



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Talazoparib

Vom 20. November 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten	16
4. Verfahrensablauf	16
5. Beschluss.....	19
6. Anhang.....	29
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	29
B. Bewertungsverfahren.....	36
1. Bewertungsgrundlagen.....	36
2. Bewertungsentscheidung	36
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	36
2.2 Nutzenbewertung	36
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	36
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	36
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36
2.2.4 Therapiekosten.....	36
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	37
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	38
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	42
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	43
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	43
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	45
5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG	45

5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	77
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.).....	104
5.4	Stellungnahme der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.....	133
5.5	Stellungnahme der Eisai GmbH	147
5.6	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	155
5.7	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	163
5.8	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	167
5.9	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS)	174
D.	Anlagen	183
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	183
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	203

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Talazoparib ist der 1. Juni 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. Mai 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Talazoparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die

Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Talazoparib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Talazoparib (Talzenna) gemäß Fachinformation

Talzenna wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten 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. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Capecitabin

oder

– Eribulin

oder

– Vinorelbin

oder

– eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt.)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Atezolizumab, Bevacizumab, Capecitabin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Doxorubicin (liposomal), Epirubicin, Eribulin, Gemcitabin, Ifosfamid, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, Olaparib, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin und Vinorelbin zur Verfügung.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015
 - Olaparib: Beschluss vom 16. Januar 2020
 - Atezolizumab: Beschluss vom 2. April 2020

Richtlinien:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung - § 4 Ausgeschlossene Methoden:

- Protonentherapie beim Mammakarzinom

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde in der vorliegenden Indikation durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde vorausgesetzt, dass für die Patienten eine alleinige endokrine Therapie nicht mehr angezeigt ist. Weiterhin wurde davon ausgegangen, dass die Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Chemotherapie in der Regel eine Taxan- und/oder Anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten haben.

Laut Leitlinien wird für chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten mit HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom bei Krankheitsprogression oder Rezidiv eine weitere zytotoxische Chemotherapie empfohlen. Bezüglich der zytotoxischen Chemotherapien sollten primär Monotherapien zur Anwendung kommen. Lediglich bei stärkeren Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten wird eine Polychemotherapie als indiziert angesehen.

Aufgrund des hohen Stellenwertes der Anthrazykline und Taxane in der Behandlung des Mammakarzinoms kommen diese bei Patienten in Betracht, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben sollten oder auch als Re-Therapie bei entsprechend individuellen Voraussetzungen.

Von denen in Leitlinien, neben Taxanen und Anthrazyklinen, primär empfohlenen Wirkstoffen sind Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin zur Anwendung als Monotherapie im geplanten Anwendungsgebiet zugelassen.

Für Eribulin zur Behandlung von Patienten, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist, hat der G-BA für Patienten, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 22. Januar 2015). Aufgrund der niedrigen Aussagesicherheit und der Beschränkung des Zusatznutzens auf einen Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes wird Eribulin neben Capecitabin und Vinorelbin als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption angesehen.

In der Nutzenbewertung zu Olaparib konnte mit Beschluss vom 16. Januar 2020 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der Therapie von erwachsenen Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sind oder für diese Behandlungen ungeeignet waren, festgestellt werden. Für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (PD-L1-Expression $\geq 1\%$) wurde gegenüber einer Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltigen systemischen Therapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen belegt (Beschluss vom 2. April 2020). Da Olaparib und Atezolizumab noch recht neue Behandlungsoptionen darstellen und der therapeutische Stellenwert noch nicht abschließend beurteilt werden kann, werden sie derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Zusammenfassend wurde daher im vorliegenden Anwendungsgebiet „Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie“ als zweckmäßige Vergleichstherapie für Talazoparib als Monotherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Talazoparib wie folgt bewertet:

Für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Talazoparib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie EMBRACA vorgelegt.

EMBRACA ist eine multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Studie, in der Talazoparib mit einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder Gemcitabin verglichen wird. In die derzeit noch laufende globale Studie, die im Oktober 2014 startete, wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs mit BRCA1/2-Mutation in der Keimbahn eingeschlossen. Die Patienten mussten, außer bei Vorliegen einer Kontraindikation, in der (neo-)adjuvanten oder metastasierten Situation mit einem Anthrazyklin und Taxan vorbehandelt sein. Hormonrezeptor-positive Patienten mussten

zudem mindestens eine endokrine Therapie in der adjuvanten oder metastasierten Situation erhalten haben und unter dieser eine Krankheitsprogression erfahren haben oder sie mussten für eine endokrine Therapie ungeeignet sein. Für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium der Erkrankung waren maximal drei vorangegangene Chemotherapielinien erlaubt.

Die 431 eingeschlossenen Patienten wurden 2:1 in den Talazoparib-Arm (N=287) und in den Arm mit einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes (N=144) randomisiert, wobei die individuelle Therapiewahl vor der Randomisierung getroffen wurde. Gemcitabin, stellt keine Therapieoption gemäß der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Daher legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur sogenannten modifizierten Intention-to-treat (mITT)-Population vor, für die er aus beiden Behandlungsarmen die zu Gemcitabin randomisierten Patienten ausschließt. Der Ausschluss führt zu einer Anzahl von 266 Patienten im Talazoparib-Arm und 130 Patienten im Chemotherapiearm.

Die Studie EMBRACA wird in 145 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 2. Datenschnitt vom 30.09.2019 herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie EMBRACA als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird infolgedessen kein Zusatznutzen festgestellt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben war in der Studie EMBRACA der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch ein zentrales, unabhängiges und verblindetes radiologisches Komitee (IRF)) anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod jeglicher Ursache.

Für das progressionsfreie Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Talazoparib.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie EMBRACA mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 erhoben.

Die Erhebung erfolgte während der Behandlung am ersten Tag eines jeden Behandlungszyklus sowie zur Abschlussvisite.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden neben Auswertungen der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung auch Auswertungen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik vorgelegt.

Bereits zu Studienbeginn ist der Anteil der ausgefüllten Fragebögen im Chemotherapiearm geringer als im Talazoparib-Arm. Im weiteren Studienverlauf nimmt die Rücklaufquote aufgrund der früheren Progression im Chemotherapiearm stärker ab als im Talazoparib-Arm. Von den vorgelegten Responderanalysen wird daher die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) herangezogen.

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Talazoparib gegenüber der Chemotherapie. Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall lagen keine verwertbaren Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Symptomatik zeigen sich positive Effekte durch eine Behandlung mit Talazoparib bei mehreren Symptomen sowohl der erhobenen Krebs- als auch Brustkrebs-spezifischen Symptomatik, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung bei der Symptomatik gegenüber einer Behandlung mit Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin bewertet werden.

Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie EMBRACA die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 eingesetzt.

Die Erhebung erfolgte während der Behandlung am ersten Tag eines jeden Behandlungszyklus sowie zur Abschlussvisite.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden neben Auswertungen der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung auch Auswertungen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik vorgelegt.

