

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Talazoparib Mammakarzinom

Berlin, den 22. September 2020

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Talazoparib (Mammakarzinom) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 962,

Auftrag: A20-48, Version 1.0, Stand: 28.08.2020:

https://www.iqwig.de/download/A20-48_Talazoparib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2020-06-01-D-545:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/554/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie	5
Bewertung der AkdÄ	5
Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte	6
Endpunkte	8
Ergebnisse: Nutzen	9
Mortalität	9
Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität	9
Bewertung der AkdÄ	11
Ergebnisse: Schaden	11
Klinische Aspekte	13
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	13
Bewertung der AkdÄ	15
Fazit	16
Literaturverzeichnis	16

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Talazoparib wird als Monotherapie angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patient*Innen mit Breast Cancer Gene 1 und 2 (BRCA1/2)-Mutationen in der Keimbahn und HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Die Patient*Innen sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patient*Innen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrinbasierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein (1).

Talazoparib ist ein Inhibitor der Poly-(Adenosindiphosphat-Ribose-)Polymerase (PARP)-Enzyme PARP-1 und PARP-2. PARP-Enzyme sind an zellulären Signalwegen für die Antwort auf DNA-Schäden beteiligt, z. B. für DNA-Reparatur, Gentranskription und Zelltod. PARP-Inhibitoren (PARPi) wirken sich über zwei Mechanismen zytotoxisch auf Krebszellen aus: durch Inhibition der katalytischen Aktivität der PARP und durch das sogenannte „PARP trapping“, d. h. die Verhinderung der Dissoziation der an einen PARPi gebundenen PARP-Proteine von der DNA-Läsion, wodurch DNA-Reparatur, -Replikation und -Transkription verhindert und somit der Zelltod verursacht wird. Die Behandlung von Krebszelllinien mit Defekten in DNA-Reparaturgenen mit Talazoparib als Einzelwirkstoff führt zu einer erhöhten Konzentration von γ H2AX (Histonprotein aus der H2A-Familie, das vom H2AFX-Gen kodiert wird), einem Marker für DNA-Doppelstrangbrüche, sowie zu einer verringerten Zellproliferation und erhöhten Apoptose. Die antitumorale Aktivität von Talazoparib wurde auch in einem aus Patientenmaterial abgeleiteten Xenograft („patient-derived xenograft“, PDX)-Brustkrebsmodell mit BRCA-Mutation nach vorhergehender Patientenbehandlung mit einem Platin-basierten Regime beobachtet. In diesem PDX-Modell verringerte Talazoparib das Tumorstromung und erhöhte die γ H2AX-Konzentration und Apoptose im Tumor (1).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, Tab. 4, S. 13]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Talazoparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patient*Innen 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 (ZVT). In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b. Die Patient*Innen 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. Patient*Innen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom sollten außerdem bereits eine endokrinbasierte Therapie erhalten haben oder diese Therapie sollte für die Patient*Innen 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 Taxan-haltige Therapie nur für solche Patient*Innen als Therapieoption, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt.

BRCA: Breast Cancer Gene 1 und 2; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) benennt die Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie nicht als Teil der ZVT. Aus Sicht des IQWiG hat dies keine Konsequenz für die Bewertung, da eine Überprüfung des Studienpools des pU keine zusätzliche relevante Studie mit Talazoparib gegenüber einer Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie ergab.

Bewertung der AkdÄ

Aus Sicht der AkdÄ werden bei der Auswahl der ZVT nicht alle Behandlungsoptionen berücksichtigt. Insbesondere ist dabei die Auswahl des pU nicht nachvollziehbar, weil sie die Bewertung des Zusatznutzens von Talazoparib erschwert.

66,2 % der Patient*Innen in der EMBRACA-Studie hatten HR-positive Karzinome. In der metastasierten Situation würden typischerweise eine endokrine Therapie (bzw. Sequenztherapien) mit Antiöstrogenen und Aromatasehemmern (\pm CDK4/6-Inhibitoren) zum Einsatz kommen. Auch die Patient*Innen, die eine endokrine Therapie bekommen haben, unter der eine Krankheitsprogression auftrat, können erneut mit einer endokrinen Therapie behandelt werden. Durch die Auswahl der ZVT vom G-BA wird diese Behandlungsoption gewissermaßen „übersprungen“. [IQWiG Dossierbewertung, S. 57]

