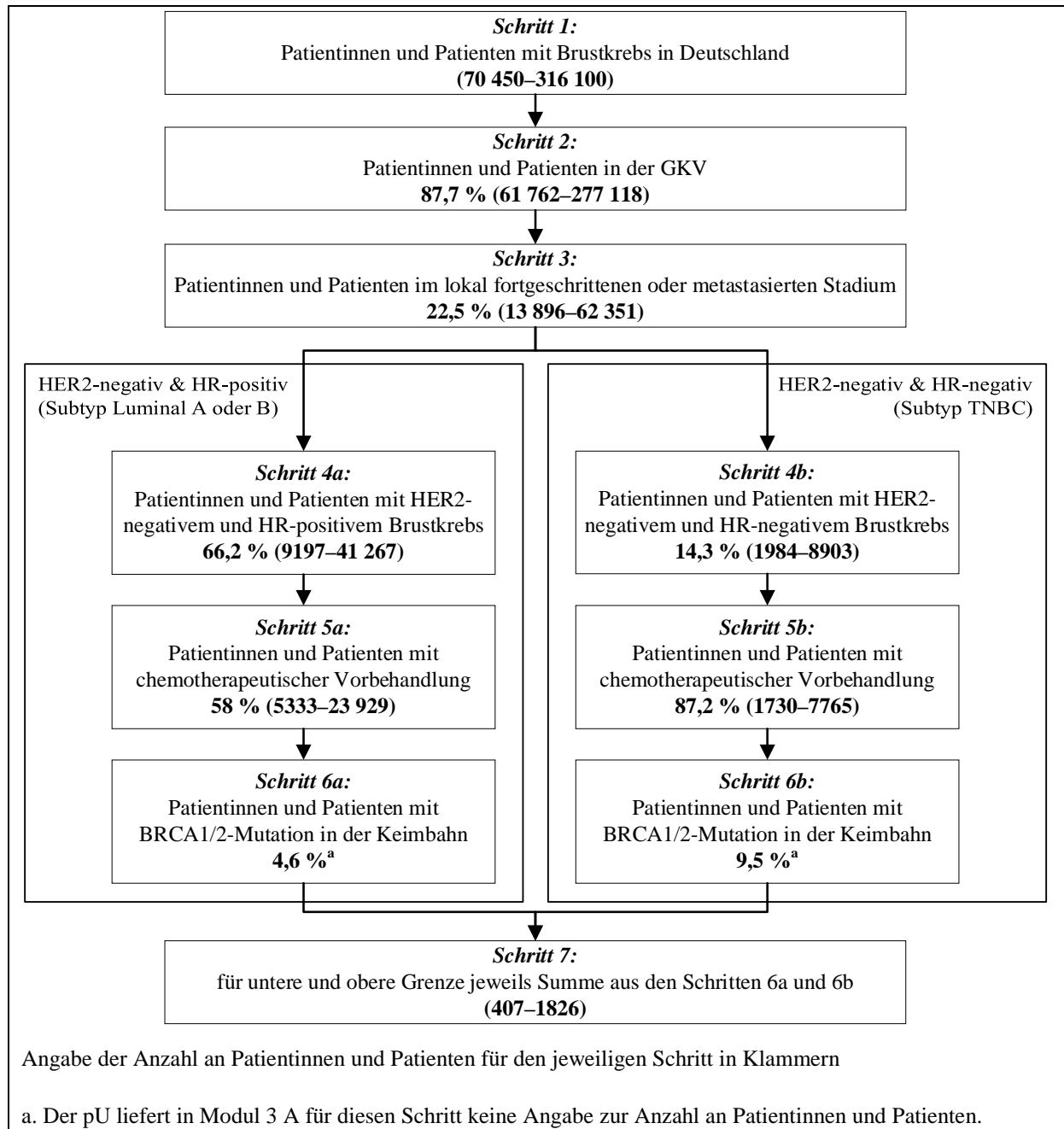


Abbildung 1: Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs in Deutschland

Für die untere Grenze entnimmt der pU der Publikation Krebs in Deutschland für 2015 / 2016 des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [20] eine für das Jahr 2020 prognostizierte Inzidenz von – summiert über Männer und Frauen – 70 450 Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs.

Für die obere Grenze entnimmt der pU der gleichen Quelle [20] eine für das Jahr 2016 angegebene 5-Jahres-Prävalenz von – summiert über Männer und Frauen – 316 100 Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs.

Schritt 2) von Schritt 1 diejenigen Patientinnen und Patienten in der GKV

Der pU nimmt einen GKV-Anteil unter den Betroffenen von 87,7 % an.

Schritt 3) von Schritt 2 diejenigen Patientinnen und Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Der pU schätzt sowohl die Anteile der Patientinnen und Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium befinden, als auch die Anteile der Patientinnen und Patienten, die im Krankheitsverlauf in das metastasierte Stadium übergehen. Zur Operationalisierung des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Brustkrebses mit nicht kurativer Zielsetzung zieht der pU die Stadien IIIC bzw. IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) heran.

Neuerkrankungen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

Für neu Erkrankte im Stadium IIIC entnimmt der pU dem Krebsregister Baden-Württemberg [25] für das Jahr 2009 einen Anteilswert von 3,6 %, indem der pU die Anzahl der Patientinnen mit Brustkrebs im Stadium IIIC ins Verhältnis zur Anzahl der Patientinnen mit bekanntem Stadium setzt.

Für neu Erkrankte im Stadium IV entnimmt der pU dem Krebsregister Schleswig-Holstein [26] für die Jahre 2012 bis 2014 einen auf Frauen bezogenen Anteilswert von 7,2 %.

Übergang ins metastasierte Stadium im Krankheitsverlauf

Für den Anteil der Patientinnen, die im Krankheitsverlauf in das Stadium IV übergehen, zieht der pU einen vom Tumorregister München (TRM) angegebenen Anteilswert von 11,7 % heran. Der zugehörigen Quelle [27] ist zu entnehmen, dass sich dieser Anteilswert auf 42 072 Patientinnen bezieht, deren Diagnose ohne Metastasen im Zeitraum der Jahre 1998 bis 2016 erfolgte und die innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose eine Metastasierung aufwiesen.

Summe der Anteilswerte und Anwendung auf die in Schritt 2 geschätzte Spanne

Der pU bildet die Summe der oben angegebenen Anteilswerte und wendet das Ergebnis (22,5 %) auf die im vorigen Schritt geschätzte Spanne an.

Schritte 4 bis 7)

Der pU ermittelt zunächst von den Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 die Anteilswerte derjenigen, deren Brustkrebs HER2-negativ und hormonrezeptorpositiv (Schritt 4a: Subtyp Luminal A oder B) bzw. HER2-negativ und hormonrezeptornegativ (Schritt 4b: Subtyp TNBC) ist. Der Grund hierfür ist, dass der pU anschließend die sich zwischen den Subtypen unterscheidenden Anteilswerte für eine chemotherapeutische Vorbehandlung (Schritt 5a bzw. 5b) und für

eine BRCA1/2-Mutation in der Keimbahn (Schritt 6a bzw. 6b) veranschlagt. In Schritt 7 summiert der pU die Ergebnisse aus den Schritten 6a und 6b. Das Vorgehen des pU zu diesen einzelnen Schritten wird im Folgenden beschrieben.

Schritte 4a, 5a und 6a)

Schritt 4a) von Schritt 3 diejenigen Patientinnen und Patienten, deren Brustkrebs HER2-negativ und hormonrezeptorpositiv ist

Der pU veranschlagt einen Anteil von 66,2 % mit HER2-negativem und hormonrezeptorpositivem Brustkrebs (Subtyp Luminal A oder B). Bei der dazu zitierten Quelle [22] handelt es sich laut pU um eine Auswertung zu einem vom deutschen Forschungsnetzwerk PRAEGNANT aufgebauten multizentrischen Register, in dem 2493 Patientinnen und Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs und dokumentiertem molekularem Subtyp zum Datenschnitt 13.05.2019 eingeschlossen waren.

Schritt 5a) von Schritt 4a diejenigen Patientinnen und Patienten mit chemotherapeutischer Vorbehandlung

Der pU geht auf Basis von Leitlinien [17,18,21,28] davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, die im Anwendungsgebiet von Talazoparib genannte Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und / oder einem Taxan [13] erhalten haben, sofern keine Kontraindikationen vorlagen. Vor diesem Hintergrund zieht der pU eine Publikation zum PRAEGNANT-Register [29] zu 958 zwischen Juli 2014 und März 2017 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem und hormonrezeptorpositivem Brustkrebs heran. Für diejenigen mit aktueller Chemotherapie im metastasierten Setting ermittelt der pU den Anteil derjenigen, die bereits vorher mindestens 1 Chemotherapie abgeschlossen haben. Insgesamt veranschlagt der pU für Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem und hormonrezeptorpositivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs einen Anteil von 58 % mit Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und / oder einem Taxan.

Schritt 6a) von Schritt 5a diejenigen Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation in der Keimbahn

Der pU berechnet auf Basis von auf einem Poster präsentierten Ergebnissen [30] einen mittleren Anteil von 4,6 % mit BRCA1/2-Mutation in der Keimbahn. Dieser Anteilswert bezieht sich auf 828 bis zum 18.11.2016 in das PRAEGNANT-Register eingeschlossene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Brustkrebs und dem Subtyp Luminal A oder B.

Schritte 4b, 5b und 6b)

Schritt 4b) von Schritt 3 diejenigen Patientinnen und Patienten, deren Brustkrebs HER2-negativ und hormonrezeptornegativ ist

Auf Basis der bereits in Schritt 4a genannten Quelle [22], die laut pU eine Auswertung zum PRAEGNANT-Register darstellt, veranschlagt der pU einen Anteil von 14,3 % mit HER2-negativem und hormonrezeptornegativem Brustkrebs (Subtyp TNBC).

Schritt 5b) von Schritt 4b diejenigen Patientinnen und Patienten mit chemotherapeutischer Vorbehandlung

Der pU nimmt an, dass alle Patientinnen und Patienten – und somit auch diejenigen mit dem Subtyp TNBC –, die sich – bezogen auf das metastasierte Setting – in der 2. oder 3. Therapielinie befinden, in der 1. Therapielinie eine Chemotherapie erhalten haben. Der pU veranschlagt für Patientinnen und Patienten in der 2. oder 3. Therapielinie und somit für die chemotherapeutische Vorbehandlung einen Anteilswert von 42,4 % und zitiert eine Quelle [31], bei der es sich laut pU um Ergebnisse einer Zentrumsbefragung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) Organkommission Mamma aus dem Jahr 2018 zu 1425 dokumentierten Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom handelt.

Zusätzlich berücksichtigt der pU Patientinnen und Patientinnen mit dem Subtyp TNBC, die sich – bezogen auf das metastasierte Setting – in der 1. Therapielinie befinden und bereits im (neo)adjuvanten Setting eine Chemotherapie erhalten haben. Hierzu zieht der pU eine Analyse des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) [32] zu 1395 zwischen den Jahren 2007 und 2015 im TMK registrierten Patientinnen heran, die – bezogen auf das fortgeschrittene oder metastasierte Setting – eine palliative Erstlinientherapie erhalten haben und deren Rezeptorstatus bekannt war. Aus dieser Quelle leitet der pU für Patientinnen und Patienten mit dem Subtyp TNBC und der palliativen Erstlinientherapie einen Anteil von 77,8 % ohne Fernmetastasen bei Diagnose ab. Der pU nimmt an, dass bei allen diesen Patientinnen und Patienten im (neo)adjuvanten Setting eine chemotherapeutische Vorbehandlung erfolgt ist. Somit multipliziert der pU den Anteil von 77,8 % mit dem Anteil derjenigen, die sich in der 1. Therapielinie befinden ($77,8 \% * [100 \% - 42,4 \%] = 44,8 \%$).

In Summe beider Anteilswerte ($42,4 \% + 44,8 \%$) veranschlagt der pU für Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem und hormonrezeptornegativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs einen Anteil von 87,2 % mit chemotherapeutischer Vorbehandlung, gleichgesetzt mit einer Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und / oder einem Taxan (siehe 1. Satz zu Schritt 5a).

Schritt 6b) von Schritt 5b diejenigen Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation in der Keimbahn

Auf Basis der zu Schritt 6a genannten auf einem Poster präsentierten Ergebnisse [30] veranschlagt der pU für Patientinnen und Patienten mit dem Subtyp TNBC einen Anteil von 9,5 % mit BRCA1/2-Mutation in der Keimbahn.

Schritt 7) Summe der Ergebnisse aus den Schritten 6a und 6b

Aus den Ergebnissen aus den Schritten 6a und 6b bildet der pU die Summe der unteren Grenzen sowie die Summe der oberen Grenzen. Als Ergebnis gibt der pU für die GKV-Zielpopulation eine Spanne von 407 bis 1826 Patientinnen und Patienten an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Jedoch ist die vom pU angegebene Spanne mit Unsicherheit behaftet. Sie ist auf methodische Schwächen, die unzureichende Datenlage, Unter- und Überschätzungen sowie Unsicherheiten zurückzuführen, von denen die wesentlichen in der Reihenfolge der Herleitungsschritte im Folgenden erläutert werden.

Zu Schritten 1 und 3)

Der pU zieht für die obere Grenze lediglich die 5-Jahres-Prävalenz (Schritt 1) bzw. den Anteilswert für den Übergang in das Stadium IV innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose (Schritt 3) heran, obwohl in den Quellen für Brustkrebs insgesamt eine höhere 10-Jahres-Prävalenz [20] und ein höherer Anteilswert für den Übergang in das Stadium IV bei höherer Beobachtungsdauer angegeben sind [27]. Auch zeigen die Charakteristika der Population der Zulassungsstudie EMBRACA, dass das Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten umfasst, die vor mehr als 5 Jahren erstdiagnostiziert wurden.

Zu Schritt 3)

Der vom pU veranschlagte Anteil der Patientinnen im Stadium IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose ist unsicher: Es liegt ausschließlich eine Quelle aus dem Jahr 2009 vor [25], in der zudem auf ein erhebliches Verzerrungspotenzial hingewiesen wird, da unter anderem die Brustkrebszentren zum Auswertungszeitpunkt noch nicht in die Meldepflicht einbezogen waren. Außerdem lagen für 19,6 % der eingegangenen Meldungen keine Angaben zum UICC-Stadium vor.

Ferner trägt zur Unsicherheit bei, dass von Krebsregistern anderer Bundesländer für das Stadium IV abweichende Anteilswerte angegeben wurden [33,34].

Darüber hinaus wendet der pU für den Übergang ins metastasierte Stadium einen Anteilswert auf prävalente Patientinnen an, dessen Basis inzidente Patientinnen darstellen. Dies kann für die obere Grenze einerseits zu einer Überschätzung führen, da ein metastasiertes Stadium mit einer eher ungünstigeren Prognose verbunden ist, wodurch sich möglicherweise ein geringerer Anteilswert für in diesem Stadium noch lebende prävalente Patientinnen und Patienten ergibt. Andererseits ist der zugrunde liegenden Quelle [27] zu entnehmen, dass die Ergebnisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein können.

Auch wendet der pU auf Patientinnen und Patienten, die bereits über Anteilswerte der Neuerkrankungen mit fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Brustkrebs gezählt wurden, den Anteil mit Übergang ins metastasierte Stadium an. Dies führt zu Doppelzählungen.

Außerdem berücksichtigt der pU zwar Patientinnen und Patienten, die erst im Krankheitsverlauf in das metastasierte Stadium eintreten, nicht jedoch diejenigen, die erst im Krankheitsverlauf in das fortgeschrittene Stadium eintreten.

Zu Schritten 4 bis 6)

Der pU veranschlagt für die untere und die obere Grenze gleiche Anteilswerte für Subtypen und für die chemotherapeutische Vorbehandlung, obwohl die untere Grenze auf der Inzidenz und die obere Grenze auf der Prävalenz basiert und für beide unterschiedliche Anteilswerte anzunehmen sind.

Zu Schritt 4a)

Der Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem und hormonrezeptorpositivem Brustkrebs (Schritt 4a: 66,2 %) ist unsicher. In Abhängigkeit der herangezogenen Quellen ergeben sich unterschiedliche Anteilswerte. Beispielsweise ist der vom pU gelieferten Quelle zum TMK [32] der Anteilswert 54 % zu entnehmen. Der pU hätte die Unsicherheit durch Bildung einer Spanne von Anteilswerten adressieren können.