Bereits zu Studienbeginn ist der Anteil der ausgefüllten Fragebögen im Chemotherapiearm geringer als im Talazoparib-Arm. Im weiteren Studienverlauf nimmt die Rücklaufquote aufgrund der früheren Progression im Chemotherapiearm stärker ab als im Talazoparib-Arm. Von den vorgelegten Responderanalysen wird deswegen die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) herangezogen.

Für alle Items des EORTC QLQ-C30, d.h. den globalen Gesundheitsstatus, sowie die Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion sowie das Körperbild des Fragebogens EORTC QLQ-BR23, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Talazoparib. Für den Endpunkt Freude an Sex lagen keine verwertbaren Daten vor. Für die Endpunkte sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Angesichts positiver Effekte auf mehrere bzw. auf die überwiegende Anzahl der erhobenen Endpunkte zur Krebs- sowie Brustkrebs-spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, mit zudem teils deutlichem Ausmaß, lässt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Talazoparib gegenüber einer Behandlung mit Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität feststellen, dessen Ausmaß insgesamt als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Die Erhebung aller Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

In der Studie EMBRACA trat im Interventionsarm bei 98,5 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 97,4 % der Patienten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)

Es zeigte sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Talazoparib.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Spezifische UE

Die Auswahl spezifischer UE erfolgte durch das IQWiG anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

Es ergaben sich für Talazoparib statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der spezifischen UE Augenerkrankungen, Hand-Fuß-Syndrom und Parästhesie sowie der spezifischen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Neutropenie und Diarrhö. Demgegenüber zeigten sich für Talazoparib statistisch signifikante Nachteile hinsichtlich der spezifischen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Anämie und Thrombozytopenie. In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den spezifischen UE überwiegen die positiven Effekte durch Talazoparib.

In der Kategorie Nebenwirkungen ist somit in der Gesamtschau ein Vorteil von Talazoparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin festzustellen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Talazoparib liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie EMBRACA Ergebnisse im Vergleich zu Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie keinen statistisch signifikanten Effekt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird kein Zusatznutzen festgestellt.

Die Ergebnisse zur Symptomatik zeigen positive Effekte durch eine Behandlung mit Talazoparib bei mehreren Symptomen sowohl der erhobenen Krebs- als auch Brustkrebs-spezifischen Symptomatik, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung bei der Symptomatik gegenüber einer Behandlung mit Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin bewertet werden.

Angesichts positiver Effekte auf mehrere bzw. auf die überwiegende Anzahl der erhobenen Endpunkte zur Krebs- sowie Brustkrebs-spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, mit zudem teils deutlichem Ausmaß, lässt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Talazoparib feststellen, dessen Ausmaß insgesamt als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Bei den Nebenwirkungen ist hinsichtlich des Endpunktes schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) ein Vorteil von Talazoparib im Vergleich zu Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin festzustellen. Kein Unterschied zeigte sich für die Endpunkte schwerwiegende UE sowie Abbruchs wegen UE. Bei den spezifischen UE liegen Vor- und Nachteile vor, jedoch überwiegen die positiven Effekte. In der Kategorie Nebenwirkungen ist somit insgesamt ein Vorteil von Talazoparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin festzustellen.

In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA basierend auf den deutlichen Vorteilen in den Endpunktkategorien Morbidität (Symptomatik) und gesundheitsbezogene Lebensqualität, die in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation darüber hinaus eine besondere Relevanz haben, sowie basierend auf den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen einen beträchtlichen Zusatznutzen für Talazoparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie EMBRACA.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für alle Endpunkte als hoch eingeschätzt. Insbesondere die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23, werden aufgrund des offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Darüber hinaus trägt zusätzlich zur Unsicherheit bei, dass in der Studie EMBRACA ein hoher Anteil an Patienten im Chemotherapiearm nach der Randomisierung ihre Einwilligung zurückzogen und folglich keine Studienmedikation erhalten haben.

In der Gesamtbetrachtung wird aus diesen Gründen die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

2.1 4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Talzenna mit dem Wirkstoff Talazoparib. Talzenna wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten 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. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

- Capecitabin *oder*
- Eribulin *oder*
- Vinorelbin *oder*
- eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt.)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Talazoparib liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie EMBRACA Ergebnisse im Vergleich zu Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse zur Morbidität (Symptomatik) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen positive Effekte durch eine Behandlung mit Talazoparib, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung bewertet werden.

Bei den Nebenwirkungen ist hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) ein Vorteil von Talazoparib festzustellen. Kein Unterschied zeigten sich für die schwerwiegenden UE und Abbruch wegen UE. Bei den spezifischen UE überwiegen die positiven Effekte von Talazoparib. In der Kategorie Nebenwirkungen wird insgesamt ein Vorteil von Talazoparib abgeleitet.

Aufgrund des offenen Studiendesigns und des hohen Anteils der zurückgezogenen Einwilligungserklärungen im Chemotherapiearm ist in der Kategorie Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen überwiegend von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Bezüglich der Aussagesicherheit kann daher nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

In der Gesamtbetrachtung wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Talazoparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin festgestellt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Die Angabe ist mit Unsicherheiten behaftet. Das ist auf methodische Schwächen, die unzureichende Datenlage und Unter- und Überschätzungen zurückzuführen. Unsicherheiten zeigen sich insbesondere wegen fehlender Berücksichtigung von längeren Betrachtungszeiträumen zur Prävalenzschätzung, von Patienten mit Übergang ins fortgeschrittene Stadium sowie von Patienten, für die ein Anthrazyklin und / oder ein Taxan nicht geeignet war.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Talzenna (Wirkstoff: Talazoparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. August 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/talzenna-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Talazoparib soll durch in der Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Die Auswahl der Patienten für die Brustkrebsbehandlung mit Talzenna sollte abhängig vom Nachweis einer pathogenen oder vermutlich pathogenen *BRCA*-Keimbahnmutation mittels eines validierten Testverfahrens durch ein erfahrenes Labor erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01. November 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen

Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Doxorubicin und Epirubicin wurde die kumulative Gesamtdosis berücksichtigt (450 – 550 mg/m² für Doxorubicin bzw. 900 – 1.000 mg/m² für Epirubicin). Für Doxorubicin und Epirubicin liegen Fachinformationen mit unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen vor (Doxorubicin: 50 - 80 mg/m² und 60 - 75 mg/m²; Epirubicin: 75 - 90 mg/m² und 60 - 90 mg/m². Für die Kostenberechnung wurden die Dosierungsempfehlungen mit der größten Spanne herangezogen: Doxorubicin 50 - 80 mg/m² und Epirubicin: 60 - 90 mg/m². In der Tabelle „Verbrauch“ werden ausschließlich die Dosierungsschemata dargestellt, die bei der Berechnung die Spanne der Jahrestherapiekosten ergeben.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 68,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,76 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)²

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Talazoparib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Capecitabin	2 x täglich an Tag 1 - 14 eines 21 Tage-Zykluses	17,4	14	243,6
Vinorelbin	1 x wöchentlich	52	1	52
Eribulin	an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zykluses	17,4	2	34,8
eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	5 - 11 ³	1	5 - 11
Doxorubicin, pegyliert	1 x alle 28 Tage	13	1	13
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	10 -16 ⁴	1	10 -16
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

³ Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 450 – 550 mg/m².