Bei Triple-negativen Karzinomen kommt typischerweise Carboplatin zum Einsatz, auch dann, wenn die Patient*Innen bereits eine Platin-basierte Therapie bekommen haben. Dies war in der EMBRACA-Studie trotz knapp 45,3 % (Verum-Arm) bzw. 41,7 % (Arm

Standardtherapie) Triple-negativer Tumoren nur bei 16,0 % bzw. 20,8 % der Patient*Innen der Fall. In der Studie waren Platin-refraktäre Patient*Innen ausgeschlossen, sodass eine Platin-basierte Therapie erneut infrage käme. Insbesondere für die 84 % der Patient*Innen ohne Platin-Vorbehandlung ist diese Alternative relevant und müsste im Rahmen der ZVT berücksichtigt werden (2).

Vor allem bei raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten wären auch verschiedene Polychemotherapien eine Option, gegebenenfalls auch Kombinationen mit Bevacizumab, einem Taxan oder Platin. Damit sind in der Regel höhere Ansprechraten und längere Progressionsfreiheit erreichbar, auch wenn dagegen eine erhöhte Inzidenz von Nebenwirkungen abgewogen werden muss. Eine weitere Option für ein klassisches Chemotherapeutikum wäre Cyclophosphamid als Monotherapie.

Dass diese Optionen nicht nachrangig zu betrachten sind, ist daran zu erkennen, dass in der EMBRACA-Studie bei einem progressionsfreien Überleben (PFS) (8,6 vs. 5,6 Monate) das mediane Gesamtüberleben 22,3 vs. 19,5 Monate beträgt (2).

Zudem besteht auch eine Zulassung von Olaparib, einem Arzneimittel derselben Wirkstoffgruppe für diese Indikation mit einem Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (3;4).

Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Talazoparib die Studie EMBRACA vor (2). EMBRACA ist eine offene, nicht verblindete, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Talazoparib mit einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin.

Eingeschlossen wurden 431 Patient*Innen ≥ 18 Jahre mit BRCA1- und/oder BRCA2-mutiertem (Keimbahn), HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs und ECOG-PS 0–2. Sie erhielten im Verhältnis 2:1 entweder eine Behandlung mit Talazoparib (n = 287) oder eine Chemotherapie (n = 144) mit Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder Gemcitabin, die vor Randomisierung vom Arzt ausgewählt wurde. Im Kontrollarm erhielten 55 Patient*Innen Capecitabin, 9 Vinorelbin, 50 Eribulin und 12 Gemcitabin. Alle Patient*Innen mussten mit einem Anthrazyklin und Taxan (97,2 % der Gesamtpopulation in neoadjuvanter, adjuvanter oder metastasierter Situation) (5) vorbehandelt sein, außer es lag eine Kontraindikation vor. Es waren maximal drei vorherige Chemotherapieschemata für die metastasierte Erkrankung erlaubt (nur 60 % vorbehandelt).

Ausschlusskriterien waren:

- fortgeschrittenes Krankheitsstadium unter einer platinbasierten Therapie
- krankheitsfreies Intervall < 6 Monate nach adjuvanter platinbasierter Therapie
- Vorliegen „aktiver“ Hirnmetastasen
- Vortherapie mit einem PARPi.

Einen ECOG-Status 0 oder 1 hatten 97 % der Patient*Innen. Somit waren in die Studie vorwiegend Patient*Innen mit einem guten klinischen Status eingeschlossen. Zudem

besteht eine Ungleichverteilung im Bereich der Altersgruppen in den beiden Therapiearmen: [IQWiG Dossierbewertung, Tab. 9, S. 26]

Altersgruppen n (%)	Talazoparib	Standardtherapie
< 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)

Dies könnte bei den Fragen zur Lebensqualität mögliche Unterschiede a priori verursachen. Das Geschlecht als Subgruppe ist angesichts der sehr geringen Zahl an rekrutierten männlichen Patienten (in diesem Fall insgesamt sechs) zwar eine interessante Aussage für die Behandler von männlichen Patienten mit Mammakarzinom, aber von geringem Gewicht für die Gesamtpopulation.

Die Betrachtung von Metastasierungsmustern (lokal fortgeschritten vs. metastasiert oder viszeral vs. rein ossär), die primär metastasierten vs. den adjuvant/neoadjuvant vorbehandelten, wären klinisch eher relevante Analysen von Subgruppen gewesen.