Zu Schritten 5a und 5b)

Die Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit chemotherapeutischer Vorbehandlung beziehen sich ausschließlich auf Erkrankte mit Metastasen statt auch auf diejenigen mit Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen Stadium und – Schritt 5a betreffend – ausschließlich auf Patientinnen und Patienten, die mindestens eine 2. Chemotherapie begonnen haben, obwohl das Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten umfasst, die nicht mehr als 1 Chemotherapie erhalten haben [13]. Außerdem ist in der zugehörigen Auswertung für 16,9 % mit Chemotherapie als Erstlinientherapie im metastasierten Setting unklar, wie hoch der Anteil mit voriger Behandlung mit einem Anthrazyklin und / oder einem Taxan war [29].

Zusätzlich nimmt der pU in Schritt 5b an, dass von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom – unabhängig vom Subtyp – die Anteilswerte für die 1., 2. und 3. Therapielinie auf den Subtyp TNBC übertragbar sind. Diese Annahme ist jedoch mit Unsicherheit behaftet, da wegen der schlechteren Prognose bei diesem Subtyp abweichende Anteilswerte möglich sind.

Darüber hinaus sind Patientinnen und Patienten, für die ein Anthrazyklin und / oder ein Taxan nicht geeignet war, ebenfalls vom Anwendungsgebiet umfasst [13]. Zur Anzahl dieser Patientinnen und Patienten, die in der vom pU angegebenen Spanne nicht enthalten ist, liegen keine Angaben vor.

Zu Schritten 6a und 6b)

Die Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation beziehen sich – wie auch in den Schritten 5a und 5b – ausschließlich auf Erkrankte mit Metastasen statt auch auf diejenigen mit Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen Stadium. Auch ist unklar, inwieweit die Patientinnen und Patienten, die den Anteilswerten zugrunde liegen, vorher mit einem Anthrazyklin und / oder einem Taxan behandelt wurden bzw. diese für sie nicht geeignet waren. Zusätzlich ist unklar, ob – wie in der Fachinformation zur Anwendung von Talazoparib vorausge-

setzt [13] – die Mutation in allen Fällen als (vermutlich) pathogen nachgewiesen wurde. Außerdem liegen Hinweise vor, dass der Anteilswert für BRCA1/2-Mutationen beim Subtyp TNBC von der Angabe des pU abweichen kann [35].

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht für Brustkrebs in Deutschland von einer gleichbleibenden Inzidenz und von einer näherungsweise gleichbleibenden Metastasierungsrate aus. Zur Änderung der Prävalenz liefert der pU keine Angaben.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 18 in Verbindung mit Tabelle 19.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Capecitabin oder
- Eribulin oder
- Vinorelbin oder
- eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine anthrazyklin- und taxanhaltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie infrage kommt)

Vom pU berücksichtigte Therapien

Bei der Darstellung der Behandlungsdauer, des Verbrauchs sowie der Kosten liefert der pU Angaben zu Talazoparib, Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin (intravenös sowie oral) sowie

- zu den Anthrazyklinen (jeweils in Monotherapie) Doxorubicin (nicht Polyethylenglycol[PEG]-liposomale sowie PEG-liposomale Formulierung) und Epirubicin und
- zu den Taxanen (jeweils in Monotherapie) Docetaxel und Paclitaxel (inkl. Paclitaxel als albumingebundene Nanopartikel-Formulierung [nab]).

Vom pU unberücksichtigte Therapien

Der pU berücksichtigt ausschließlich Monotherapien, jedoch keine Kombinationstherapien. Es ist jedoch zu beachten, dass auch Kombinationstherapien möglich sind, die laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) [17] bei

hohem Remissionsdruck aufgrund stärkerer Beschwerden, fortgeschrittenen viszeralen Metastasen oder raschem Tumorwachstum durchgeführt werden sollten. Darüber hinaus wird sowohl in der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) [18] als auch in der Leitlinie der DGHO [17] darauf hingewiesen, dass als Alternative zur Kombinationschemotherapie die sequenzielle Applikation von einzelnen Zytostatika möglich ist. Zu Therapien mittels sequenzieller Applikationen macht der pU keine Angaben.

3.2.1 Behandlungsdauer

Da in den Fachinformationen von Talazoparib, Eribulin, Capecitabin, Vinorelbin, Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung), Docetaxel und Paclitaxel keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist [13,14,16,36-41], wird dafür in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe entsprechen weitgehend den Fachinformationen [13,14,16,36-43]. Dabei ist Folgendes zu beachten: Für Eribulin, Capecitabin, Vinorelbin, Doxorubicin, Docetaxel und Paclitaxel rundet der pU teilweise die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf volle Zyklen ab und berechnet daraus die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine entsprechend höhere Anzahl der Behandlungstage pro Jahr.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch der in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe entsprechen bei den von ihm veranschlagten Behandlungsdauern (siehe Abschnitt 3.2.1) weitgehend den Fachinformationen [13,14,16,36-43]. Für Wirkstoffe, deren Verbrauch sich nach der Körperoberfläche richtet, legt der pU die Du Bois-Formel [44] sowie die durchschnittlichen Körpermaße für erwachsene Frauen (68,7 kg, 166 cm) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2017 [45] zugrunde. Dabei ist Folgendes zu beachten: Für Vinorelbin (oral) beziffert der pU den Verbrauch für das 1. Behandlungsjahr. Für das Folgejahr gibt der pU korrekt an, dass höhere Kosten entstehen, da dann die Aufdosierung von 60 mg/m² auf 80 mg/m² Körperoberfläche entfällt. Dies berücksichtigt der pU jedoch nicht in den weiteren Berechnungen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Talazoparib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2020, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der für die zweckmäßige Vergleichstherapie in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe geben für die von ihm veranschlagten Packungen korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2020 wieder. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

- Für die zu Doxorubicin vom pU gewählten Packungen in den Wirkstärken 100 mg und 150 mg veranschlagt er Rabatte auf Basis der Festbeträge, obwohl jeweils ein Solitärstatus besteht und daher für diese Packungen diese Rabatte nicht zu veranschlagen sind. Eine wirtschaftlichere – jedoch nicht zweckmäßigere – Option besteht mit Packungen in der Wirkstärke 50 mg, für die kein Solitärstatus besteht und somit ein Rabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt werden kann.
- Für Paclitaxel in der Wirkstärke 300 mg stehen wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung als das vom pU gewählte.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Paclitaxel berücksichtigt der pU Kosten für die Prämedikation. Dabei ist zu beachten, dass der pU für Dexamethason einen Rabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt, obwohl ein Solitärstatus besteht und daher dieser Rabatt nicht zu veranschlagen ist. Für alle in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe – inkl. Paclitaxel – bleiben (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, beispielsweise die Überwachung von Laborwerten und von kardiologischen Parametern, die sich aus den Fachinformationen ergeben [13,14,16,36-43], vom pU unberücksichtigt.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika nach Hilfstaxe berücksichtigt der pU bei den von ihm veranschlagten Behandlungsdauern (siehe Abschnitt 3.2.1) weitgehend korrekt. Der pU setzt für Eribulin und Epirubicin generell eine Zubereitungspauschale an. Dies ist korrekt für diejenigen Fälle, in denen eine Verdünnung erfolgt. Die Verdünnung ist für diese Wirkstoffe allerdings nicht zwingend [16,46].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient für die in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe. Eine Übersicht über diese vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 20 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten enthalten Arzneimittelkosten sowie ggf. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe.

Arzneimittelkosten

Bei der vom pU angegebenen Rundung (sofern zutreffend) der Anzahl der Zyklen und entsprechend der Behandlungstage pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.1) sind die vom pU für alle in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr plausibel – mit folgenden Ausnahmen:

- Für Doxorubicin stellen die Angaben des pU Unterschätzungen dar, da der pU Rabatte auf Basis der Festbeträge trotz Solitärstatus veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.3).
- Für Paclitaxel stellt die Angabe des pU eine Überschätzung dar, da in der Wirkstärke 300 mg wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung stehen als das vom pU gewählte.

Für Vinorelbin (oral) entstehen je Folgejahr höhere Arzneimittelkosten als vom pU für das 1. Jahr angegeben, da die Aufdosierung je Folgejahr entfällt.

Wird die Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr berechnet, so ergeben sich teilweise höhere Arzneimittelkosten als vom pU angegeben.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe

Der pU berücksichtigt zwar für Paclitaxel Kosten für die Prämedikation. Jedoch bleiben für alle in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe – inkl. Paclitaxel – (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vom pU unberücksichtigt.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika nach Hilfstaxe gibt der pU weitgehend korrekt an. Die Kosten können höher liegen, wenn mehr Behandlungstage anfallen als vom pU veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.1). Zusätzlich ist zu beachten, dass der pU für Eribulin und Epirubicin generell die Zubereitungspauschale ansetzt. Dies ist korrekt für diejenigen Fälle, in denen eine Verdünnung erfolgt. Die Verdünnung ist für diese Wirkstoffe allerdings nicht zwingend [16,46].

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU nennt korrekt die Patientengruppen, die gemäß Fachinformation [13] nicht mit Talazoparib behandelt werden sollten. Er weist jedoch darauf hin, dass keine Angaben zu deren Anteilen verfügbar seien.

Zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE gibt der pU einen Patientenanteil von 7,9 % an, der laut pU in der Zulassungsstudie EMBRACA im Talazoparib-Arm (Datenschnitt 30.09.2019) vorlag.

Der pU geht davon aus, dass sich der Anteil der Patientinnen und Patienten, die auf eine BRCA-Mutation in der Keimbahn getestet werden, in den nächsten Jahren erhöhen wird. Für Patientinnen und Patienten mit (vermutlich) pathogener BRCA-Mutation in der Keimbahn geht der pU davon aus, dass sie größtenteils mit Talazoparib oder Olaparib behandelt werden.

Laut pU kann grundsätzlich von einer ambulanten Versorgungsform ausgegangen werden.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Talazoparib wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patientinnen und Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und / oder einem Taxan im (neo)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.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Talazoparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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 ^{b, c, d}	Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie ^e	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^f
<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 fett 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 ≥ 2 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.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Talazoparib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b, c}	407–1826	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet insbesondere wegen fehlender Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ längeren Betrachtungszeiträumen zur Prävalenzschätzung, ▪ Patientinnen und Patienten mit Übergang ins fortgeschrittene Stadium, ▪ Patientinnen und Patienten, für die ein Anthrazyklin und / oder ein Taxan nicht geeignet war, sowie ▪ möglichen abweichenden Anteilswerten für Brustkrebs-Subtypen, für Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und / oder einem Taxan und für eine BRCA1/2-Mutation.

a. Angabe des pU
 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.
 c. Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrinbasierte Therapie erhalten haben, oder diese Therapie sollte für sie als nicht geeignet eingestuft sein.

BRCA1/2: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1/2; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar ^b	
Talazoparib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes ^c oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{d, e}	82 693,03	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben unberücksichtigt. Für Vinorelbin können je Folgejahr höhere Arzneimittelkosten entstehen.	
Capecitabin		2393,61		
Vinorelbin (oral)		29 591,74		
Vinorelbin (intravenös)			11 260,34–12 708,80	Die Arzneimittelkosten und Kosten für die Zubereitungspauschale sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben unberücksichtigt.
Eribulin			41 725,48	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben unberücksichtigt. Die Kosten für die Zubereitungspauschale sind plausibel, sofern eine Verdünnung erfolgt, die für diese Wirkstoffe jedoch nicht zwingend ist.
Epirubicin			5398,10–6434,88	
Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung)			2325,55–3773,44	Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt. Die Kosten für die Zubereitungspauschale sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben unberücksichtigt.
Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)			42 774,42	Die Arzneimittelkosten und Kosten für die Zubereitungspauschale sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben unberücksichtigt.
Docetaxel			24 890,21	
nab-Paclitaxel			33 201,85	
Paclitaxel		20 591,92		
			Die Arzneimittelkosten sind überschätzt. Die Kosten für die Zubereitungspauschale sind plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.	

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar ^b
<p>a. Angaben des pU, welche Arzneimittelkosten und – bei Paclitaxel – Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie – außer bei Talazoparib, Capecitabin und Vinorelbin (oral) – Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfsstufe beinhalten.</p> <p>b. Die Kommentare gelten für die vom pU vorgenommene Rundung (sofern zutreffend) der Anzahl der Zyklen und entsprechend der Behandlungstage pro Jahr. Wird keine Rundung vorgenommen, so liegen die Kosten entsprechend höher.</p> <p>c. Die Wirkstoffe Vinorelbin, Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung) und Paclitaxel (beide Formulierungen) sind als Monotherapie nicht zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms zugelassen.</p> <p>d. 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>e. Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrinbasierte Therapie erhalten haben, oder diese Therapie sollte für sie als nicht geeignet eingestuft sein.</p> <p>BRCA1/2: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1/2; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; nab: albumingebundene Nanopartikel-Formulierung; PEG: Polyethylenglycol; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die folgenden Informationen sind der Fachinformation von Talazoparib entnommen.

Anforderungen an die Qualifikationen von Ärztinnen und Ärzten

Die Behandlung mit Talazoparib sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt durchgeführt und überwacht werden.

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 1 mg Talazoparib. Die Therapie sollte bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden.

Dosisanpassungen

Für die Kontrolle unerwünschter Arzneimittelwirkungen sollten je nach Schweregrad und klinischem Erscheinungsbild Unterbrechungen der Behandlung oder Dosisreduktionen in Betracht gezogen werden (Tabelle 1-14). Empfohlene Dosisreduktionen sind in Tabelle 1-13 aufgeführt.

Tabelle 1-13: Dosisanpassungen bei Toxizitäten

	Dosisstufe
Empfohlene Anfangsdosis	1 mg (eine 1 mg Kapsel) einmal täglich
Erste Dosisreduktion	0,75 mg (drei 0,25 mg Kapseln) einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	0,5 mg (zwei 0,25 mg Kapseln) einmal täglich
Dritte Dosisreduktion	0,25 mg (eine 0,25 mg Kapsel) einmal täglich
mg: Milligramm	

Vor Beginn der Behandlung mit Talazoparib sollte eine Kontrolle des Blutbilds erfolgen, die anschließend jeden Monat und sofern klinisch indiziert wiederholt werden sollte (siehe Tabelle 1-14).

Tabelle 1-14: Dosisanpassungen und Dosismanagement

	Unterbrechung der Behandlung mit Talazoparib bis zum Erreichen folgender Werte Wiederaufnahme der Behandlung mit Talazoparib	
Hämoglobin < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Wiederaufnahme der Behandlung mit Talazoparib mit der nächstniedrigen Dosierung
Thrombozytenzahl < 50.000/µl	≥ 75.000/µl	
Neutrophilenzahl < 1.000/µl	≥ 1.500/µl	
Nicht-hämatologische Nebenwirkung des Grads 3 oder 4	≤ Grad 1	Wiederaufnahme der Behandlung mit Talazoparib mit der nächstniedrigen Dosierung in Betracht ziehen oder Talazoparib endgültig absetzen
dl: Deziliter; g: Gramm; µl: Mikroliter		

Starke P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren können zu einer erhöhten Talazoparib-Exposition führen. Die gleichzeitige Anwendung von starken P-gp-Inhibitoren während der Behandlung mit Talazoparib sollte vermieden werden. Eine gleichzeitige Anwendung sollte erst nach sorgfältiger Abwägung der möglichen Vorteile und Risiken erfolgen. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit starken P-gp-Inhibitoren nicht vermeidbar ist, sollte die Dosis von Talazoparib auf einmal täglich 0,75 mg reduziert werden. Nach dem Absetzen des starken P-gp-Inhibitors kann die Dosis von Talazoparib (nach 3–5 Halbwertszeiten des P-gp-Inhibitors) auf die vor Beginn der Behandlung mit dem starken P-gp-Inhibitor verwendete Dosis erhöht werden.

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Myelosuppression

Bei Patienten, die mit Talazoparib behandelt wurden, wurde über Myelosuppression in Form einer Anämie, Leukopenie/ Neutropenie und/ oder Thrombozytopenie berichtet. Die Behandlung mit Talazoparib sollte erst begonnen werden, wenn sich die Patienten von hämatologischen Toxizitäten der vorhergehenden Therapie (≤ Grad 1) erholt haben.

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

Myelodysplastisches Syndrom/ akute myeloische Leukämie

Bei Patienten, die PARP-Inhibitoren, einschließlich Talazoparib, erhielten, wurde über myelodysplastisches Syndrom/ akute myeloische Leukämie (MDS/ AML) berichtet.

Insgesamt wurde bei 2 von 584 Patienten (0,3 %) mit soliden Tumoren, die in klinischen Studien mit Talazoparib behandelt wurden, über MDS/ AML berichtet. Faktoren, die zur Entwicklung eines MDS oder einer AML beitragen könnten, sind eine vorangegangene platinhaltige Chemotherapie, andere DNA-schädigende Wirkstoffe oder Strahlentherapie. Zu Beginn der Behandlung und anschließend monatlich während der Behandlung sollte eine Kontrolle des Blutbilds auf hämatologische Toxizitäten erfolgen. Bei Bestätigung eines MDS oder einer AML sollte Talazoparib abgesetzt werden.

Verhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter

Talazoparib erwies sich im in-vitro-Test auf Chromosomenaberrationen in humanen Lymphozyten im peripheren Blut und im in-vivo-Mikrokerntest im Knochenmark von Ratten als klastogen, war im Ames-Test aber nicht mutagen, und könnte bei einer Verabreichung an Schwangere dem Fötus schaden. Schwangere sollten über das mögliche Risiko für den Fetus informiert werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Talazoparib nicht schwanger werden und zu Beginn der Behandlung nicht schwanger sein. Vor der Behandlung sollte bei allen Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Patientinnen müssen während der Behandlung mit Talazoparib und für mindestens 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Da die Anwendung hormoneller Verhütung bei Patientinnen mit Brustkrebs nicht empfohlen wird, sollten zwei nicht hormonelle und komplementäre Verhütungsmethoden angewendet werden.

Männlichen Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter oder schwangeren Partnerinnen sollte geraten werden, während der Behandlung mit Talazoparib und für mindestens 4 Monate nach Einnahme der letzten Dosis ein wirksames Verhütungsmittel zu benutzen (auch nach Vasektomie).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin ≤ 1 x obere Normgrenze [ULN]) und Aspartat-Aminotransferase (AST) $> ULN$ oder Gesamtbilirubin $> 1,0$ bis $1,5$ x ULN und beliebige AST ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Untersuchungen zu Talazoparib bei Patienten mit mittelschwerer (Gesamtbilirubin $> 1,5$ bis $3,0$ x ULN und beliebige AST) oder schwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin $> 3,0$ x ULN und beliebige AST) vor. Talazoparib sollte bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz nur angewendet werden, wenn der Nutzen gegenüber den möglichen Risiken überwiegt. Die Leberfunktion der Patienten sowie das Auftreten von Toxizitätsanzeichen sollte sorgfältig überwacht werden.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ($60 \text{ ml/min} \leq \text{Kreatinin-Clearance [CrCl]} < 90 \text{ ml/min}$) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) beträgt die empfohlene Anfangsdosis Talazoparib einmal täglich 0,75 mg. Es liegen keine Untersuchungen zu Talazoparib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) oder Hämodialyse-Patienten vor. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder Hämodialyse-Patienten wird die Anwendung von Talazoparib nicht empfohlen. Talazoparib sollte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nur angewendet werden, wenn der Nutzen gegenüber den möglichen Risiken überwiegt. Die Nierenfunktion der Patienten sowie das Auftreten von Toxizitätsanzeichen sollte sorgfältig überwacht werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Talazoparib ist ein Substrat der Arzneimitteltransporter P-gp und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) und wird hauptsächlich als unveränderte Verbindung über die Nieren ausgeschieden. Nachfolgend sind Wirkstoffe mit möglichen Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen von Talazoparib aufgeführt.

P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung starker P-gp-Inhibitoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Amiodaron, Carvedilol, Clarithromycin, Cobicistat, Darunavir, Dronedaron, Erythromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lapatinib, Lopinavir, Propafenon, Chinidin, Ranolazin, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Tipranavir und Verapamil) sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung eines starken P-gp-Inhibitors nicht vermeidbar ist, sollte die Dosis von Talazoparib reduziert werden.

P-gp-Induktoren

Bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Rifampin ist keine Anpassung der Talazoparib-Dosis erforderlich.

Die Auswirkungen anderer P-gp-Induktoren auf die Talazoparib-Exposition wurden jedoch nicht untersucht. Andere P-gp-Induktoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut) könnten die Talazoparib-Exposition verringern.

BCRP-Inhibitoren

Die Auswirkung von BCRP-Inhibitoren auf die PK von Talazoparib wurde in-vivo nicht untersucht. Eine gleichzeitige Anwendung von Talazoparib mit BCRP-Inhibitoren könnte die Talazoparib-Exposition erhöhen. Eine gleichzeitige Anwendung mit starken BCRP-Inhibitoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Curcumin and Ciclosporin) sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung starker BCRP-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, sollten die Patienten auf möglicherweise verstärkte Nebenwirkungen überwacht werden.

Wirkung säurereduzierender Arzneimittel

Die populationspharmakokinetische Analyse weist darauf hin, dass eine gleichzeitige Behandlung mit säurereduzierenden Arzneimitteln, einschließlich Protonenpumpenhemmer und Histaminrezeptor-2-Antagonisten (H2RA) oder anderer säurereduzierender Arzneimittel, keine signifikanten Auswirkungen auf die Resorption von Talazoparib hat.

Systemische hormonelle Verhütung

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Talazoparib und oralen Kontrazeptiva wurden nicht durchgeführt.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Pfizer. A study evaluating talazoparib (BMN 673), a PARP inhibitor, in advanced and/or metastatic breast cancer patients with BRCA mutation (EMBRACA Study) (EMBRACA): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.04.2020 [Zugriff: 22.06.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945775>.
3. Pfizer. A study evaluating talazoparib (BMN 673), a PARP inhibitor, in advanced and/or metastatic breast cancer patients with BRCA mutation (EMBRACA Study) (EMBRACA): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.04.2020 [Zugriff: 22.06.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01945775>.
4. Medivation. A phase 3, open-label, randomized, parallel, 2-arm, multi-center study of talazoparib (BMN 673) versus physician's choice in germline BRCA mutation subjects with locally advanced and/or metastatic breast cancer, who have received prior chemotherapy regimens for metastatic disease [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 22.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002716-28.
5. Medivation. Offene, randomisierte, zweiarmige, multizentrische -Phase-III-Studie im Parallel-Design über BMN 673 gegenüber Präparat nach Wahl des Arztes bei Patienten mit Keimbahnmutation der BRCA-Gene mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasierendem Brustkrebs, die maximal 2 vorangegangene Chemotherapie-Regime gegen Metastasierung erhalten haben [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 22.06.2020]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00010828>.
6. Pfizer. A phase 3, open-label, randomized, parallel, 2-arm, multi-center study of talazoparib (BMN 673) versus physician's choice in germline BRCA mutation subjects with locally advanced and/or metastatic breast cancer, who have received prior chemotherapy regimens for metastatic disease: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 21.09.2018 [Zugriff: 22.06.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002716-28/results>.
7. Ettl J, Quek RGW, Lee KH, Rugo HS, Hurvitz S, Goncalves A et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Ann Oncol* 2018; 29(9): 1939-1947.

8. Hurvitz SA, Goncalves A, Rugo HS, Lee KH, Fehrenbacher L, Mina LA et al. Talazoparib in patients with a germline BRCA-mutated advanced breast cancer: detailed safety analyses from the phase III EMBRACA Trial. *Oncologist* 2019; (24): 1-12.
9. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Goncalves A, Lee KH et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2018; 379(8): 753-763.
10. Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, Fehrenbacher L et al. Outcomes in clinically relevant patient subgroups from the EMBRACA Study: talazoparib vs physician's choice standard-of-care chemotherapy. *JNCI Cancer Spectrum* 2019; 4(1): pkz085.
11. European Medicines Agency. Talzenna: European public assessment report [online]. 26.04.2019 [Zugriff: 27.07.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/talzenna-epar-public-assessment-report_en.pdf.
12. Pfizer. A phase 2, 2-stage, 2-cohort study of talazoparib (BMN 673), in locally advanced and/or metastatic breast cancer patients with BRCA mutation (ABRAZO Study) [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034916>.
13. Pfizer. Talzenna: Fachinformation [online]. 03.2020 [Zugriff: 04.06.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Medac. Capecitabin medac 150/300/500 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2019 [Zugriff: 01.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Onkovis. Vinorelbin onkovis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2020 [Zugriff: 01.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
16. Eisai. HALAVEN 0,44 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 05.2020 [Zugriff: 01.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mammakarzinom der Frau: Leitlinie; ICD-10: C50.0 - 50.9; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2018.
18. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Version 4.3, 2020; AWMF Registernummer: 032-045OL. 2020.
19. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: breast cancer [online]. 15.07.2020 [Zugriff: 22.07.2020]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
20. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin: RKI; 2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile.

21. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, Andre F et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018; 29(8): 1634-1657.
22. Fasching PA, Belleville E. PRAEGNANT Breast Cancer, Advanced/Metastatic, Prospective Academic Translational Research Network for the Optimization of the Oncological Health Care Quality in the Adjuvant and Advanced/Metastatic Setting: Health Care Research, Pharmacogenomics, Biomarkers, Health Economics, 2nd Interim-Report (Auswertung für Pfizer) [unveröffentlicht]. 2019.
23. International Organisation of Medical Oncology. OPAL Registerplattform Mammakarzinom, Zwischenauswertung 31.08.2019 [unveröffentlicht]. 2019.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
25. Krebsregister Baden-Württemberg - Epidemiologisches Krebsregister. Krebs in Baden-Württemberg: Jahrsbericht 2009. 2012.
26. Krebsregister Schleswig Holstein - Institut für Krebspidemiologie. Krebs in Schleswig-Holstein; Band 11: Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2012 bis 2014. 2017.
27. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen); Survival [online]. 22.08.2018 [Zugriff: 09.05.2019]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
28. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2020.
29. Hartkopf AD, Huober J, Volz B, Nabieva N, Taran FA, Schwitulla J et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors: data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast* 2018; 37: 42-51.
30. Fasching PA, Chunling H, Hart SN, Polley EC, Lee KY, Gnanolivu RD et al. Cancer predisposition genes in metastatic breast cancer: association with metastatic pattern, prognosis, patient and tumor characteristics. 2017.
31. Jackisch C, Untch M, Jaeger A, Lamparter C, Lichtenegger W, Loibl S et al. Die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms in Deutschland 2016, Eine Qualitätssicherungsinitiative der AGO Kommission Mamma, Erhebung von Zentrumsdaten (Behandlungsvolume) und Dokumentation der Behandlungsverläufe, Frühjahr 2016. 2016.
32. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Janicke M et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer: results from the prospective German TMK cohort study. *Breast* 2017; 34: 122-130.

33. Hamburgisches Krebsregister. Jahresbericht 2018 [online]. 04.2019 [Zugriff: 24.06.2020]. URL: <https://www.hamburg.de/contentblob/10723818/449d4b157dabffaa53a94bfc37d25db2/data/kl-inische-krebsregistrierung-jahresbericht-2018.pdf>.
34. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2015: Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2011 [online]. [Zugriff: 24.06.2020]. URL: https://soziales.hessen.de/sites/default/files/media/hsm/krebs_in_hessen_2015_0.pdf.
35. Engel C, Rhiem K, Hahnen E, Loibl S, Weber KE, Seiler S et al. Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history. BMC Cancer 2018; 18(1): 265.
36. Medac. Navirel 10mg/ml Konzentrat: Fachinformation [online]. 03.2020 [Zugriff: 08.06.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
37. Pierre Fabre Pharma. NAVELBINE 20 mg/30 mg/80 mg Weichkapseln: Fachinformation [online]. 11.2019 [Zugriff: 08.06.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
38. Janssen. Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 10.2019 [Zugriff: 08.06.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
39. Teva. Docetaxel-ratiopharm 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2019 [Zugriff: 08.06.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
40. Ribosepharm. Paclitaxel Ribosepharm: Fachinformation [online]. 11.2019 [Zugriff: 08.06.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
41. Celgene. Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension: Fachinformation [online]. 01.2020 [Zugriff: 08.06.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
42. Teva. Doxorubicinhydrochlorid Teva 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2016 [Zugriff: 08.06.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
43. Pfizer. FARMORUBICIN 50 mg HL: Fachinformation [online]. 12.2017 [Zugriff: 08.06.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
44. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known: 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-311.
45. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4
46. Axios Pharma. Axirubicin-e 2 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 07.2016 [Zugriff: 10.06.2020]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.

Anhang A – Vortherapien

Tabelle 21: Angaben zu Vortherapien^a – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Vortherapie n (%)	
	Talazoparib N = 266	Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes ^b N = 130
EMBRACA (1. Datenschnitt: 15.09.2017)		
Gesamt	187 (70,3)	91 (70,0)
antineoplastische Wirkstoffe	166 (62,4)	82 (63,1)
Capecitabin	58 (21,8)	32 (24,6)
Paclitaxel	59 (22,2)	36 (27,7)
Cyclophosphamid	36 (13,5)	12 (9,2)
Bevacizumab	29 (10,9)	18 (13,8)
Docetaxel	31 (11,7)	12 (9,2)
Doxorubicin	26 (9,8)	10 (7,7)
Everolimus	16 (6,0)	13 (10,0)
Carboplatin	17 (6,4)	10 (7,7)
Gemcitabin	17 (6,4)	11 (8,5)
Paclitaxel-Albumin	15 (5,6)	7 (5,4)
Vinorelbin	11 (4,1)	7 (5,4)
Epirubicin	18 (6,8)	3 (2,3)
Fluorouracil	16 (6,0)	1 (0,8)
endokrine Therapie	92 (34,6)	46 (35,4)
Fulvestrant	38 (14,3)	17 (13,1)
Exemestan	29 (10,9)	23 (17,7)
Letrozol	36 (13,5)	16 (12,3)
Tamoxifen	28 (10,5)	19 (14,6)
Anastrozol	23 (8,6)	7 (5,4)
a. Aus den Angaben des pU im Dossier geht nicht hervor, ob sich die Vortherapien auf jegliches Setting, oder ausschließlich auf das lokal fortgeschrittene / metastasierte Stadium beziehen. Es erscheint jedoch plausibel, dass es sich um Angaben für das lokal fortgeschrittene / metastasierte Stadium handelt. Es ist unklar, ob es sich um alle oder nur um die häufigsten Vortherapien handelt. b. Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl der Ärztin oder des Arztes n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Vortherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Anhang B – Ergänzende Darstellung der systemischen Folgetherapien in der Gesamtpopulation zum 1. Datenschnitt (15.07.2017)

Tabelle 22: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes^a (Gesamtpopulation der Studie EMBRACA, 1. Datenschnitt: 15.07.2017)

Studie Wirkstoffklasse ^b Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Talazoparib N = 287	Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes ^a N = 144
EMBRACA		
gesamt	178 (62,0)	98 (68,1)
antineoplastische Wirkstoffe	171 (59,6)	96 (66,7)
Carboplatin	82 (28,6)	38 (26,4)
Gemcitabin	54 (18,8)	26 (18,1)
Capecitabin	59 (20,6)	14 (9,7)
Eribulin	40 (13,9)	18 (12,5)
Paclitaxel	25 (8,7)	10 (6,9)
Cisplatin	23 (8,0)	9 (6,3)
Palbociclib	18 (6,3)	11 (7,6)
Cyclophosphamid	19 (6,6)	8 (5,6)
Vinorelbin	18 (6,3)	8 (5,6)
Olaparib	2 (0,7)	20 (13,9)
Methotrexat	15 (5,2)	3 (2,1)
endokrine Therapie	41 (14,3)	22 (15,3)
Fulvestrant	16 (5,6)	12 (8,3)
Letrozol	18 (6,3)	6 (4,2)
a. Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder Gemcitabin nach Wahl der Ärztin oder des Arztes		
b. Klassifikation nach ATC (codiert nach WHO-DD); bei mehrfachem Auftreten innerhalb einer ATC-Klasse wurde die Patientin oder der Patient in der Zeile Wirkstoffklasse nur 1-mal gezählt		
ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisches-Klassifikationssystem; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO-DD: World Health Organization Drug Dictionary		

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen sollen für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA] jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt werden:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Der pU weicht von den oben genannten Kriterien zur Darstellung von schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs ab und legt für die relevante Teilpopulation nur eine Auflistung der Ereignisse vor, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. Daten zu Ereignissen, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind, legt der pU jedoch nicht vor.