⁴ Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 900 – 1.000 mg/m².

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Talazoparib	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin	2.150 mg ⁵	4.300 mg	8 x 500 mg + 2 x 150 mg	243,6	1.948,8 x 500 mg + 487,2 x 150 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² = 44 mg -	44 mg -	1 x 50 mg -	52	52 x 50 mg -
	30 mg/m ² = 52,8 mg	52,8 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg		52 x 50 mg + 52 x 10 mg
Eribulin	1,23 mg/m ² = 2,16 mg	2,16 mg	3 x 0,88 mg	34,8	104,4 x 0,88 mg
Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie					
Docetaxel	100 mg/m ² = 176 mg	176 mg	1 x 160 mg + 1 x 20 mg	17,4	17,4 x 160 mg + 17,4 x 20 mg
Doxorubicin	80 mg/m ² = 140,8 mg -	140,8 mg -	1 x 150 mg	5 -	5 x 150 mg
	50 mg/m ² = 88 mg	88 mg	1 x 100 mg	11	11 x 100 mg
Doxorubicin PEG-liposomal (PLD)	50 mg/m ² = 88 mg	88 mg	2 x 20 mg + 1 x 50 mg	13	26 x 20 mg + 13 x 50 mg
Epirubicin	90 mg/m ² = 158,4 mg -	158,4 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	10 -	10 x 100 mg + 10 x 50 mg + 10 x 10 mg -
	90 mg/m ² = 158,4 mg	158,4 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	11	11 x 100 mg + 11 x 50 mg + 11 x 10 mg

⁵ Fachinformation Capecitabin (Xeloda®): Standarddosierung für KOF 1,67-1,78: 2.150 mg.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Paclitaxel	175 mg/m ² =308 mg	308 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 30 mg
nab-Paclitaxel	260 mg/m ² = 457,6 mg	457,6 mg	5 x 100 mg	17,4	87 x 100 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrößen	Kosten (Apothekeneinzelabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Talazoparib	30 HKP	7.025,08 €	1,77 €	408,30 €	6.615,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin 500 mg ⁶	120 FTA	147,75 €	1,77 €	11,12 €	134,86 €
Capecitabin 150 mg ⁶	120 FTA	52,51 €	1,77 €	3,39 €	47,35 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	1.362,13 €	1,77 €	175,44 €	1.184,92 €
Docetaxel 20 mg	1 IFK	168,06 €	1,77 €	7,66 €	158,63 €
Doxorubicin 100 mg ⁶	1 IFK	278,32 €	1,77 €	0,00 €	276,55
Doxorubicin 150 mg ⁶	1 ILO	407,54 €	1,77 €	0,00 €	405,77
Doxorubicin PEG-liposomal(PLD) 20 mg	1 IFK	753,11 €	1,77 €	42,16 €	709,18 €

⁶ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrößen	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Doxorubicin PEG-liposomal(PLD) 50 mg	1 IFK	1.855,15 €	1,77 €	105,41 €	1.747,97 €
Eribulin 0,88 mg	6 ILO	2.368,44 €	1,77 €	135,48 €	2.231,19 €
Epirubicin 100 mg	1 IFK	292,99 €	1,77 €	13,74 €	277,48 €
Epirubicin 50 mg	1 IFK	151,26 €	1,77 €	6,84 €	142,65 €
Epirubicin 10 mg	1 IFK	38,25 €	1,77 €	1,34 €	35,14 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	872,24 €	1,77 €	41,94 €	828,53 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	112,60 €	1,77 €	4,96 €	105,87 €
nab-Paclitaxel 100 mg	1 PIS	418,27 €	1,77 €	52,91 €	363,59 €
Vinorelbin 50 mg	10 IFK	1.388,38 €	1,77 €	67,07 €	1.319,54 €
Vinorelbin 10 mg	10 IFK	286,33 €	1,77 €	13,42 €	271,14 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension					

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte ⁷	Kosten pro Leistung ^{8,9}	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Paclitaxel				
Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral				
50 x 20 mg: 115,62 € (FB)	113,85 € (1,77 €, 0,00€)	4,55 €	17,4	79,24 €
Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v. ¹⁰				
5 x 4 mg: 18,15 €	14,46 € (1,77€, 1,92 €)	5,78 €	17,4	100,64 €
Ranitidin: 50 mg/Tag, i.v.				
5 x 50 mg: 14,70 €	12,74 € (1,77€, 0,19 €)	2,55 €	17,4	44,34 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

⁷ §130 SGB V und § 130a SGB V

⁸ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für den Verbrauch pro Behandlungstag

⁹ gerundetes Zwischenergebnis

¹⁰ Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 68,7 kg). Quelle: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Mai 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 29. Mai 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Talazoparib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Mai 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Talazoparib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. August 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Oktober 2020 statt.

Mit Schreiben vom 6. Oktober 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. Oktober 2020 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. November 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. November 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2019	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. September 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. Oktober 2020 3. November 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. November 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 20. November 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. November 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 10. November 2020 (BAnz AT 10.12.2020 BX), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Talazoparib wie folgt ergänzt:

Talazoparib

Beschluss vom: 20. November 2020
In Kraft getreten am: 20. November 2020
BANz AT 22.01.2021 B5

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Juni 2019):

Talzenna wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten 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 (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Capecitabin

oder

– Eribulin

oder

– Vinorelbin

oder

– eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Talazoparib gegenüber Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹¹

Erwachsene Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen

Studie EMBRACA: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl des Arztes (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder Gemcitabin)

Studiendesign: RCT, offen, parallel

¹¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-48) und dem Addendum (A20-89) sofern nicht anders indiziert.

Relevante Teilpopulation: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteile in Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Symptome im Brustbereich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile im Gesundheitszustand, in der körperlichen, sozialen und emotionalen Funktion, in der Rollenfunktion sowie im Körperbild
Nebenwirkungen	↑	Vorteil im Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n.b.: nicht bewertbar</p>		

Mortalität

Endpunkt	Talazoparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Mortalität					
Gesamt-überleben	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

Endpunkt	Talazoparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^b					
	266	8,5 [7,1; 9,2] 173 (65)	130	5,6 [3,3; 8,2] 74 (56,9)	0,541 [0,41; 0,72]; < 0,0001 2,9 Monate
Symptomatik					
<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ^c</i>					
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 0,6 Monate
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 2,8 Monate
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]; 0,94
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 7,2 Monate
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 5,1 Monate
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

Endpunkt	Talazoparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
<i>EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung^c</i>					
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 5,8 Monate
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 24,9 Monate
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 3 Monate
Belastung durch Haarausfall	keine verwertbaren Daten				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Talazoparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
<i>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung^d</i>					
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 2,4 Monate
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 6,5 Monate
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 2,9 Monate
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 1,6 Monate

Endpunkt	Talazoparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
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 7,2 Monate
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 5,9 Monate
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung^d					
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 12,8 Monate
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				
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

Endpunkt	Talazoparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	265	0,2 [0,1; 0,3] 261 (98,5)	114	0,1 [0,1; 0,2] 111 (97,4)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	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

Endpunkt	Talazoparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	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 1,5 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	265	n. e. 21 (7,9)	114	n. e. 10 (8,8)	0,59 [0,27; 1,27]; 0,169
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
myelodysplastisches Syndrom ^e (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	265	0 (0)	114	0 (0)	n. b.
akute myeloische Leukämie ^f (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	265	0 (0)	114	0 (0)	n. b.
Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs) ^g	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

Endpunkt	Talazoparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
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

a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

b Daten aus Dossier zu Talazoparib Modul 4A vom 21.02.2019, Datenschnitt vom 15.09.2017.

c Eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.

d Eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.

e 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.

f 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).

g 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).