Ein Patient*Inn im Talazoparib-Arm und 18 Patient*Innen im Standardtherapie-Arm (16 in der relevanten Teilpopulation) erhielten wegen Ablehnung direkt nach Randomisierung keine Studienmedikation. Dies führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial. [IQWiG Dossierbewertung, S. 21–22, Tab. 9, S. 26–28]

Informationen zur ausreichenden Vortherapie mit endokrinbasierten Therapien bei Patient*Innen mit HR-positivem Mammakarzinom liegen nur unzureichend vor (53,8 % der Patient*Innen im Talazoparib-Arm und 59,2 % im Standardtherapie-Arm der relevanten Teilpopulation haben ein HR-positives Mammakarzinom). Unklar bleibt wie viele endokrine Vortherapien die einzelnen Patient*Innen erhalten haben und ob diese Patient*Innen für eine weitere Linie der antihormonellen Therapie infrage gekommen wären.

Primärer Endpunkt der Studie war das PFS; als sekundäre Endpunkte wurden u. a. das Gesamtüberleben, die Symptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE) erhoben. [Dossier pU, Modul 4A, S. 36]

Zur Herleitung des Zusatznutzens von Talazoparib im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers werden die Daten der modifizierten Intention-to-treat(mITT)-Population präsentiert. Die mITT schließt aus beiden Behandlungsarmen unabhängig ihrer letztendlichen Randomisierung die Patient*Innen aus, die von ihrem Arzt vor der Randomisierung der in Deutschland nicht zugelassenen Chemotherapie-Option Gemcitabin zugeteilt wurden. Der Ausschluss dieser Patient*Innen führt zu einer Anzahl von 266 Patient*Innen im Talazoparib-Arm und 130 Patient*Innen im Standardtherapie-Arm.

Die vom pU gebildete Teilpopulation (mITT-Population) wird für die vorliegende Nutzenbewertung 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) fehlen, wären aber für die AkdÄ ebenso wie für das IQWiG wünschenswert gewesen, um der Frage

nachzugehen, ob sich die Effekte zwischen den unterschiedlichen Therapieoptionen unterscheiden. Diese wurden jedoch für die relevante Teilpopulation vom pU nicht vorgelegt.

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung zieht das IQWiG den prädefinierten Datenschnitt vom 30.09.2019 heran. [IQWiG Dossierbewertung, S. 32–36]

Effektive Behandlungsdauer war 6,9 Monate im Talazoparib-Arm und 3,1 Monate im Standardtherapie-Arm. Die Beobachtungszeit für die Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen sind jedoch verkürzt, da sie nur bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Tod der Patient*Innen machen zu können, wäre für die AkdÄ hingegen in Übereinstimmung mit dem IQWiG erforderlich gewesen, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Angaben für die relevante Teilpopulation liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird vom IQWiG (aus oben genannten und auch weiteren Gründen wie fehlende Verblindung der Studie) für alle Endpunkte als hoch eingestuft. Dieser Einschätzung stimmt die AkdÄ zu.

Im Einzelnen zieht das IQWiG für die Nutzenbewertung folgende Endpunkte heran: [IQWiG Dossierbewertung, S. 35–36]

- 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 (SUE)
 - schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UE
 - myelodysplastisches Syndrom (bevorzugter Begriff [PT], CTCAE-Grad ≥ 3)
 - akute myeloische Leukämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Hand-Fuß-Syndrom (PT, UE)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Ergebnisse: Nutzen

Mortalität

Die Ergebnisse zur Endpunktkategorie Mortalität sind in Tabelle 2 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, Tab. 14, S. 37–38]

Tabelle 2: Ergebnisse Endpunktkategorie Mortalität

Endpunkt	Talazoparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes ^a		Talazoparib vs. Chemotherapie
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) n (%)	HR (95 % CI) p-Wert
Gesamtüberleben	26 6	19,6 (16,7–22,7) 199 (74,8)	13 0	19,8 (17,6–22,4) 97 (74,6)	0,86 (0,67–1,10) 0,236

a: Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl der Ärztin/des Arztes
HR: Hazard Ratio; N: Anzahl ausgewerteter Patient*Innen; n: Patient*Innen mit Ereignis CI: Konfidenzintervall

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind in Tabelle 3 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 14, S. 37–38]

Tabelle 3: Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Talazoparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes ^a		Talazoparib vs. Chemotherapie
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) n (%)	HR (95 % CI) p-Wert
Morbidität					
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ^b					
Fatigue	24 3	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 + Erbrechen	24 3	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	24 3	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	24 3	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