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Talazoparib N = 265	Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes ^c N = 114
EMBRACA (2. Datenschnitt: 30.09.2019)		
Gesamtrate UEs	261 (98,5)	111 (97,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	175 (66,0)	48 (42,1)
Anämie	142 (53,6)	21 (18,4)
Neutropenie	73 (27,5)	33 (28,9)
Thrombozytopenie	47 (17,7)	5 (4,4)
Leukopenie	22 (8,3)	9 (7,9)
Lymphopenie	12 (4,5)	1 (0,9)
Augenerkrankungen	35 (13,2)	21 (18,4)
Herzkrankungen	19 (7,2)	6 (5,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	21 (7,9)	10 (8,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	202 (76,2)	85 (74,6)
Abdominalschmerz	33 (12,5)	20 (17,5)
Obstipation	62 (23,4)	27 (23,7)
Diarrhö	59 (22,3)	31 (27,2)
Dyspepsie	30 (11,3)	10 (8,8)
Übelkeit	130 (49,1)	53 (46,5)
Erbrechen	68 (25,7)	26 (22,8)
Schmerzen Oberbauch	25 (9,4)	6 (5,3)
Mundtrockenheit	17 (6,4)	8 (7,0)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	10 (3,8)	4 (3,5)
Stomatitis	23 (8,7)	7 (6,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	195 (73,6)	76 (66,7)
Asthenie	42 (15,8)	11 (9,6)
Ermüdung	132 (49,8)	46 (40,4)
Fieber	34 (12,8)	15 (13,2)
Grippeähnliche Erkrankung	19 (7,2)	1 (0,9)
Schleimhautentzündung	15 (5,7)	10 (8,8)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	19 (7,2)	5 (4,4)
Ödem peripher	19 (7,2)	6 (5,3)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Talazoparib N = 265	Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes ^c N = 114
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	150 (56,6)	49 (43,0)
Infektion der oberen Atemwege	38 (14,3)	12 (10,5)
Harnwegsinfektion	30 (11,3)	2 (1,8)
Virale Infektion der oberen Atemwege	35 (13,2)	5 (4,4)
Bronchitis	11 (4,2)	3 (2,6)
Grippe	10 (3,8)	4 (3,5)
Rhinitis	11 (4,2)	0 (0)
Sinusitis	20 (7,5)	3 (2,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	42 (15,8)	5 (4,4)
Untersuchungen	112 (42,3)	41 (36,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	25 (9,4)	14 (12,3)
Thrombozytenzahl vermindert	29 (10,9)	3 (2,6)
Gewicht erniedrigt	21 (7,9)	15 (13,2)
Leukozytenzahl erniedrigt	30 (11,3)	3 (2,6)
Alanin-Aminotransferase erhöht	11 (4,2)	10 (8,8)
Aspart-Aminotransferase erhöht	14 (5,3)	11 (9,6)
Lymphozytenzahl erniedrigt	13 (4,9)	1 (0,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	92 (34,7)	36 (31,6)
Appetit vermindert	53 (20,0)	23 (20,2)
Hypokaliämie	10 (3,8)	3 (2,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	152 (57,4)	58 (50,9)
Arthralgie	52 (19,6)	13 (11,4)
Rückenschmerzen	60 (22,6)	17 (14,9)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	27 (10,2)	8 (7,0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	28 (10,6)	9 (7,9)
Myalgie	22 (8,3)	13 (11,4)
Schmerz in einer Extremität	41 (15,5)	12 (10,5)
Knochenschmerzen	17 (6,4)	6 (5,3)
Muskelspasmen	15 (5,7)	3 (2,6)
Nackenschmerzen	15 (5,7)	6 (5,3)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Talazoparib N = 265	Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes ^c N = 114
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	20 (7,5)	8 (7,0)
Erkrankungen des Nervensystems	149 (56,2)	63 (55,3)
Schwindelgefühl	50 (18,9)	13 (11,4)
Kopfschmerz	89 (33,6)	26 (22,8)
Parästhesie	13 (4,9)	14 (12,3)
Geschmacksstörung	26 (9,8)	11 (9,6)
Periphere Neuropathie	17 (6,4)	7 (6,1)
Psychiatrische Erkrankungen	72 (27,2)	27 (23,7)
Schlaflosigkeit	37 (14,0)	9 (7,9)
Angst	22 (8,3)	8 (7,0)
Depression	21 (7,9)	3 (2,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	28 (10,6)	5 (4,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	34 (12,8)	12 (10,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	125 (47,2)	44 (38,6)
Husten	59 (22,3)	17 (14,9)
Dyspnoe	49 (18,5)	18 (15,8)
Schmerzen im Oropharynx	26 (9,8)	10 (8,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	120 (45,3)	69 (60,5)
Alopezie	73 (27,5)	34 (29,8)
Hand-Fuß-Syndrom	4 (1,5)	28 (24,6)
Trockene Haut	13 (4,9)	8 (7,0)
Pruritus	12 (4,5)	4 (3,5)
Ausschlag	25 (9,4)	11 (9,6)
Gefäßerkrankungen	51 (19,2)	19 (16,7)
Hitzewallung	22 (8,3)	7 (6,1)
Lymphödem	10 (3,8)	4 (3,5)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise aus Modul 4 A übernommen
 c. Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl der Ärztin oder des Arztes

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Talazoparib N = 265	Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes ^c N = 114
SOC ^b PT ^b		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Talazoparib N = 265	Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes ^c N = 114
SOC ^b PT ^b		
EMBRACA (2. Datenschnitt: 30.09.2019)		
Gesamtrate SUEs	95 (35,8)	33 (28,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	21 (7,9)	3 (2,6)
Anämie	17 (6,4)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (4,2)	8 (7,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (4,9)	7 (6,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (6,0)	6 (5,3)
a. Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind; Daten zu Ereignissen, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind, legt der pU nicht vor.		
b. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise aus Modul 4 A übernommen		
c. Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl der Ärztin oder des Arztes		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Häufige schwere UEs^a (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Talazoparib N = 265	Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes ^c N = 114
EMBRACA (2. Datenschnitt: 30.09.2019)		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	183 (69,1)	72 (63,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	137 (51,7)	30 (26,3)
Anämie	103 (38,9)	5 (4,4)
Neutropenie	50 (18,9)	26 (22,8)
Thrombozytopenie	22 (8,3)	1 (0,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (5,3)	14 (12,3)
Diarrhö	2 (0,8)	6 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (8,3)	10 (8,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (4,5)	7 (6,1)
Untersuchungen	50 (18,9)	15 (13,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	10 (3,8)	11 (9,6)
Thrombozytenzahl vermindert	16 (6,0)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	20 (7,5)	6 (5,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	14 (5,3)	3 (2,6)
Erkrankungen des Nervensystems	15 (5,7)	7 (6,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	22 (8,3)	9 (7,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (0,8)	8 (7,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind; Daten zu Ereignissen, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen aufgetreten sind, legt der pU nicht vor. b. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise aus Modul 4 A übernommen c. Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl der Ärztin oder des Arztes CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs– RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Talazoparib N = 265	Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes ^b N = 114
EMBRACA (2. Datenschnitt: 30.09.2019)		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	21 (7,9)	10 (8,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (1,9)	1 (0,9)
Anämie	3 (1,1)	0 (0)
Neutropenie	1 (0,4)	1 (0,9)
Thrombozytopenie	1 (0,4)	0 (0)
Augenerkrankungen	1 (0,4)	0 (0)
Doppeltsehen	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,4)	0 (0)
Abdominalschmerz	1 (0,4)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	3 (2,6)
Ermüdung	0 (0)	1 (0,9)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0 (0)	1 (0,9)
Schleimhautentzündung	0 (0)	1 (0,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	1 (0,9)
Atemwegsinfektion	0 (0)	1 (0,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,4)	0 (0)
Unabsichtliche Überdosierung	1 (0,4)	0 (0)
Untersuchungen	1 (0,4)	0 (0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (0,4)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,4)	1 (0,9)
Rückenschmerzen	0 (0)	1 (0,9)
Muskuläre Schwäche	1 (0,4)	0 (0)
Schmerz in einer Extremität	1 (0,4)	0 (0)

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs– RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Talazoparib N = 265	Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes ^b N = 114
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (2,3)	1 (0,9)
Glioblastoma multiforme	1 (0,4)	0 (0)
Bösartiger Pleuraerguss	1 (0,4)	1 (0,9)
Metastasen im Zentralnervensystem	2 (0,8)	0 (0)
Lebermetastasen	1 (0,4)	0 (0)
Hirnhautmetastasen	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,5)	1 (0,9)
Hirnblutung	1 (0,4)	0 (0)
Schwindelgefühl	1 (0,4)	0 (0)
Kopfschmerz	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankung des Nervensystems	0 (0)	1 (0,9)
Transitorische ischämische Attacke	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (0,8)	1 (0,9)
Dyspnoe	1 (0,4)	0 (0)
Obstruktive Atemwegserkrankung	1 (0,4)	0 (0)
Pleuraerguss	0 (0)	1 (0,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	2 (1,8)
Ausschlag	0 (0)	1 (0,9)
Ausschlag generalisiert	0 (0)	1 (0,9)
a. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise aus Modul 4 A übernommen		
b. Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl der Ärztin oder des Arztes		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang D – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven), 2. Datenschnitt (30.09.2019)

D.1 – Mortalität

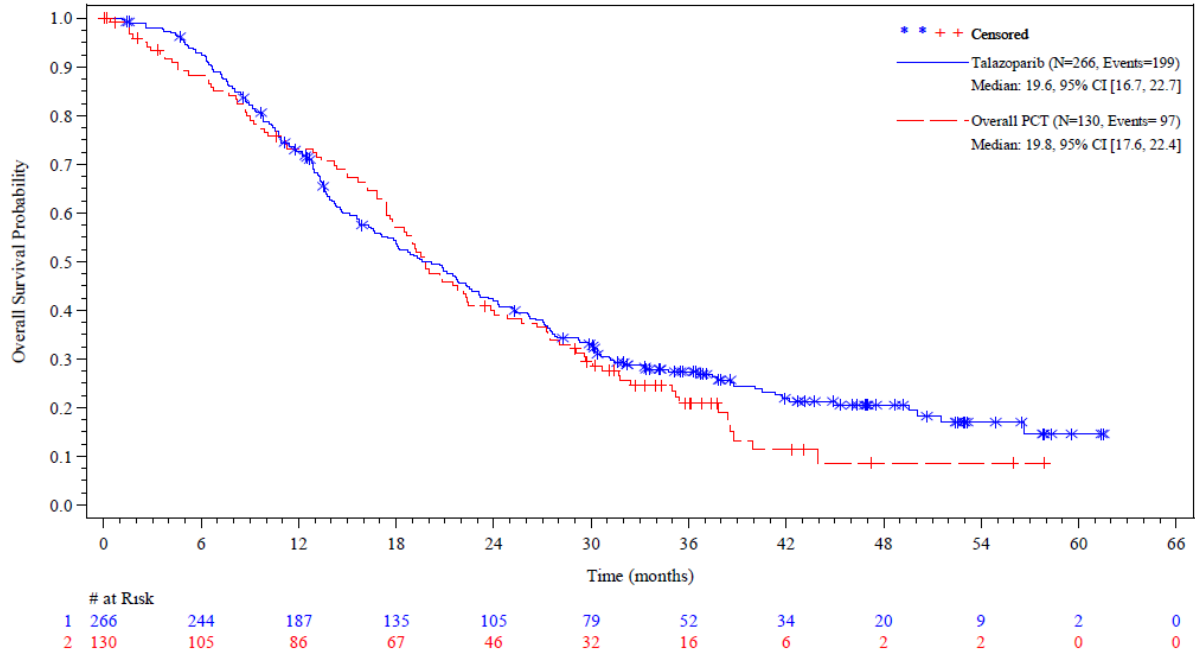


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben

D.2 – Symptomatik erhoben über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

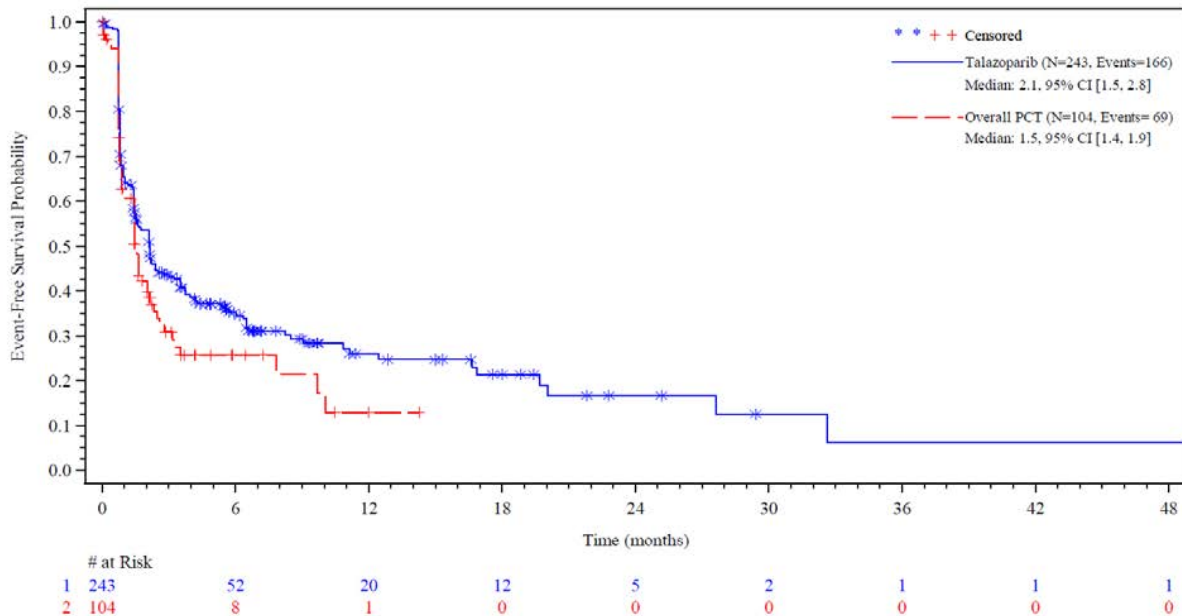


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Fatigue (EORTC QLQ-C30)

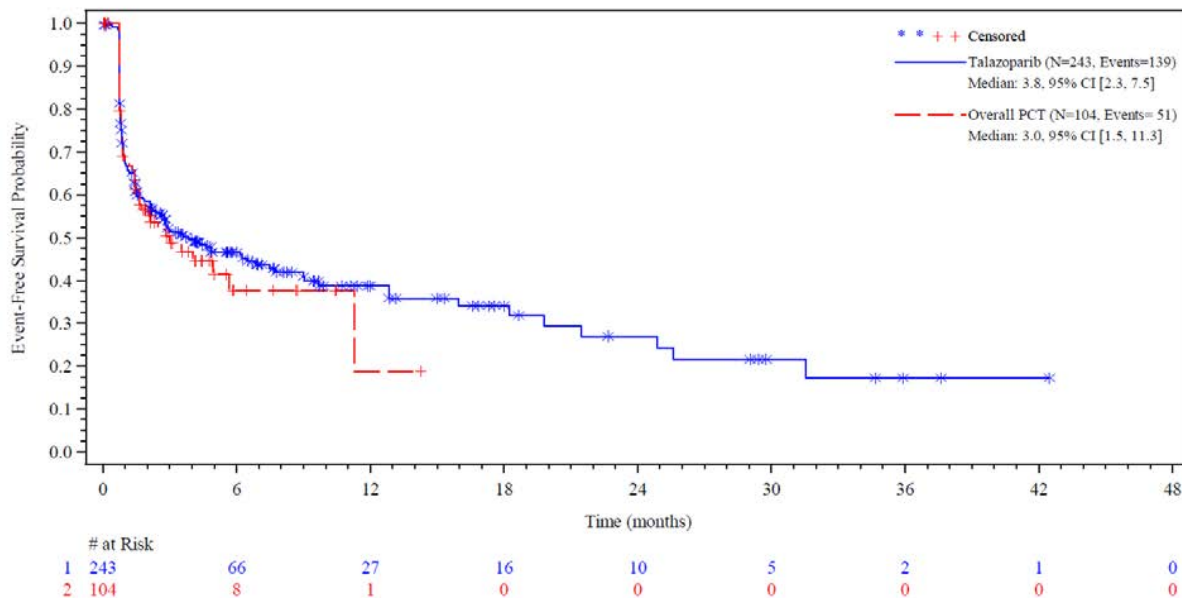


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30)