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; 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; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen

ca. 410 - 1830 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Talzenna

(Wirkstoff: Talazoparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. August 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/talzenna-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Talazoparib soll durch in der Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Die Auswahl der Patienten für die Brustkrebsbehandlung mit Talzenna sollte abhängig vom Nachweis einer pathogenen oder vermutlich pathogenen *BRCA*-Keimbahnmutation mittels eines validierten Testverfahrens durch ein erfahrenes Labor erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Talazoparib	80.482,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Capecitabin	2.382,37 €
Vinorelbin	6.861,61 € - 8.271,54 €
Eribulin	38.822,71 €
Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie	
Docetaxel	23.377,77 €
Doxorubicin	2.028,85 € - 3.042,05 €
Doxorubicin PEG-liposomal (PLD)	41.162,29 €
Epirubicin	4.552,70 € - 5.007,97 €
Paclitaxel	16.258,56 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	224,22 €
Gesamt:	16.482,78 €
nab-Paclitaxel	31.632,33 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr

Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	52	4.212 €
Eribulin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2.818,80 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	5 - 11	405 € - 891 €
Doxorubicin PEG-liposomal (PLD)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	13	1.053 €
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	10 - 16	810 € - 1.296 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. November 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 22. Januar 2021
BAnz AT 22.01.2021 B5
Seite 1 von 7

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Talazoparib
(Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2-)**

Vom 20. November 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. November 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 10. November 2020 (BAnz AT 10.12.2020 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Talazoparib wie folgt ergänzt:

Talazoparib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Juni 2019):

Talzenna wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten 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 (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Capecitabin

oder

– Eribulin

oder

– Vinorelbin

oder

– eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Talazoparib gegenüber Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen

Studie EMBRACA: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl des Arztes (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder Gemcitabin)

Studiendesign: RCT, offen, parallel

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-48) und dem Addendum (A20-89) sofern nicht anders indiziert.



Relevante Teilpopulation: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteile in Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Symptome im Brustbereich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile im Gesundheitszustand, in der körperlichen, sozialen und emotionalen Funktion, in der Rollenfunktion sowie im Körperbild
Nebenwirkungen	↑	Vorteil im Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Mortalität

Endpunkt	Talazoparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
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

Endpunkt	Talazoparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^b	266	8,5 [7,1; 9,2] 173 (65)	130	5,6 [3,3; 8,2] 74 (56,9)	0,541 [0,41; 0,72]; < 0,0001 2,9 Monate

Symptomatik

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung^c

Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Verschlechterung n (%)	N	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Verschlechterung n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
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 0,6 Monate
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



Endpunkt	Talazoparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
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 2,8 Monate
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]; 0,94
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 7,2 Monate
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 5,1 Monate
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
<i>EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung^e</i>					
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 5,8 Monate
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 24,9 Monate
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 3 Monate
Belastung durch Haarausfall	keine verwertbaren Daten				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
<i>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung^d</i>					
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 2,4 Monate
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 6,5 Monate
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 2,9 Monate



Endpunkt	Talazoparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
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 1,6 Monate
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 7,2 Monate
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 5,9 Monate
<i>EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung^d</i>					
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 12,8 Monate
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				
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					
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	265	0,2 [0,1; 0,3] 261 (98,5)	114	0,1 [0,1; 0,2] 111 (97,4)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	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
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	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 1,5 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	265	n. e. 21 (7,9)	114	n. e. 10 (8,8)	0,59 [0,27; 1,27]; 0,169
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
myelodysplastisches Syndrom ^e (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	265	0 (0)	114	0 (0)	n. b.
akute myeloische Leukämie ^f (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	265	0 (0)	114	0 (0)	n. b.



Endpunkt	Talazoparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs) ^g	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

- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.
- b Daten aus Dossier zu Talazoparib Modul 4A vom 21. Februar 2019, Datenschnitt vom 15. September 2017.
- c Eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.
- d Eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.
- e 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.
- f 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).
- g 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).

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; 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; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen

ca. 410 bis 1 830 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung



Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Talzena (Wirkstoff: Talazoparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. August 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/talzena-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Talazoparib soll durch in der Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Die Auswahl der Patienten für die Brustkrebsbehandlung mit Talzena sollte abhängig vom Nachweis einer pathogenen oder vermutlich pathogenen *BRCA*-Keimbahnmutation mittels eines validierten Testverfahrens durch ein erfahrenes Labor erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit *BRCA1/2*-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Talazoparib	80 482,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Capecitabin	2 382,37 €
Vinorelbin	6 861,61 € – 8 271,54 €
Eribulin	38 822,71 €
Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie	
Docetaxel	23 377,77 €
Doxorubicin	2 028,85 € – 3 042,05 €
Doxorubicin PEG-liposomal (PLD)	41 162,29 €
Epirubicin	4 552,70 € – 5 007,97 €
Paclitaxel	16 258,56 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	224,22 €
Gesamt:	16 482,78 €
nab-Paclitaxel	31 632,33 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. November 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	52	4 212 €
Eribulin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2 818,80 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	5 – 11	405 € – 891 €
Doxorubicin PEG-liposomal (PLD)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	13	1 053 €



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	10 – 16	810 € – 1 296 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. November 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Mai 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Talazoparib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. September 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Talazoparib (Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2-)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Talazoparib
- **Handelsname:** Talzenna®
- **Therapeutisches Gebiet:** Mammakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte November 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-06-01-D-545)

Modul 1

(PDF 414.73 kB)

Modul 2

(PDF 331.96 kB)

Modul 3

(PDF 983.41 kB)

Modul 4

(PDF 124.56 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2.47 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Talazoparib (Talzenna®)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Talazoparib (Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2-) - Gemeinsamer B
Talzena wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten 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 (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Talazoparib als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (Keimbahn) mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sind, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet, wobei Hormonrezeptor-positive Patienten mit einer vorherigen endokrin-basierten Therapie behandelt worden oder für eine endokrin-basierte Therapie nicht geeignet sein sollten, lautet:

- Capecitabin

oder

- Eribulin

oder

- Vinorelbin

oder

- eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt.)