Endpunkt	Talazoparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes ^a		Talazoparib vs. Chemotherapie
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) n (%)	HR (95 % CI) p-Wert
Schlaflosigkeit	24 3	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	24 3	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	24 3	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	24 3	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 ^b					
Nebenwirkungen systemische Therapie	24 3	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 Brustbereich	24 3	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 Armbereich	24 3	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
globaler Gesundheitsstatus	24 3	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	24 3	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	24 3	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	24 3	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	24 3	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	24 3	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 ^c					
Körperbild	24 3	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

Endpunkt	Talazoparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes ^a		Talazoparib vs. Chemotherapie
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) n (%)	HR (95 % CI) p-Wert
sexuelle Aktivität	24 3	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	24 3	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

a: Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl der Ärztin/des Arztes
b: eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen
c: eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen
HR: Hazard Ratio; N: Anzahl ausgewerteter Patient*Innen; n: Patient*Innen mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; CI: Konfidenzintervall

Bewertung der AkdÄ

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. [IQWiG Dossierbewertung, Tab. 15, S. 48–50; S. 53]

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.

In der Kategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/ Folgekomplikationen zeigen sich Vorteile in den Symptomskalen Schmerzen, Schlaflosigkeit und Appetitverlust des EORTC QLQ-C30, sowie der Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23.

Ergebnisse: Schaden

Die Ergebnisse zu den Schadensendpunkten sind in Tabelle 4 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, Tab. 14, S. 38–40]

Tabelle 4: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden

Endpunkt	Talazoparib (N = 265)	Chemotherapie nach Wahl des Arztes ^a (N = 114)	Talazoparib vs. Chemotherapie ^a
	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) n (%)	HR (95 % CI) p-Wert ^b
UE (ergänzend dargestellt)	0,2 (0,1–0,3) 261 (98,5)	0,1 (0,1–0,2) 111 (97,4)	–

Endpunkt	Talazoparib (N = 265)	Chemotherapie nach Wahl des Arztes ^a (N = 114)	Talazoparib vs. Chemotherapie ^a
	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) n (%)	HR (95 % CI) p-Wert ^b
SUE	20,7 (15,3–31,1) 95 (35,8)	n. e. (6,7; n. b.) 33 (28,9)	0,75 (0,49–1,13) 0,162
schwere UE	3,5 (2,8–4,0) 183 (69,1)	2,0 (1,3–3,5) 72 (63,2)	0,45 (0,29–0,69) < 0,001
Abbruch wegen UE	n. e. 21 (7,9)	n. e. 10 (8,8)	0,59 (0,27–1,27) 0,169
MDS ^c	0 (0) ^d	0 (0) ^d	n. b.
AML ^c	0 (0) ^d	0 (0) ^d	n. b.
Hand-Fuß-Syndrom	n. e. 4 (1,5)	n. e. (k. A.) 19 (20,9)	n. e. 28 (24,6)
Anämie ^c	18,1 (11,6; n. b.) 103 (38,9)	n. e. (k. A.) 4 (4,4)	7,23 (2,93–17,79) < 0,001
Neutropenie ^c	n. e. 50 (18,9)	n. e. 26 (22,8)	0,61 (0,38–0,99) 0,044
Thrombozytopenie	n. e. 22 (8,3)	n. e. 1 (0,9)	8,34 (1,12–61,98) 0,013
Diarrhoe	n. e. 2 (0,8)	n. e. (11,8; n. b.) 6 (5,3)	0,12 (0,02–0,58) 0,002
Erkrankungen Haut und Unterhautgewebe	n. e. 2 (0,8)	n. e. (16,5; n. b.) 8 (7,0)	0,04 (0,01–0,32) < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UE)	n. e. 35 (13,2)	20,0 (20,0; n. b.) 21 (18,4)	0,38 (0,21–0,68) < 0,001
Parästhesie	n. e. 13 (4,9)	n. e. 14 (12,3)	0,23 (0,10–0,53) < 0,001

a: Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl des Arztes

b: HR und CI aus Log-Rank-Teststatistik; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils ohne Stratifizierung, sofern nicht anders angegeben

c: schwere UE, CTCAE-Grad ≥ 3

d: eigene Berechnung

AML: akute myeloische Leukämie; CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; MDS: myelodysplastisches Syndrom; n: Anzahl Patient*Innen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patient*Innen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht