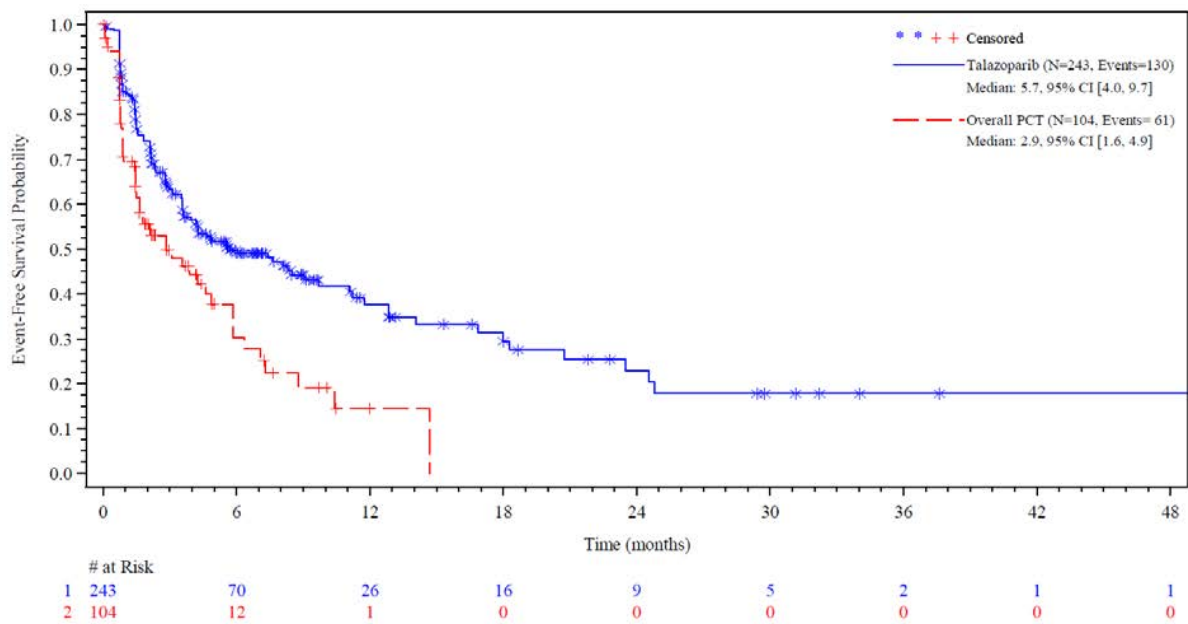


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Schmerzen (EORTC QLQ-C30)

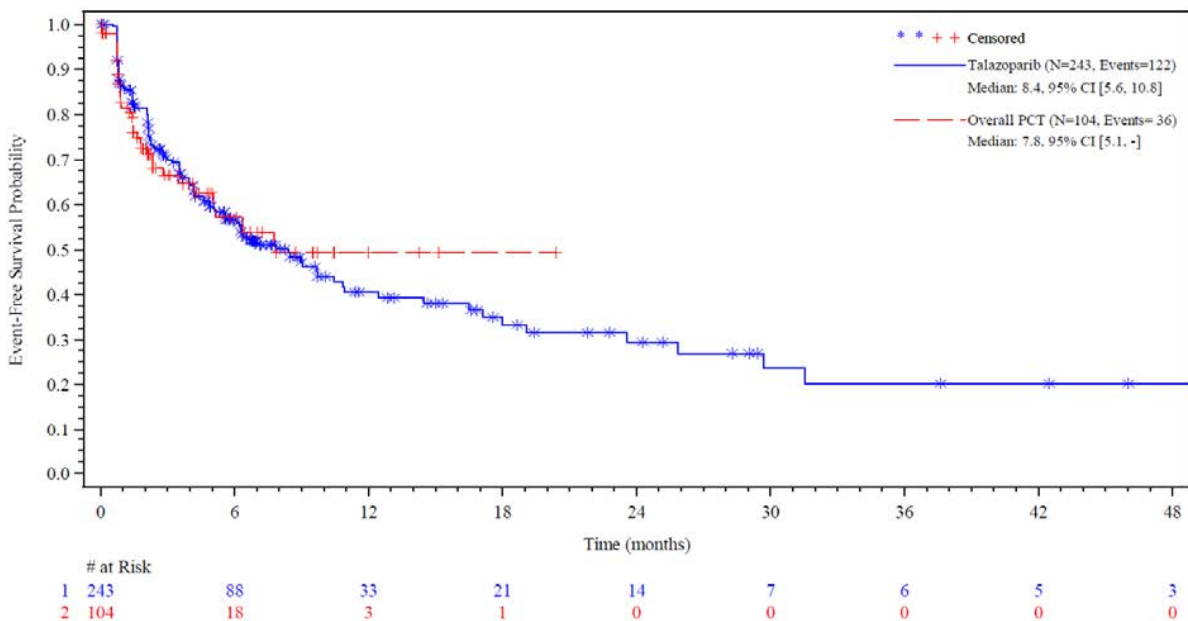


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Dyspnoe (EORTC QLQ-C30)

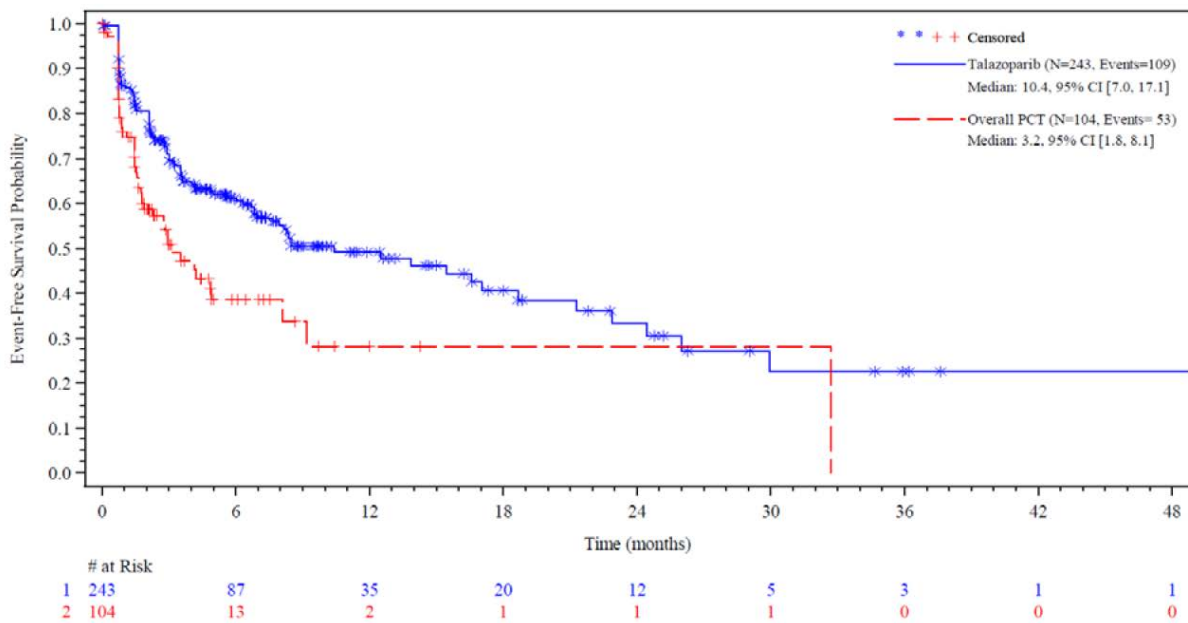


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30)

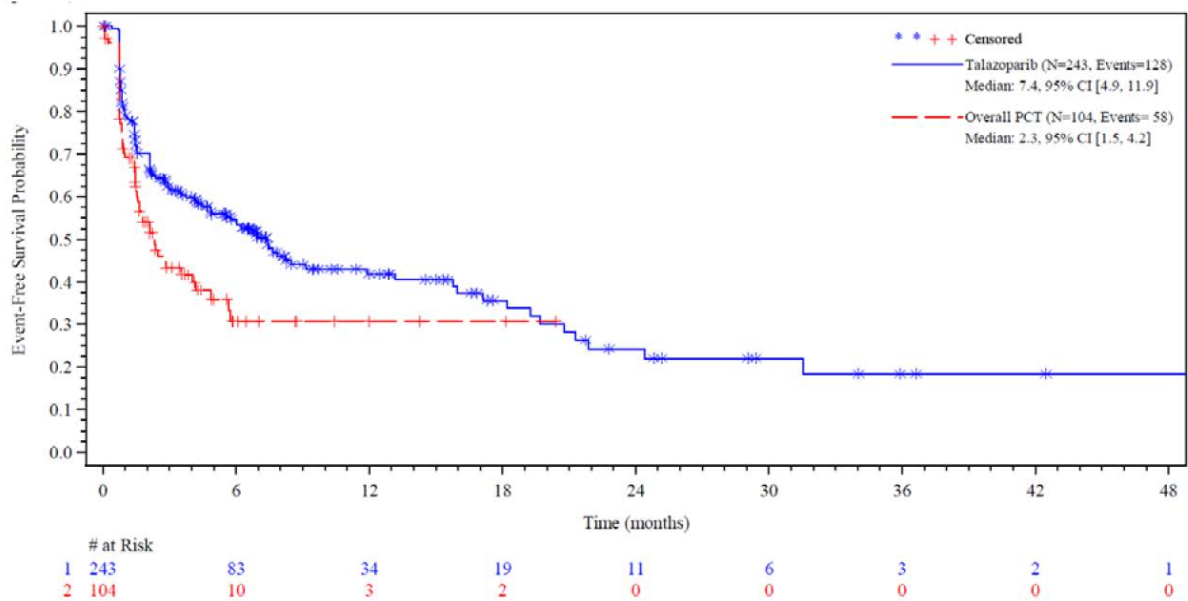


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Appetitverlust (EORTC QLQ-C30)

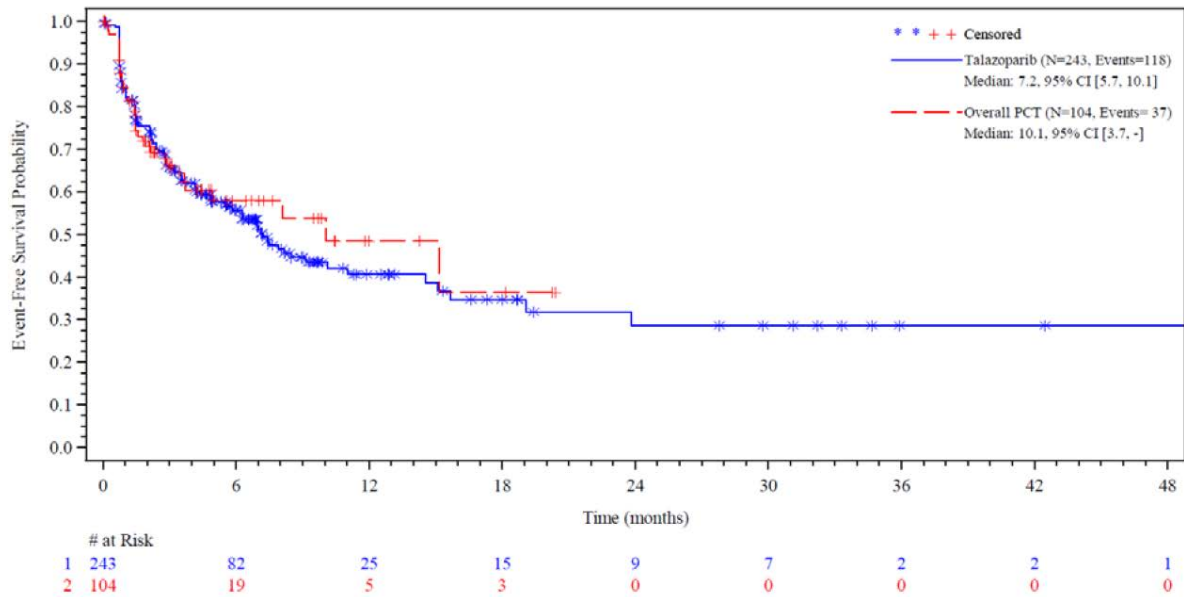


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Obstipation (EORTC QLQ-C30)

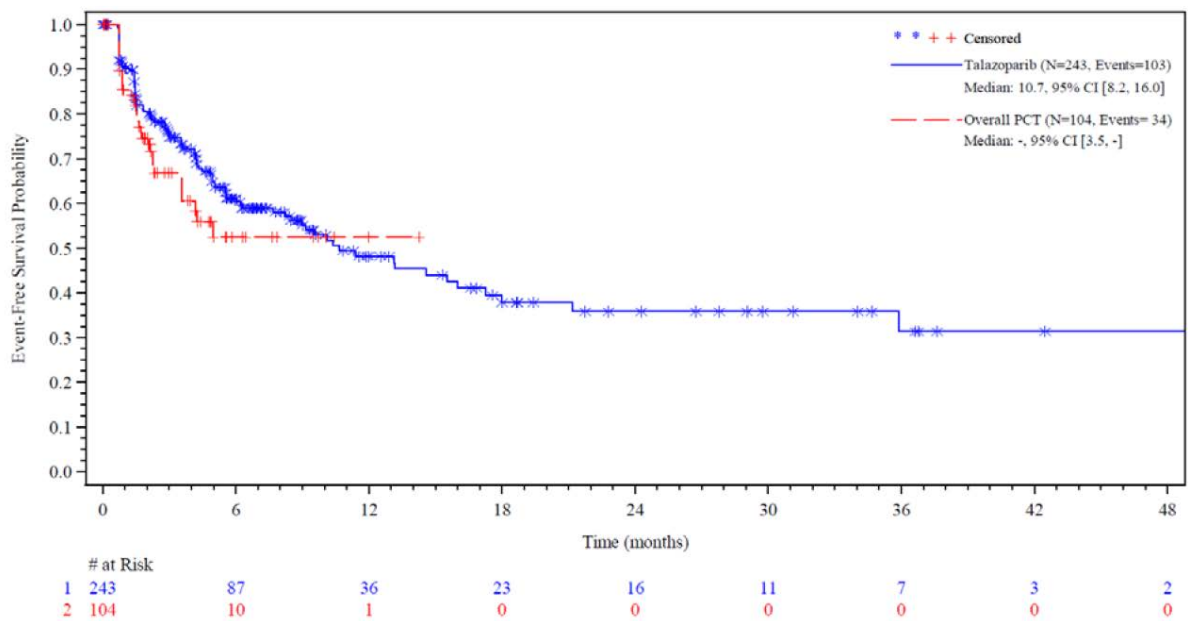


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Diarrhö (EORTC QLQ-C30)

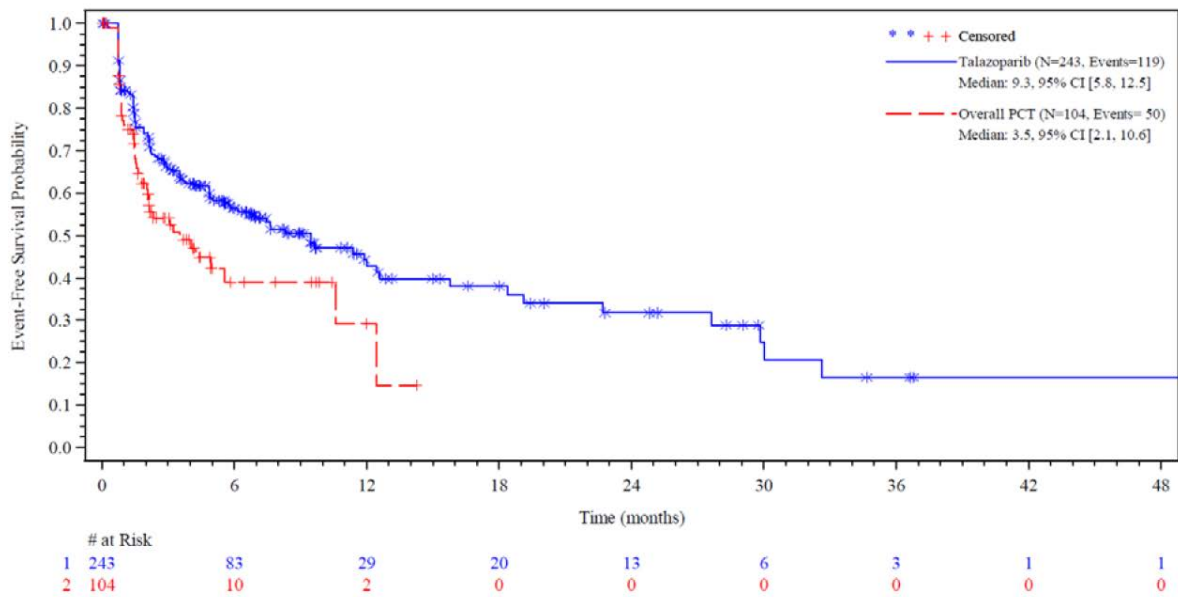


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23)