Stand der Information: Mai 2019

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1.96 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2020
 - Mündliche Anhörung: 05.10.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 28.09.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.09.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Talazoparib - 2020-06-01-D-545*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 05.10.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.09.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte November 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als **RSS-Feed**

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 05.10.2020 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Talazoparib**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	22.09.2020
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	22.09.2020
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)	16./18.09.2020
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	22.09.2020
Eisai GmbH	22.09.2020
Roche Pharma AG	22.09.2020
MSD Sharp & Dohme GmbH	21.09.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.09.2020
Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V.	22.09.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Pfizer Pharma GmbH						
Glastetter, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Runkel, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schmitter, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kullack, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer						
Ludwig, Hr. Prof. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Wille, Hr. Dr.	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)						
Schmidt, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Lüftner, Fr. Prof. Dr.						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.						
Eisai GmbH						

Höller, Hr. Dr.						
Dahlems, Fr.						
Roche Pharma AG						
Dannemann, Fr. Dr.						
Riplinger, Fr. Dr.						
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Silberbach, Fr. Dr.						
Miller, Fr.						
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.						
Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V.						
Hartkopf, Hr. Prof.						

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Datum	22.09.2020
Stellungnahme zu	Talazoparib (Talzenna®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Die Bezeichnung Patient(en) wird im Folgenden geschlechtsneutral verwendet.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassung</p> <p>Beim Mammakarzinom handelt es sich um die mit Abstand häufigste Krebserkrankung sowie Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland (1). Bei rund 25 % der Frauen mit einem Mammakarzinom liegt eine <i>BRCA</i> Mutation in der Keimbahn vor (<i>gBRCA1</i> oder <i>gBRCA2</i> Mutation) (2). Das mediane Erkrankungsalter bei <i>gBRCA1/2</i> Mutationsträgerinnen liegt zwischen 40 und 45 Jahren, womit die Erkrankung im Vergleich zu Brustkrebs insgesamt im Schnitt 20 Jahre früher auftritt (1, 3, 4).</p> <p>Trotz der bereits erzielten Fortschritte in der Therapie des lokal fortgeschrittenen/ metastasierten Mammakarzinoms stehen aktuell keine kurativen Therapieoptionen zur Verfügung. Therapieziel bleibt eine möglichst lange Tumorstabilisierung bei Symptom-/ Schmerzfreiheit und damit verbunden erhaltener Lebensqualität der Betroffenen. Talazoparib ist ein hoch potenter, niedermolekularer Inhibitor der PARP-Enzyme PARP-1 und PARP-2 und nach Olaparib der zweite in Deutschland zugelassene Wirkstoff dieser Substanzklasse in dieser Indikation. Die Substanzklasse der PARP-Inhibitoren adressiert mit einem spezifischen Wirkprinzip gezielt Tumore von Patienten mit einer <i>gBRCA1/2</i> Mutation, hier Mammakarzinome. Die Tumorzellen der Patienten entwickeln zumeist eine pathologische <i>BRCA1/2</i> Defizienz, wodurch sie anfälliger als die Körperzellen für PARP-abhängige DNA-Reparaturwege werden. Die PARP-Inhibition durch Talazoparib führt somit spezifisch in <i>BRCA1/2</i> defizienten Karzinomzellen zum Zelltod infolge einer Ansammlung von irreparablen DNA-Schäden (5).</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der internationalen, multizentrischen, nicht-verblindeten, randomisierten, kontrollierten Phase-III Studie EMBRACA wurde Talazoparib bei Patienten mit fortgeschrittenem HER2-negativen Brustkrebs und einer <i>gBRCA1/2</i> Mutation gegen eine protokollspezifizierte, individuell Prüfarzt-gewählte Chemotherapie verglichen. Für Talazoparib konnten in der Studie EMBRACA signifikante Vorteile im Vergleich zu einer Chemotherapie belegt werden. Die Behandlung mit Talazoparib führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) der Patienten und der Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Therapie. Die Analyse der Gesamtmortalität zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Beim Endpunkt krankheitsspezifische Symptomatik gemessen mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Moduls EORTC QLQ-BR23 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung in den Symptomskalen Fatigue, Schmerz, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 und in den 3 Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich. Bei der Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der krankheitsspezifischen Symptomatik wurden statistisch signifikante Vorteile für Talazoparib in allen 9 Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 gezeigt. Die zuvor beschriebenen Vorteile von Talazoparib für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung im EORTC QLQ-BR23 ergaben sich ebenso für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung. Die Überlegenheit von Talazoparib zeigte sich auch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23. Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung wurde in allen 6 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und in der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>BR23 ein statistisch signifikanter Vorteil gezeigt. Bei der Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zeigten sich für den EORTC-QLQ-C30 ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Talazoparib in allen 6 Funktionsskalen und für den EORTC QLQ-BR23 zusätzlich zur Skala Körperbild auch für die Skala Sexuelle Aktivität. Des Weiteren führte Talazoparib gegenüber der Chemotherapie zu einer Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen, wobei insbesondere die bedeutsame Vermeidung von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, wie Diarrhö und Abdominalschmerz, sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, wie das Hand-Fuß-Syndrom, zu nennen sind.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse erzielte die Behandlung der Patienten mit Talazoparib eine nachhaltige und gegenüber der zVT (eine patientenindividuell vom Arzt gewählte Monochemotherapie mit Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin) große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine Verlängerung des PFS sowie der Zeit bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Therapie. Die Ergebnisse zur patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität belegten eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten und dauerhaften Verschlechterung und somit eine für die Patienten spürbare, schnelle und andauernde Linderung der Erkrankung durch eine weitgehende Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen. Auch traten bei Patienten, die Talazoparib erhielten, statistisch signifikant weniger schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 im Vergleich zur zVT auf.</p> <p>Talazoparib bestätigt als zielgerichtete und lebensqualitätserhaltende sowie chemotherapiefreie Behandlungsoption die PARP-Inhibitoren als einen möglichen neuen Therapiestandard für das gBRCA1/2 mutierte, HER2-negative, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinom. PARP-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Inhibitoren werden in der nationalen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) bereits als neue Therapieoption für Patienten mit gBRCA Mutation und fortgeschrittenem HER2-Brustkrebs empfohlen (6).