Schwere Nebenwirkungen traten unter Talazoparib signifikant seltener als im Vergleichsarm auf, während sich bezüglich SUE kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte. [IQWiG Dossierbewertung, Tab. 15, S. 50–52; Tab. 16, S. 53]

Als Nachteile von Talazoparib führt das IQWiG folgende UE auf, die entsprechend eingestuft werden:

- schwere bzw. schwerwiegende Nebenwirkungen:
 - Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)

Als Vorteile von Talazoparib führt das IQWiG folgende UE auf, die entsprechend eingestuft werden:

- schwere bzw. schwerwiegende Nebenwirkungen:
 - schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Diarrhoe (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3)
- nicht schwere bzw. schwerwiegende Nebenwirkungen:
 - Hand-Fuß-Syndrom
 - Augenerkrankungen
 - Paraesthesie

Nicht detailliert dargestellt wird, auf welche UE genau die Therapieabbrüche aufgrund von UE am häufigsten zurückzuführen sind.

Klinische Aspekte

Auch wenn sich bezüglich der Inzidenz von Fatigue ein marginal statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Talazoparib zeigte, leiden Patient*Innen unter der Behandlung mit Talazoparib in der klinischen Praxis häufiger unter Fatigue, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität erheblich einschränkt. Aus Sicht der AkdÄ reicht deshalb die in der EMBRACA Studie berichtete geringere Inzidenz von Fatigue unter Talazoparib aufgrund der insgesamt geringen Patientenzahlen nicht aus, um den Schaden durch Fatigue unter Talazoparib im Vergleich zu den drei eingesetzten Wirkstoffen im Standardtherapie-Arm abschließend beurteilen zu können. [IQWiG Dossierbewertung, Tab. 14, S. 37]

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Bewertung des Zusatznutzens von Talazoparib durch das IQWiG ist in Tabelle 5 zusammengefasst. [IQWiG Dossierbewertung, Tab. 17, S. 54]

Tabelle 5: Bewertung des Zusatznutzens von Talazoparib

Indikation	Pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG
Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen/Patient*Innen mit BRCA1/2-Mutationen in der	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^d

Indikation	Pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG
Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{a,b,c}		
<p>a. Die Patient*Innen 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>b. Patient*Innen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom sollten außerdem bereits eine endokrinbasierte Therapie erhalten haben, oder diese Therapie sollte für die Patientinnen/Patient*Innen nicht geeignet sein.</p> <p>c. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>d. In die Studie EMBRACA wurden nur wenige Patient*Innen 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 Patient*Innen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>BRCA: Breast Cancer Gene 1 und 2; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</p>		

Einen Anhaltspunkt als Wahrscheinlichkeitsgrad ist für alle Endpunkte nach Auffassung der AkdÄ angemessen: Durch das Verzerrungspotenzial infolge nur der kurzen Weitererfassung von Lebensqualität/Symptomen (nur bis 30 Tage nach Behandlungsende) erhoben wurden, entsteht eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit, sodass aus Sicht der AkdÄ nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen besteht. Weiterhin resultiert aus der > 10 % „Drop-out“-Rate durch Zurückziehen der Einwilligung im Standardtherapie-Arm ein weiteres Verzerrungspotenzial.

Für das IQWiG zeigen sich insgesamt überwiegend positive und nur wenige negative Effekte von Talazoparib im Vergleich zur ZVT. [IQWiG Dossierbewertung, S. 52–54, Tab. 16 u. 17]

Vorteile sieht das IQWiG für Talazoparib in dem Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, zum Großteil von beträchtlichem Ausmaß.

In der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zeigen sich für das IQWiG 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 sieht das IQWiG neben positiven Effekten auch negative Effekte von Talazoparib im Vergleich zur ZVT. Ein Vorteil von geringem Ausmaß zeigt sich bei den schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Neutropenie, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Diarrhö, teilweise Vorteile mit bis zu erheblichem Ausmaß). Nachteile zeigen sich UEs Anämie und Thrombozytopenie (jeweils CTCAE-Grad ≥ 3) mit bis zu erheblichem Ausmaß.

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

Zusammenfassend sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Talazoparib gegenüber der ZVT.

Bewertung der AkdÄ

Die vom IQWiG gewählten Gruppierungen der UE sind für den klinischen Alltag schwer nachvollziehbar (z. B. Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Symptome Brustbereich), da es sich hierbei um unterschiedliche Symptome handelt, die das tägliche Leben der Patient*Innen unterschiedlich stark beeinträchtigen. Appetitverlust wird beispielsweise sehr viel negativer empfunden als Symptome im Brustbereich, die gut beeinflussbar sind.