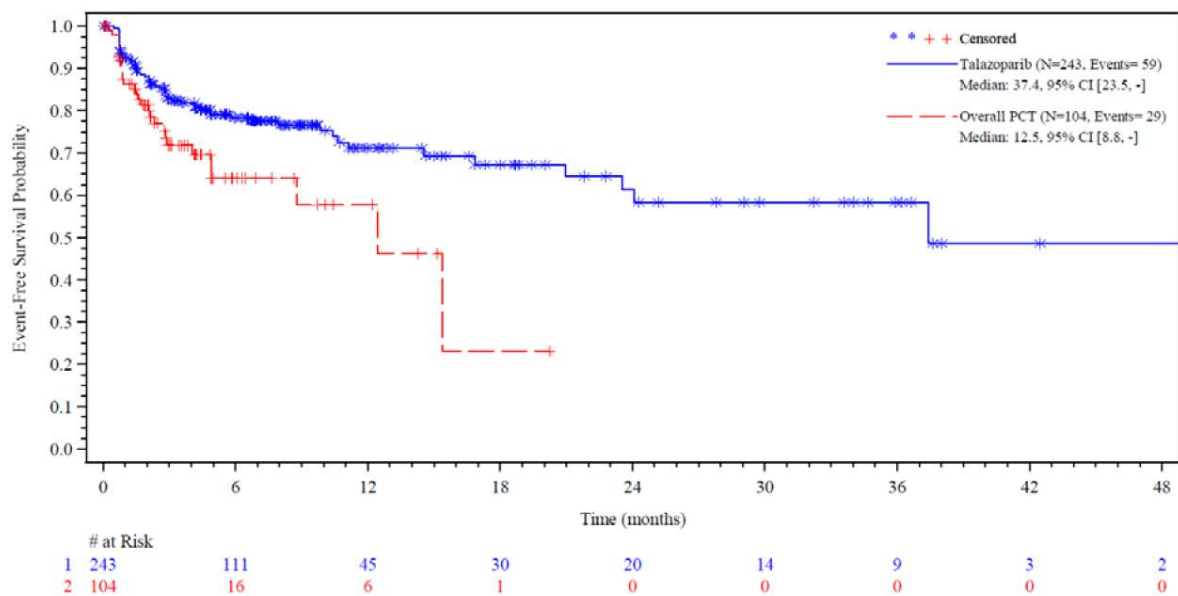


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Symptome im Brustbereich (EORTC QLQ-BR23)

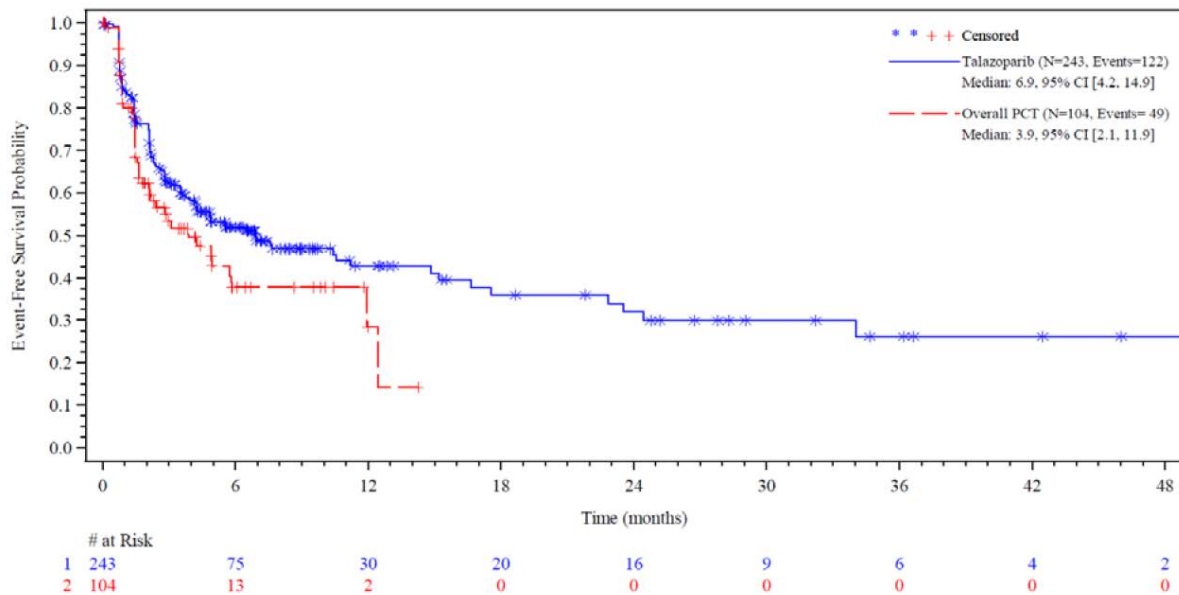


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23)

D.3 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

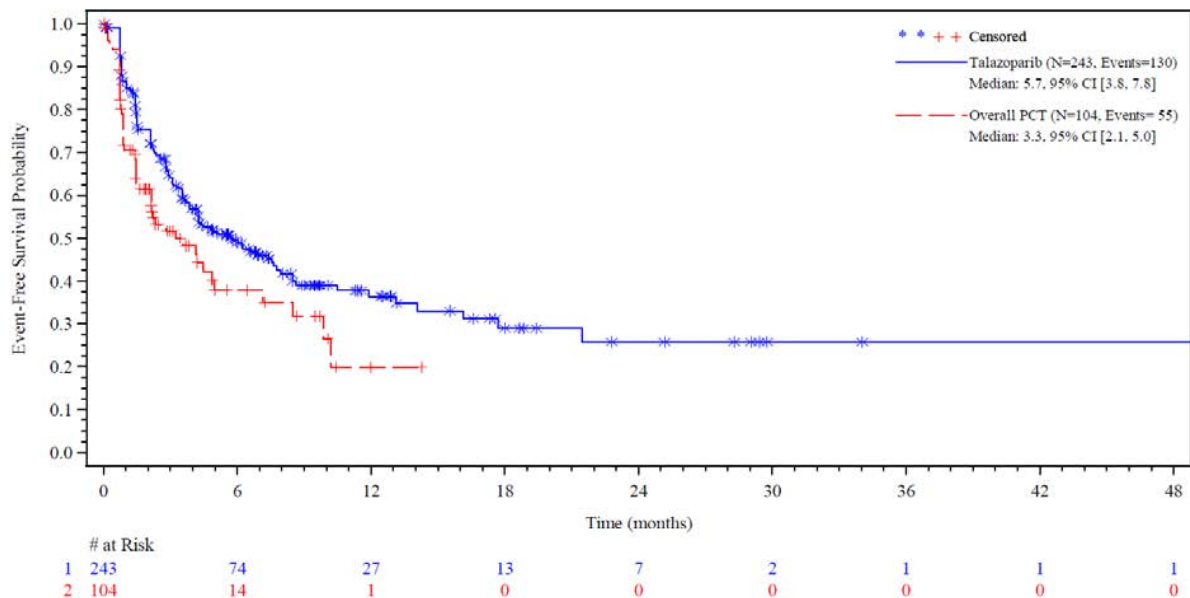


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Skala globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30)

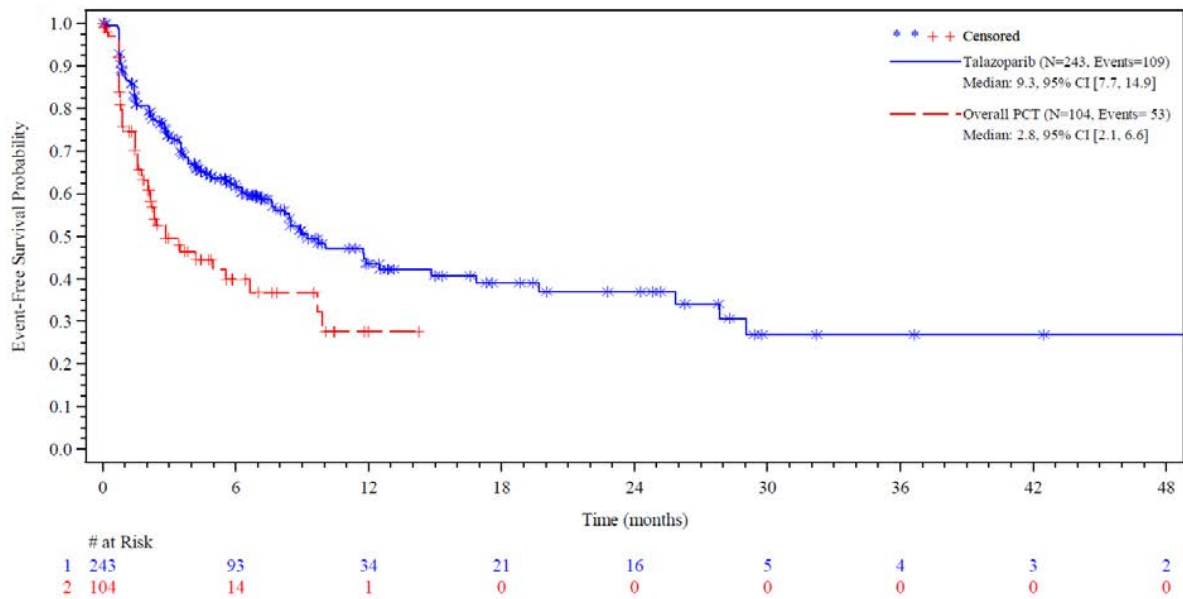


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30)

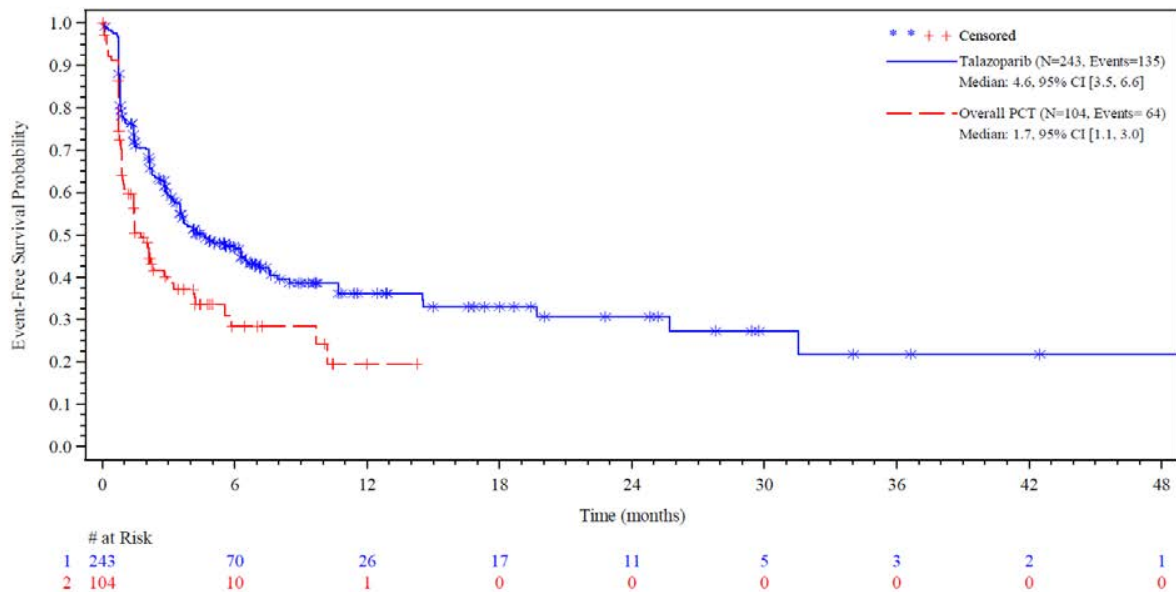


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30)

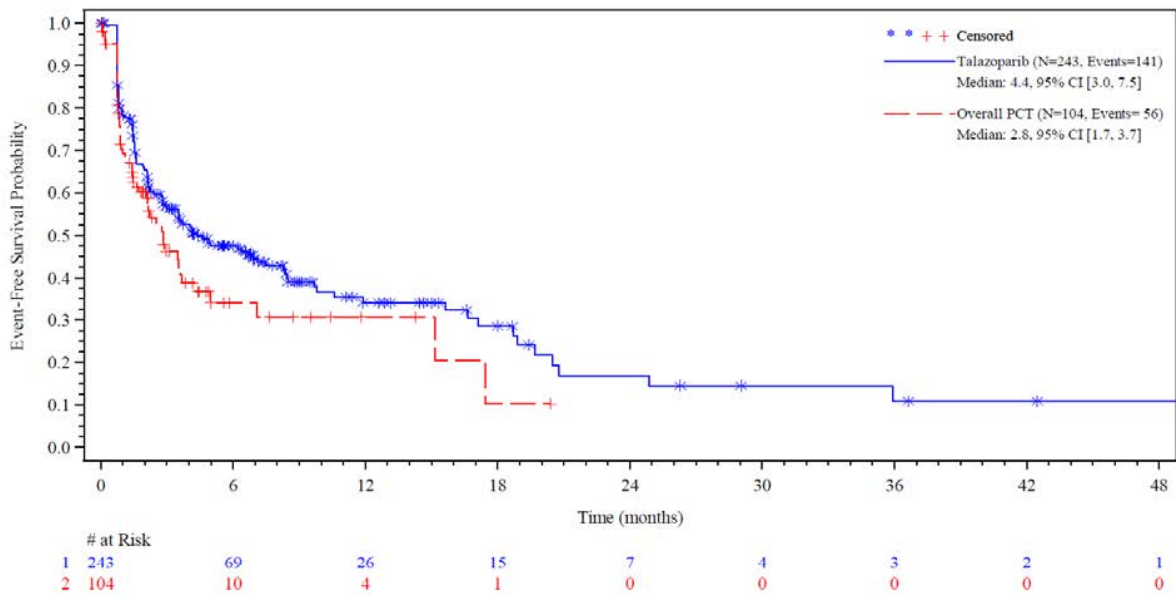


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30)

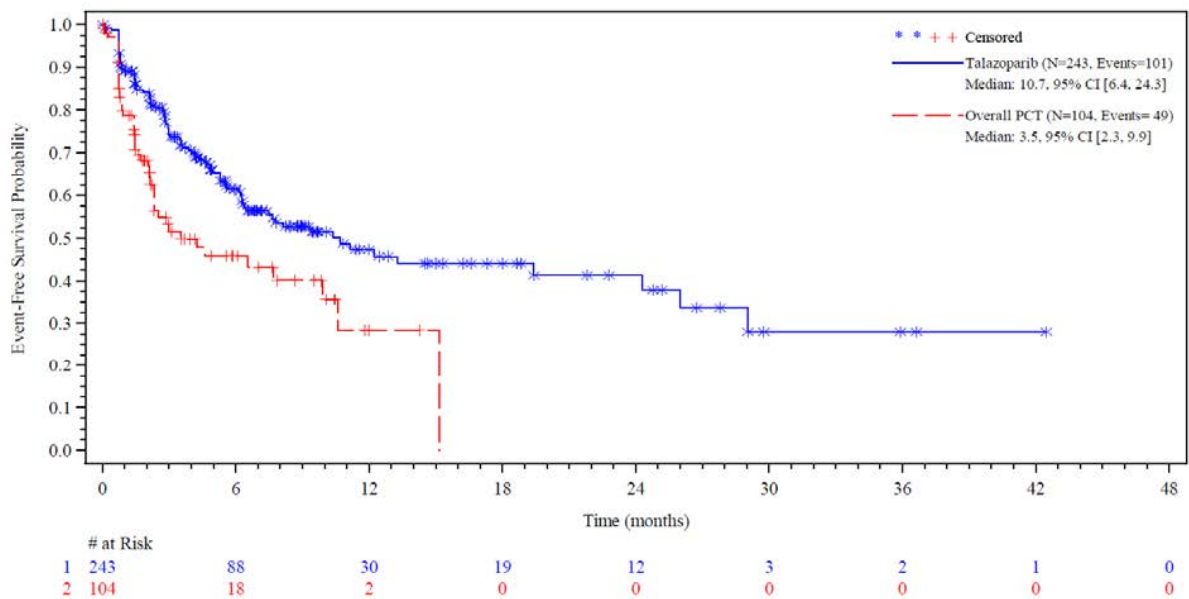


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30)

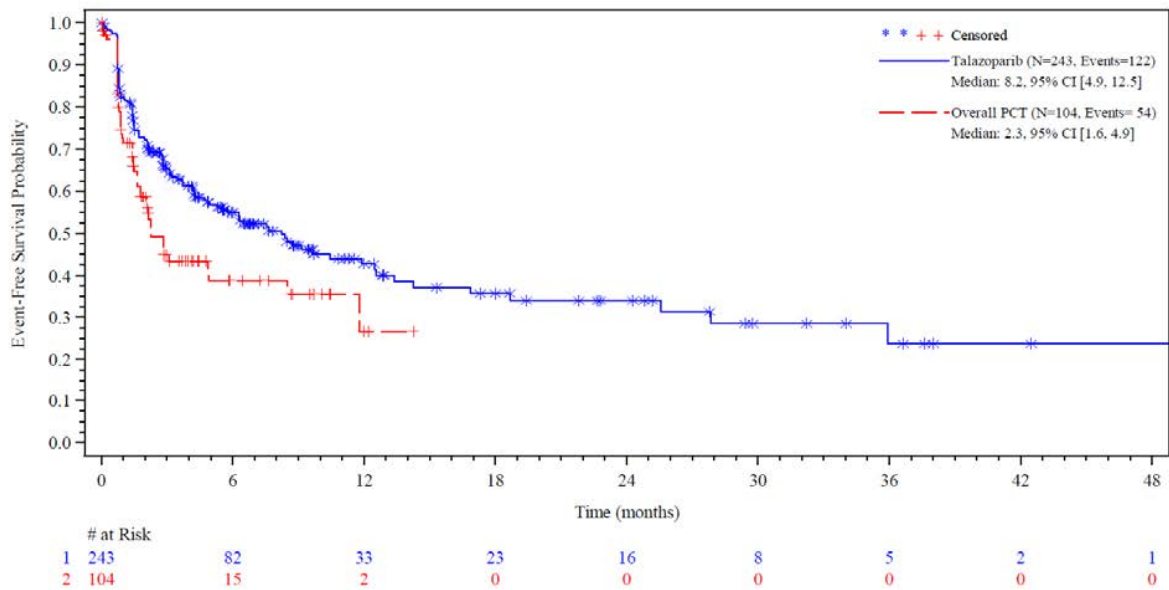


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala soziale Funktion (EORTC QLQ-C30)