</p> <p>Für die Zielpopulation von Talazoparib, erwachsenen Patienten mit BRCA1/2 Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen, sieht Pfizer daher einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Talazoparib gegenüber einer Chemotherapie.</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme adressiert Pfizer die Themen, die in der Nutzenbewertung des IQWiG genannt wurden, und legt im Folgenden dar, warum ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Talazoparib gerechtfertigt ist:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Verzerrungspotenzial auf Studienebene2. Dauerhafte Verschlechterung der Krankheitsspezifischen Symptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität3. Protokoll Amendment 1 vom 14.12.20154. Charakterisierung der mITT-Population<ol style="list-style-type: none">a. Vortherapie der Patienten mit Anthrazyklinen und Taxanenb. Endokrine Vortherapie der Patientenc. Anteil Patienten, die die Therapie oder Studie abgebrochen habend. Anteil Patienten mit Therapieunterbrechung wegen UEe. Anteil Patienten mit lokal fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Mammakarzinomf. Folgetherapien	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5. Kombinationstherapien 6. Transfusionen in der Studie EMBRACA 7. Transfusionen in der Studie EMBRACA 8. Krankheitsspezifische Progressionsereignisse	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Die Bezeichnung Patient(en) wird im Folgenden geschlechtsneutral verwendet.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 31 Tabelle 11 und Zeile 7-10	<p><u>1. Verzerrungspotenzial auf Studienebene</u></p> <p>IQWiG Dossierbewertung:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der für die Nutzenbewertung relevanten mITT-Population der Studie EMBRACA haben 1 Patient (0,3 %) im Talazoparib-Arm und 16 Patienten (12,3 %) im Chemotherapie-Arm ihre Studienteilnahme bereits vor der ersten Gabe der Studienmedikation vorzeitig beendet.</p> <p>Eine separate Analyse der Patientencharakteristika der 16 Patienten im Chemotherapie-Arm, die keine Studienmedikation erhalten hatten, zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede zur mITT-Population (siehe Abschnitt 1 im Anhang). Die vorzeitige Beendigung der Studienteilnahme ist bei 15 der 16 Patienten mit einem Rückzug des Einverständnisses durch den Patienten selbst begründet. Es ist daher davon auszugehen, dass keine klinisch-relevanten spezifischen Patientencharakteristika die Studienärzte systematisch dazu veranlassten, gezielt Patienten aus der Studie</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu nehmen, wodurch auch eine systematische Verzerrung der Studienergebnisse auszuschließen ist. Zudem kamen 75 % (12/16) der Patienten aus Nordamerika und waren auf 12 von insgesamt 38 verschiedenen Testzentren verteilt, wobei 7 dieser 12 Testzentren weniger als 5 Patienten umfassten. Aus diesen Gründen schließt Pfizer eine medizinische Ursache für vorzeitige Beendigung der Studienteilnahme und eine systematische Verzerrung (Selektionsbias) im vorliegenden Fall aus.</p> <p>Die Therapie im Chemotherapie-Arm entspricht dem aktuellen Versorgungsstandard, ist jedoch bei Studienteilnahme mit einem erhöhten Aufwand für den Patienten aufgrund der studien-spezifischen Vorgaben wie z. B. außerroutinemäßige Kontrolltermine oder Untersuchungsmethoden verbunden. Daher ist zu vermuten, dass möglicherweise einige Patienten, deren Erwartungen hinsichtlich des Erhalts einer Therapie mit Talazoparib nicht erfüllt wurden, die im Rahmen der Studie vorgesehene Standardtherapie außerhalb des Studienrahmens vorzogen.</p> <p>Es wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse für die Endpunkte in den Kategorien Gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen, bei denen das IQWiG positive und negative Effekte attestiert hat, durchgeführt. Hierbei wurde die Methodik der multiplen Datenimputation (7) genutzt. Ziel der Analyse war es, die fehlenden Werte der Patienten, die vor der ersten Gabe der Studienmedikation ihre Studienteilnahme vorzeitig beendet haben, durch plausible Werte zu ersetzen, um hierüber zu überprüfen, ob die Effekte stabil</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bleiben. Die Methodik der multiplen Imputation wurde hierbei für jeden Endpunkt einzeln durchgeführt.</p> <p>Im ersten Schritt wurde ein Logit-Modell anhand wichtiger Charakteristika zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses erstellt. Hierfür wurden die Charakteristika Alter, ECOG-PS Status, triplenegativer Status, Zeit von der 1. Brustkrebsdiagnose bis zur Diagnose einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung, ausschließlich Knochenmetastasen, ZNS-Metastasen in der Krankheitsgeschichte sowie Patienten mit ≥ 1 vorangegangenen Chemotherapie für fortgeschrittenen Brustkrebs herangezogen. Im Ergebnis gab das Modell für jeden Patienten die Wahrscheinlichkeit aus, keine Studienmedikation zu erhalten (Propensity Score). Auf Basis dieser Scores wurden ungefähr fünf gleichgroße Gruppen mit jeweils ähnlichen Scores gebildet.</p> <p>Im zweiten Schritt wurde jedem Patienten ohne Medikation ein zufälliger Patient mit Medikation und Werten aus der jeweils zugewiesenen Propensity Score-Gruppe und der zugewiesenen randomisierten Studienmedikation zugeordnet. Die gematchten Patienten wurden dabei anschließend wieder in den Pool der möglichen Werte zurückgelegt. Von dem Patienten mit Medikation wurde dann der Status des Ereignisses und die Zeit bis zum Ereignis bzw. bis zur Zensurierung auf den Patienten ohne Medikation aus derselben Gruppe übertragen. Hierüber erhält man am Ende einen Datensatz mit Werten für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten – unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Medikation erhalten haben oder nicht. Dieser Imputationsschritt wurde für jeden Endpunkt 500-mal wiederholt.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im letzten Schritt wurde für jeden dieser Datensätze ein Cox-Proportional Hazard Modell, das genauso wie im Dossier definiert war, gerechnet. Abschließend wurde ein gepoolter Schätzer für diese 500 Hazard-Ratios berechnet (8).</p> <p>Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (siehe Anhang Tabelle 1) unterstützen die im Dossier berichteten Ergebnisse. So zeigen die Effektschätzer mit den imputierten Daten, in nahezu gleicher Größenordnung in dieselbe Richtung. Die aufgezeigten positiven und negativen Effekte sind somit als robust und unabhängig von den Studienabbrechern (Patienten, die die Studie vor der ersten Gabe der Medikation vorzeitig beendet haben) anzusehen. Eine Verzerrung kann hiermit ausgeschlossen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Studienergebnis ist unabhängig von Patienten, die vorzeitig ihre Studienteilnahme beendet haben. Somit kann das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden und ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.</p>	<p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für alle Endpunkte als hoch eingeschätzt. Insbesondere die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23, werden aufgrund des offenen Studiendesigns und damit der fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Darüber hinaus trägt zusätzlich zur Unsicherheit bei, dass in der Studie EMBRACA ein hoher Anteil an Patienten im Chemotherapiearm nach der Randomisierung ihre Einwilligung zurückzogen und folglich keine Studienmedikation erhalten haben.</p>