Der Teilbereich Schaden Thrombozytopenie/Anämie ist für den klinischen Alltag sehr relevant, da deshalb regelmäßige Laborkontrollen erforderlich sind, die gegebenenfalls zu Dosisunterbrechungen bzw. Dosisanpassungen führen. Dies kann infolge der daraus resultierenden Angst, Sorge und Verunsicherung die Lebensqualität der Patient*Innen verschlechtern. Diese Nebenwirkungen sprechen aus Sicht der AkdÄ gegen einen beträchtlichen Zusatznutzen von Talazoparib im Bereich Schaden. [IQWiG Dossierbewertung, S. 37–39, Tab. 14]

Zudem relativieren bei einigen Endpunkten (Fatigue; Nebenwirkungen der Therapie; Symptome Arm; globaler Gesundheitsstatus; kognitive Funktion; schwere UE) die höheren kumulativen Raten (Patient*Innen mit Ereignis) die Vorteile von Talazoparib bei der medianen Zeit bis zum Ereignis in Monaten gegenüber der Standardtherapie.

Die AkdÄ folgt deshalb nicht der Bewertung des IQWiG. Die vorliegenden Daten belegen zwar eine Wirksamkeit von Talazoparib, die sich allerdings nicht in ein längeres Überleben überträgt. Ein Überlebensvorteil für eine Subgruppe ist ebenfalls nicht belegt und deshalb auch nicht zu berücksichtigen. Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass Subgruppenanalysen zur Untersuchung gegebenenfalls differenzieller Effekte von Talazoparib im Vergleich mit der a priori gewählten Chemotherapie (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin) wünschenswert gewesen wären, um der Frage nachzugehen, ob sich die Effekte zwischen den unterschiedlichen Therapieoptionen unterscheiden. Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen dieser Art anhand der Daten der EMBRACA-Studie ist aber als fraglich einzustufen, da es sich im Kontrollarm um sehr kleine Patientensubgruppen handelt.

Bezüglich der Morbidität ist ein Zusatznutzen insbesondere für die Subgruppe der Patient*Innen mit Triple-negativen Karzinomen denkbar. Bei diesen Patient*Innen muss, um die gleiche Überlebenszeit zu erreichen, bei fortschreitender Erkrankung in dem Standardtherapie-Arm in stärkerem Maße eine systemische Chemotherapie eingesetzt werden als in dem Talazoparib-Arm. Dies ist angesichts der längeren Ansprechdauer und insgesamt besseren Verträglichkeit des PARP-Inhibitors Talazoparib ein möglicher Vorteil für die Patient*Innen.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt die eingeschränkte Datenlage jedoch keinen bzw. nur einen sehr geringen Vorteil für Talazoparib erkennen.

Das IQWiG bewertet das Ausmaß der Vorteile von Talazoparib bezüglich der Symptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen überwiegend als beträchtlich, teils auch als erheblich (Erkrankung Haut; Diarrhoe) oder als gering (kognitive Funktion; Neutropenie; Appetitverlust; Symptome im Brustbereich).

Nach Abwägung des Ausmaßes des Nutzens und des Schadens von Talazoparib lässt sich aus Sicht der AkdÄ lediglich ein geringer Zusatznutzen ableiten, der sich nach derzeitiger Datenlage im Wesentlichen durch Effekte zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen begründet. Die qualitative Ergebnissicherheit wird als mäßig eingestuft, da die Endpunkt-Ergebnisse aus einer randomisierten, nicht verblindeten Studie stammen, und das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen – vom IQWiG und von der AkdÄ übereinstimmend – als hoch eingestuft wird.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ besteht für Talazoparib als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patient*Innen mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben, ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Literaturverzeichnis

1. Pfizer Europe MA EEIG: Fachinformation "Talzenna® 0,25 mg Hartkapseln, 1 mg Hartkapseln". Stand: Juni 2020.
2. Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al.: Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2018; 379: 753-763.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V – Olaparib: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6287/2020-01-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-459-TrG.pdf. Berlin, 16. Januar 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom; HER2-negativ): <https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?1> (letzter Zugriff: 09. September 2020). Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 16. Januar 2020.
5. European Medicines Agency (EMA): Talzenna® - Talazoparib: Assessment report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talzenna-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 09. September 2020). Amsterdam, 26. April 2019.