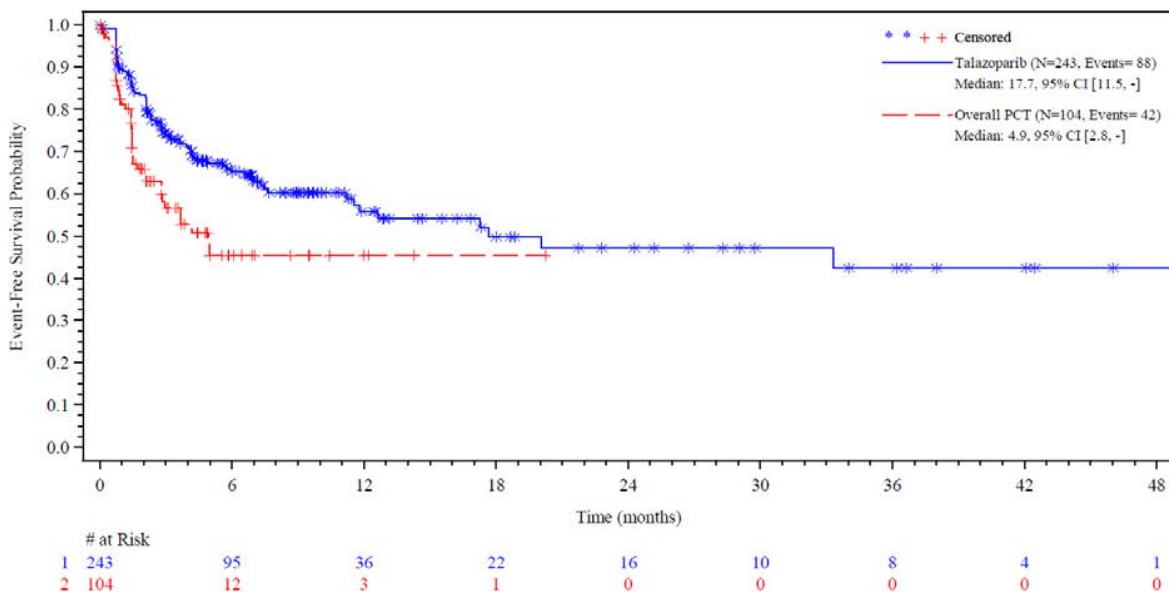


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala Körperbild (EORTC QLQ-BR23)

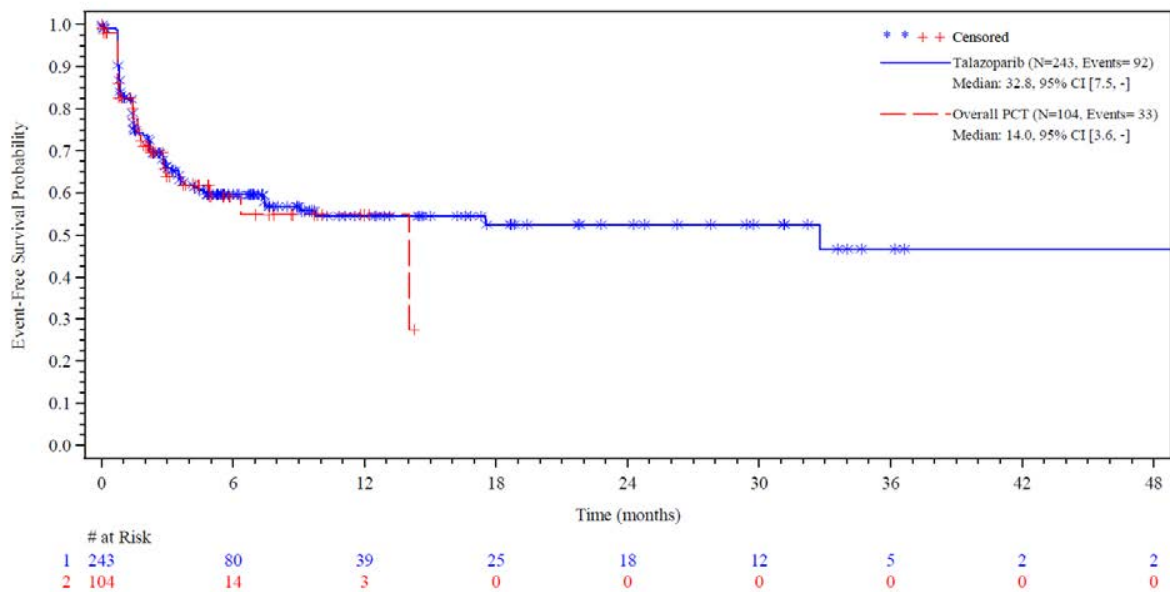


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-BR23)

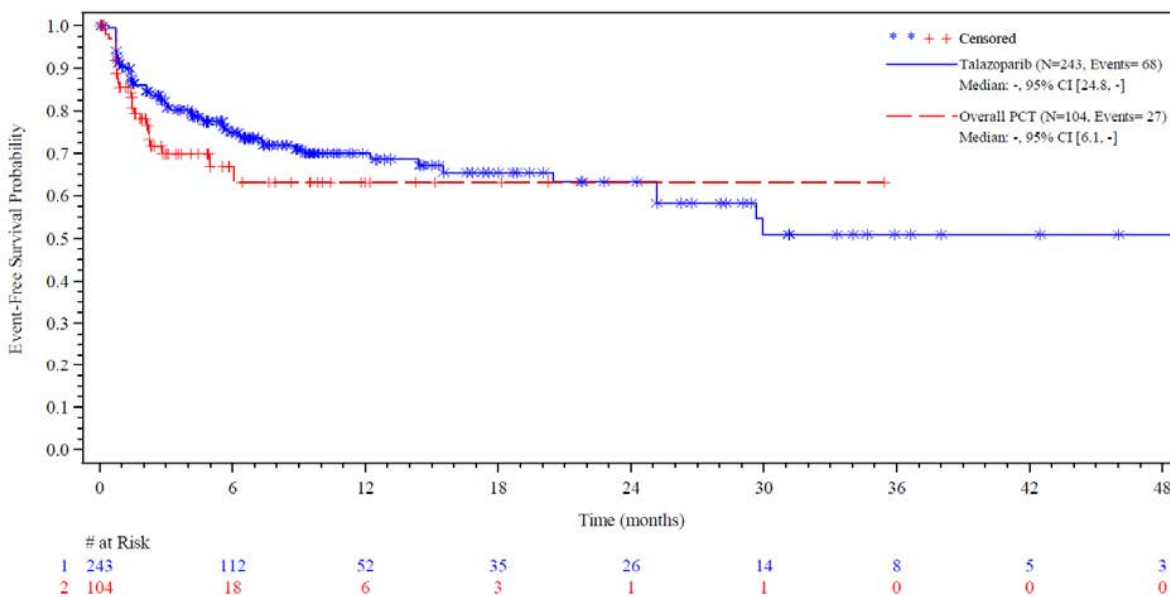


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23)

D.4 – Nebenwirkungen

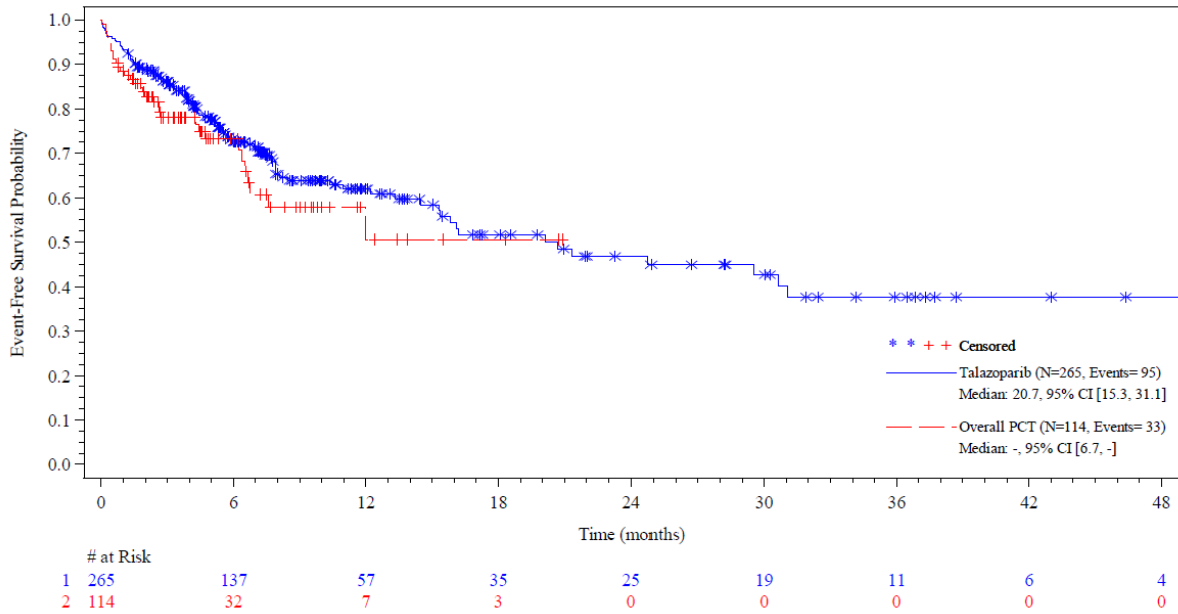


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs

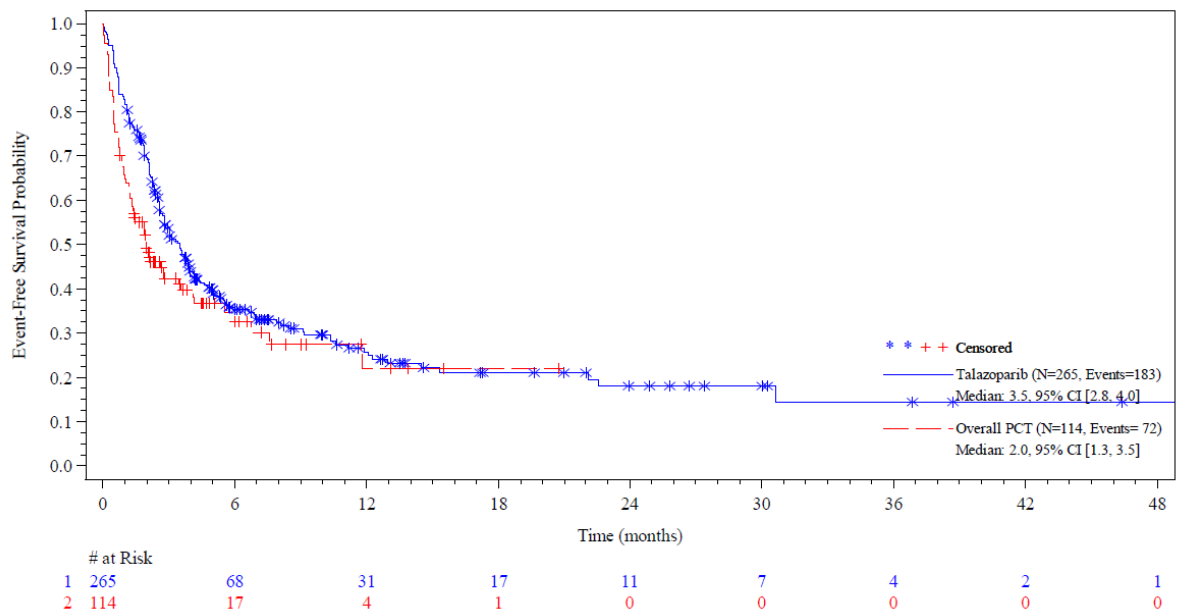


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

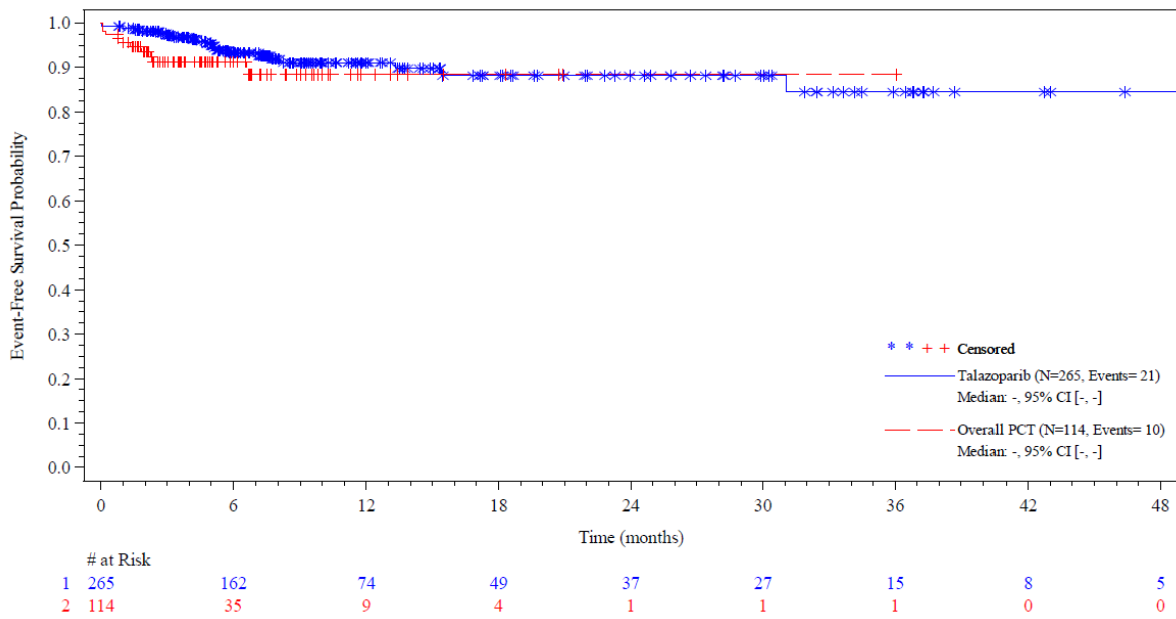


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs

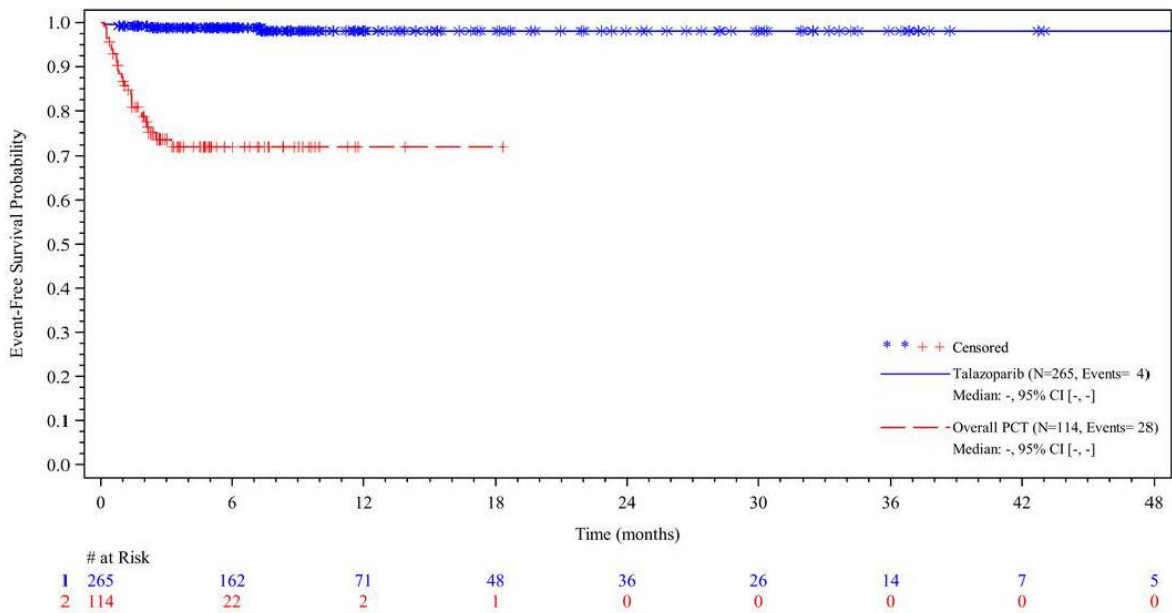


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs)