S. 33 Zeile 10-12 und Seite 34	<p><u>2. Dauerhafte Verschlechterung der Krankheitsspezifischen Symptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität</u></p> <p>IQWiG Dossierbewertung:</p> <p><i>„In der vorliegenden Datensituation sind die Auswertungen zur dauerhaften Verschlechterung jedoch nicht geeignet, eine Aussage über die dauerhafte Verschlechterung zu machen, dies</i></p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeile 1-13	<p><i>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.“</i></p> <p>Anmerkung: Bei der Symptomatik und Lebensqualität ist die Frage nach dem Zusatznutzen von Talazoparib gegenüber einer Chemotherapie nur für die Zeit bis zur Beendigung der untersuchten Therapie adäquat zu beantworten, da nur in diesem Zeitraum ein direkter Vergleich der Symptomatik und Lebensqualität zwischen Talazoparib und Chemotherapie möglich ist.</p>	<p>Die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie EMBRACA mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 erhoben. Die Erhebung erfolgte während der Behandlung am ersten Tag eines jeden Behandlungszyklus sowie zur Abschlussvisite.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wenn auch die Zeit nach der Behandlung berücksichtigt würde, wäre es nicht mehr zu allen Messzeitpunkten ein Vergleich zwischen den genannten untersuchten Therapien, sondern die Vergleiche wären abhängig vom jeweiligen Messzeitpunkt.</p> <p>Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vom 30. September 2019 der Studie EMBRACA wurden die Patienten im Talazoparib-Arm doppelt so lang beobachtet (Median: 6,90 Monate) wie die Patienten im Chemotherapie-Arm (Median: 3,14 Monate). Wenn man also auch bei der Analyse Patienten berücksichtigt, die die Therapie abgebrochen haben, handelt es sich nicht mehr um einen Vergleich der Symptomatik und Lebensqualität unter Talazoparib und der Chemotherapie, sondern um einen Vergleich zwischen Talazoparib und der Folgetherapie im Anschluss an die Chemotherapie.</p> <p>Die Berechnung von Rücklaufquoten auf Grundlage aller randomisierten Patienten, wie sie das IQWiG durchführt, ist bei Studien, die gemäß Protokoll eine gleich lange Behandlungs- und Beobachtungszeit für beide Gruppen vorsehen, sachgerecht. Bei unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiten, wie es bei Studien zu onkologischen Wirkstoffen häufig der Fall ist, ist es aus Sicht von Pfizer zweckmäßig, die Rücklaufquoten auf Basis der Patienten zu berechnen, die dem Protokoll entsprechend noch einen Fragebogen ausfüllen mussten.</p> <p>Bei der Herangehensweise des IQWiGs zur Berechnung der Rücklaufquote auf Basis aller randomisierten Patienten ist der Anteil an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen im</p>	<p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden neben Auswertungen der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung auch Auswertungen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik vorgelegt.</p> <p>Bereits zu Studienbeginn ist der Anteil der ausgefüllten Fragebögen im Chemotherapiearm geringer als im Talazoparib-Arm. Im weiteren Studienverlauf nimmt die Rücklaufquote aufgrund der früheren Progression im Chemotherapiearm stärker ab als im Talazoparib-Arm. Von den vorgelegten Responderanalysen wird daher die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) herangezogen.</p> <p>Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Talazoparib gegenüber der Chemotherapie. Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall lagen keine verwertbaren Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Symptomatik zeigen sich positive Effekte durch eine Behandlung mit Talazoparib bei mehreren Symptomen sowohl der erhobenen Krebs- als auch Brustkrebs-spezifischen Symptomatik, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung bei der Symptomatik gegenüber einer</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Chemotherapie-Arm der EMBRACA-Studie bereits zu Beginn niedriger als im Talazoparib-Arm. Dies ist auf den höheren Anteil an Patienten im Chemotherapie-Arm zurückzuführen, die vor der 1. Gabe der Studienmedikation die Studie abgebrochen hatten (siehe Punkt 1 Verzerrungspotenzial auf Studienebene). Bei der Herangehensweise von Pfizer zur Berechnung der Rücklaufquote auf Basis der Patienten, die gemäß Studienprotokoll noch einen Fragebogen ausfüllen mussten, werden diese Patienten, die vor der 1. Gabe der Studienmedikation die Studienteilnahme vorzeitig beendet haben, von der Grundgesamtheit abgezogen. Aus diesem Grund besteht zu Beginn der Behandlung kein wesentlicher Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Im Chemotherapie-Arm trat eine Krankheitsprogression (und damit das Behandlungs- und Beobachtungsende der Fragebogenerhebung) im Median früher auf als im Talazoparib-Arm. Dadurch nimmt die Rücklaufquote im Studienverlauf im Chemotherapie-Arm stärker ab als im Talazoparib-Arm. Aus diesem Grund wurde eine ergänzende Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für die Endpunkte Krankheits-spezifische Symptomatik und Gesundheitsbezogene Lebens-qualität durchgeführt, die die Ergebnisse nur bis zu Zyklus 14 der Behandlung bewertet. Zu diesem Zeitpunkt lag die Rücklaufquote auf Basis der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten der mITT-Population in beiden Behandlungsarmen über 75 % und war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Bei dieser Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung bis zu Zyklus 14 zeigten sich für den Endpunkt Krankheits-spezifische</p>	<p>Behandlung mit Capecitabin, Vinorelbin oder Eribuli bewertet werden.</p> <p>Für alle Items des EORTC QLQ-C30, d.h. den globalen Gesundheitsstatus, sowie die Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion sowie das Körperbild des Fragebogens EORTC QLQ-BR23, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Talazoparib. Für den Endpunkt Freude an Sex lagen keine verwertbaren Daten vor. Für die Endpunkte sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.</p> <p>Angesichts positiver Effekte auf mehrere bzw. auf die überwiegende Anzahl der erhobenen Endpunkte zur Krebs- sowie Brustkrebs-spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, mit zudem teils deutlichem Ausmaß, lässt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Talazoparib gegenüber einer Behandlung mit Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität feststellen, dessen Ausmaß insgesamt als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Symptomatik statistisch signifikante Vorteile für Talazoparib in allen 9 Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und in 3 von 4 Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 (siehe Abschnitt 2 im Anhang). Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Talazoparib in allen 6 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und in der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 (siehe Abschnitt 2 im Anhang). Diese Ergebnisse sind valide und spiegeln die Vorteile für Talazoparib aus der Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der krankheitsspezifischen Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gut wider.</p> <p>Hinsichtlich der Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ist anzumerken, dass Patienten, für die nach Beobachtung einer erstmaligen Verschlechterung keine Folgeerhebungen vorlagen, nicht als dauerhaft verschlechtert gewertet, sondern zensiert wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die nachgereichten Analysen zu den Endpunkten Krankheitsspezifische Symptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität ermöglichen eine valide Aussage über die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung. Diese Ergebnisse sollten für die Nutzenbewertung von Talazoparib berücksichtigt werden.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 20 Zeile 7-12	<p><u>3. Protokoll Amendment 1 vom 14.12.2015</u></p> <p>IQWIG Dossierbewertung:</p> <p><i>„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].