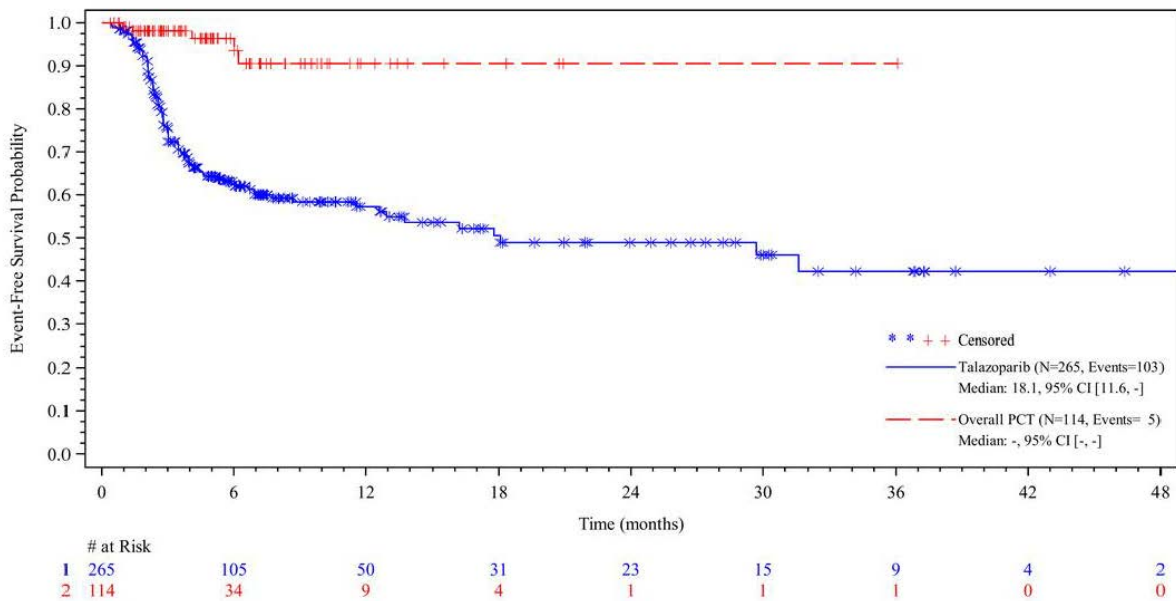


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Anämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)

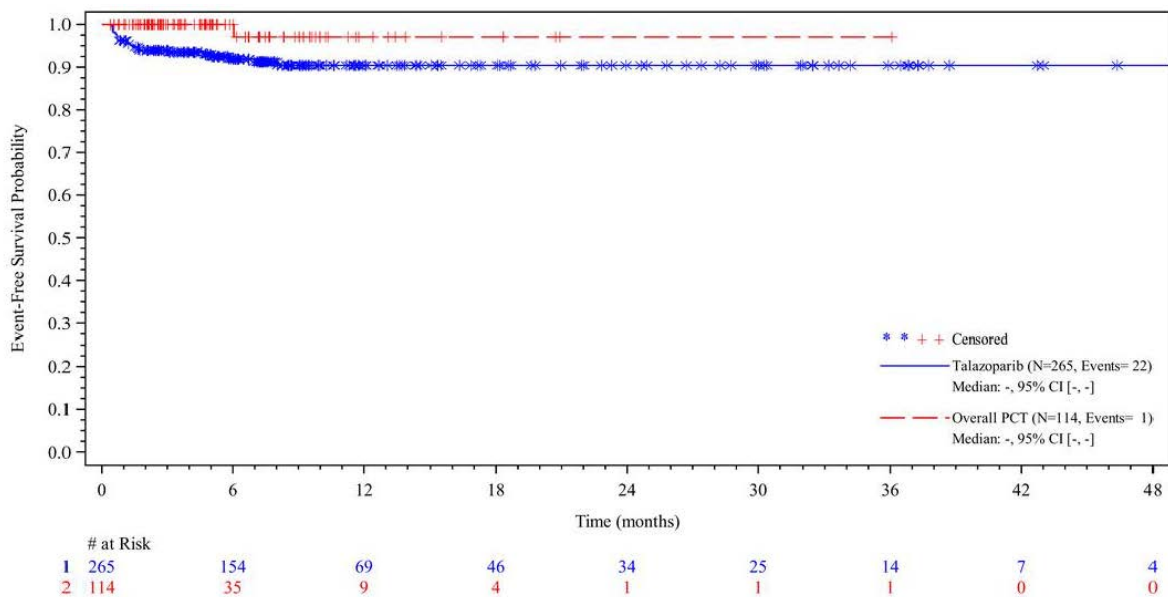


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Thrombozytopenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)

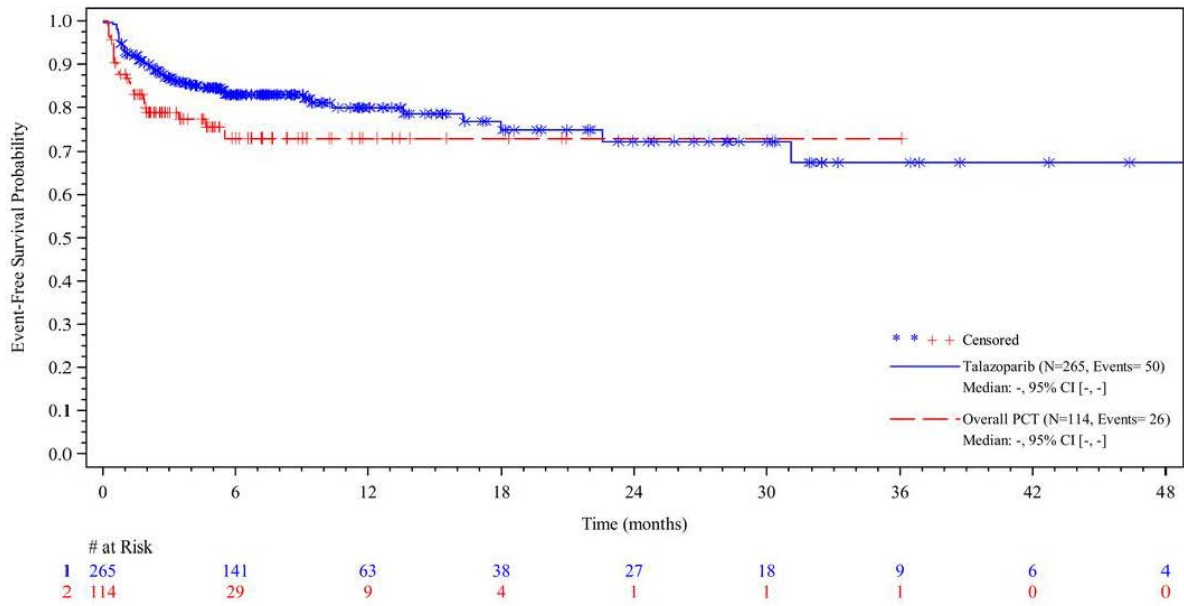


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)

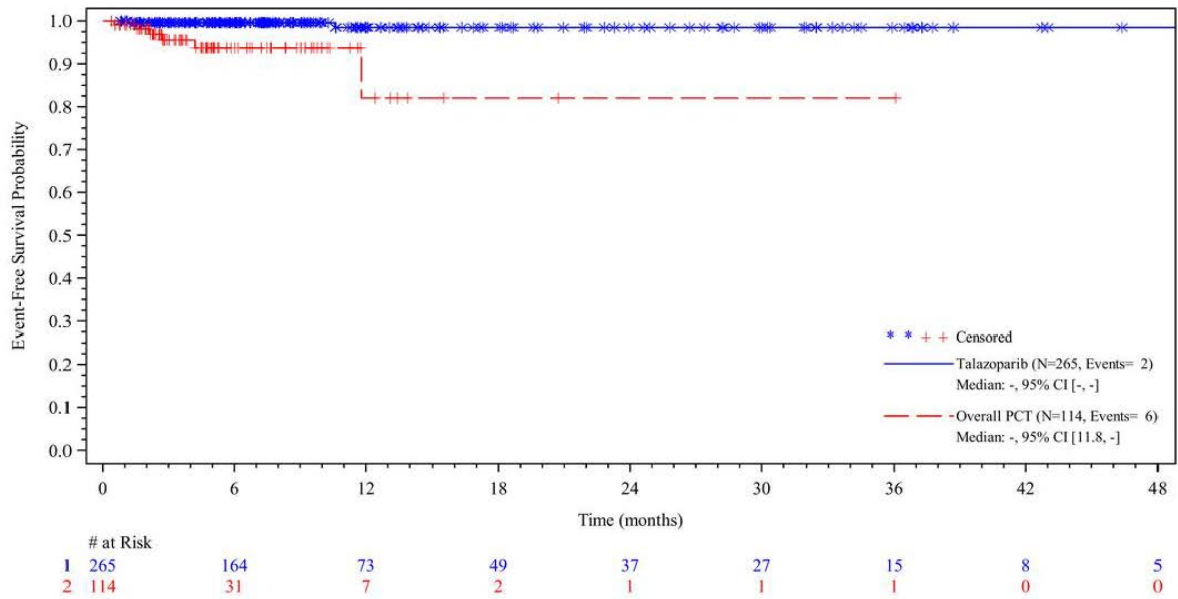


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhoe (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)

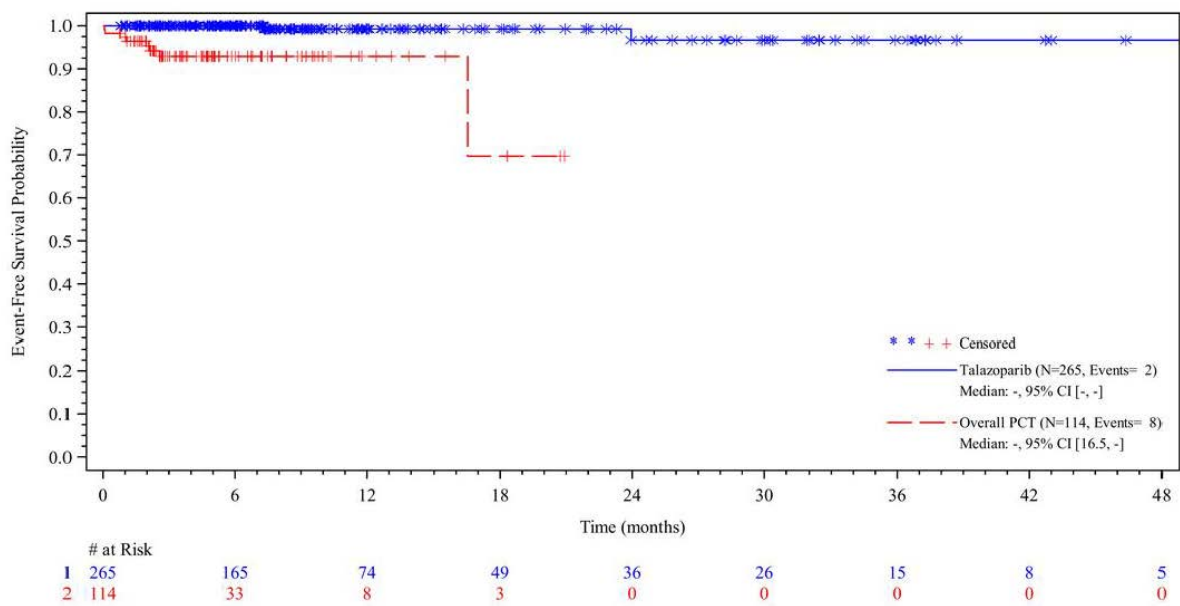


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)

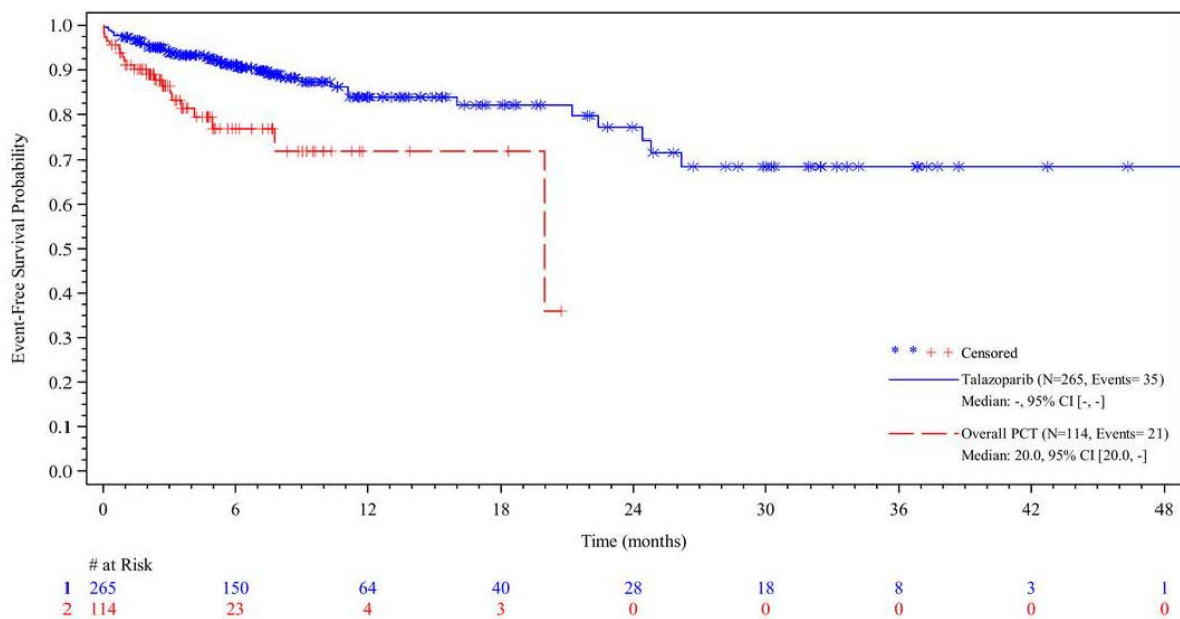


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs)

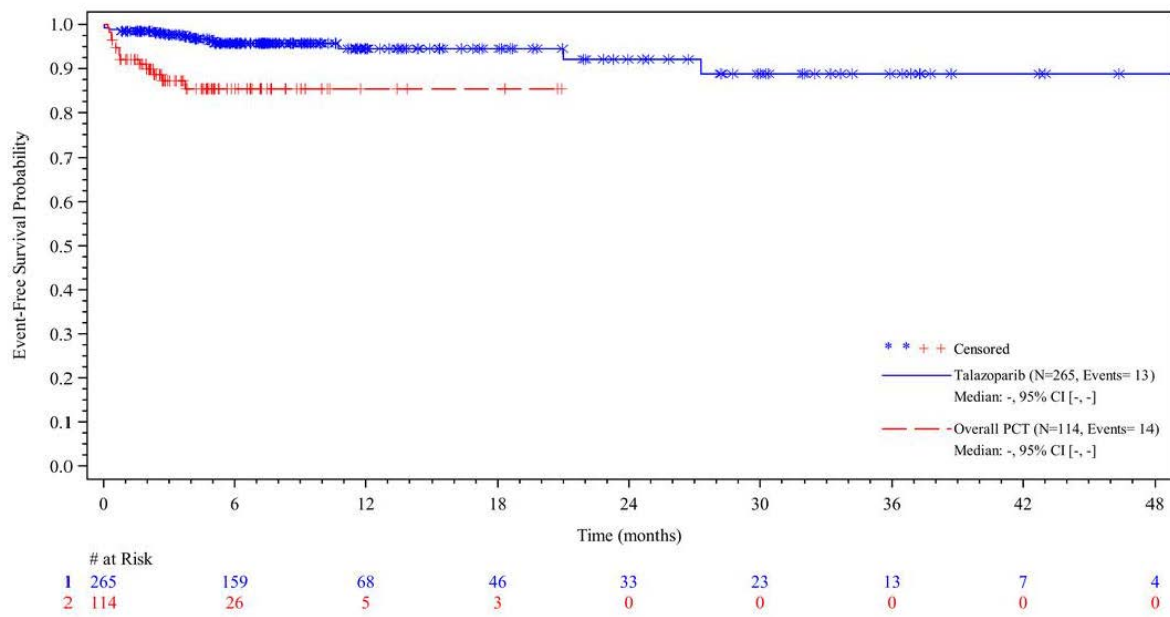


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Parästhesie (PT, UEs)

Anhang E – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?