“</i></p> <p>Anmerkung</p> <p>Durch das Amendment 1 vom 14. Dezember 2015 des Studienprotokolls der Studie EMBRACA erfolgte eine Ausweitung der für die Studie geeigneten Patientenpopulation. Hierzu zählt z. B. der zusätzliche Einschluss von Patienten mit ECOG-PS 2 und die Erhöhung der erlaubten Anzahl vorangegangener zytotoxischer Chemotherapielinien von 2 auf 3. Um einen möglichen Einfluss dieser Anpassungen auf die Studienergebnisse zu identifizieren, hat Pfizer die Analyse der Subgruppe „Randomisierung der Patienten unter originärem Studienprotokoll vs. unter Studienprotokoll Amendment 1“ in die Version 3.0 des SAP aufgenommen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse wurden in Abschnitt 4.3.1.3.2 des Dossiers sowie in Anhang 4G präsentiert. Es wurde keine endpunkt-übergreifende Effektmodifikation durch eine Erweiterung der</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einschlusskriterien festgestellt. Dies bestätigte sich auch anhand weiterer durchgeführten Subgruppenanalysen. Die Subgruppenanalysen „ECOG-PS (0 vs. >0 vs. fehlend) und „Anzahl vorangegangener zytotoxischer Chemotherapielinien für fortgeschrittenen Brustkrebs (0 vs. 1 vs. > 1), die einen Teil der Anpassungen der Ein- und Ausschlusskriterien durch Studienprotokoll Amendment 1 abbilden, zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen. Des Weiteren wurde eine ergänzende Analyse durchgeführt, bei der die Protokollversion (originäres Studienprotokoll vs. Studienprotokoll Amendment 1) zum Zeitpunkt der Randomisierung als weiterer Stratifizierungsfaktor berücksichtigt wurde (siehe Abschnitt 3 im Anhang). Die Ergebnisse dieser Analyse zeigten keine substantiellen Änderungen im Vergleich zu der ursprünglichen Analyse, bei der die Protokollversion kein Stratifizierungsfaktor war. Aus diesen Gründen ist davon auszugehen, dass die Ausweitung der Studienpopulation durch Studienprotokoll Amendment 1 keinen Einfluss auf die Validität der Studienergebnisse hat.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Dieser Abschnitt dient der Klarstellung, es wird keine Änderung vorgeschlagen.</p>	
S. 23	<p><u>4. Charakterisierung der mITT-Population</u> a. <u>Vortherapie der Patienten mit Anthrazyklinen und Taxanen</u></p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeile 11-20	<p>IQWIG Dossierbewertung:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Informationen zu der Vortherapie mit Anthrazyklinen und/ oder Taxanen der Patienten in der mITT-Population sind in Abschnitt 4 im Anhang präsentiert. Im Talazoparib-Arm hatten 205 Patienten (77,1 %) sowohl eine anthrazyklin- als auch eine taxanhaltige Vortherapie in jeglichem Stadium erhalten, im Chemotherapie-Arm waren es 95 Patienten (73,1 %). Eine anthrazyklin- oder eine taxanhaltige Vortherapie hatten 259 Patienten (97,4 %) im Talazoparib-Arm und 125 Patienten (96,2 %) im Chemotherapie-Arm. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie EMBRACA wurden nur Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die zum einem bereits</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine anthrazyklin- als auch eine taxanhaltige Therapie erhalten hatten oder für diese nicht geeignet waren und außerdem von ihrem Arzt für eine der protokollspezifizierten Monotherapieen geeignet waren (9). Diese Beurteilung der Ein-/ Ausschlusskriterien erfolgt durch qualifizierte Prüfärzte, so dass davon auszugehen ist, dass für die Patienten der Studie EMBRACA eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie keine Option war.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus den dargestellten Vortherapien geht klar hervor, dass die Studienpopulation der Studie EMBRACA die Voraussetzungen für eine der im Chemotherapie-Arm eingesetzten Wirkstoffe vollumfänglich erfüllte.</p>	
S. 23 Zeile 28-31	<p><u>4. Charakterisierung der mITT-Population</u></p> <p><u>b. Endokrine Vortherapie der Patienten</u></p> <p>IQWIG Dossierbewertung:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Informationen zum Anteil der Patienten mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom in der mITT-Population, die eine endokrine Vortherapie in jeglichem Setting erhalten haben, sind in</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abschnitt 4 im Anhang präsentiert. Im Talazoparib-Arm hatten 143 Patienten (53,8 %) ein Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom. Davon hatten 131 Patienten (91,6 %) ≥ 1 endokrine Vortherapie in jeglichem Setting erhalten. Im Chemotherapie-Arm hatten 77 Patienten (59,2 %) ein Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom. Davon hatten 64 Patienten (83,1 %) bereits ≥ 1 endokrine Vortherapie in jeglichem Setting erhalten. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie EMBRACA wurden nur Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, für die eine Monochemotherapie geeignet war (9).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Angaben zum Anteil der Patienten mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom, die eine endokrine Vortherapie in jeglichem Setting erhalten haben, wurden somit vorgelegt.</p>	
S. 29 Zeile 20-22	<p><u>4. Charakterisierung der mITT-Population</u></p> <p><u>c. Anteil Patienten, die die Therapie oder Studie abgebrochen haben</u></p> <p>IQWiG Dossierbewertung:</p> <p><i>„Angaben zu Patientinnen und Patienten, die die Therapie oder die Studie abgebrochen haben, liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor.“</i></p> <p>Anmerkung:</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Informationen zum Anteil der Patienten in der mITT-Population, die die Therapie oder Studie abgebrochen haben, sind in Abschnitt 4 im Anhang präsentiert.</p> <p>Insgesamt haben 213 Patienten bzw. 250 Patienten von 266 Patienten im Talazoparib-Arm die Studie bzw. die Therapie abgebrochen oder beendet. Der Hauptgrund für den Studienabbruch bzw. das Ende der Studienteilnahme war Tod (72,6 %) und der Hauptgrund für den Therapieabbruch bzw. das Ende der Therapie war eine Krankheitsprogression (81,2 %).</p> <p>Im Chemotherapie-Arm haben insgesamt 111 Patienten bzw. 113 Patienten von 130 Patienten die Studie bzw. die Therapie abgebrochen. Hier war ebenfalls Tod (68,5 %) der Hauptgrund für den Studienabbruch bzw. das Ende der Studienteilnahme und Krankheitsprogression (65,4 %) für einen Therapieabbruch bzw. das Ende der Therapie.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Angaben zu Patienten, die die Therapie oder die Studie abgebrochen haben, wurden somit für die relevante Teilpopulation vorgelegt.</p>	
S. 19 Tabelle 7	<p><u>4. Charakterisierung der mITT-Population</u></p> <p><u>d. Anteil Patienten mit Therapieunterbrechung wegen UE</u></p> <p>IQWIG Dossierbewertung:</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„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)“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Klinisch-relevant und entscheidend für die Versorgung der Patienten sind weniger Therapieunterbrechungen wegen UE, sondern Therapieabbrüche wegen UE. Trotz der höheren Rate an Unterbrechungen im Talazoparib-Arm haben weniger Patienten aufgrund von UE die Talazoparib-Therapie abgebrochen als Patienten unter einer Chemotherapie (Talazoparib: 7,9 %; Chemotherapie: 8,8 %; bzw. Talazoparib: 6,0 %; Chemotherapie: 7,9 % nach Ausschluss von krankheitsspezifischen Progressionsereignissen aus der Analyse) (siehe Modul 4 des Dossiers zu Talazoparib). Es zeigt sich somit, dass die Empfehlungen in der Studie zu Dosisanpassungen und dem Dosismanagement bei UEs sehr gut umzusetzen waren. Dementsprechend sind sie auch in der Fachinformation abgebildet.</p> <p>Abschließend bleibt festzuhalten, dass trotz des höheren Anteils an Patienten mit Therapieunterbrechung im Talazoparib-Arm deutliche Vorteile für Talazoparib in der krankheitsspezifischen Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie gezeigt wurden. Es ist daher anzunehmen, dass die Therapieunterbrechungen insgesamt nicht zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität unter Behandlung</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit Talazoparib führten. Auch bezüglich der untersuchten Wirksamkeitsparameter war Talazoparib der Chemotherapie trotz der Therapieunterbrechungen auf der Gesamtebene überlegen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Therapieunterbrechungen unter Talazoparib entsprechen den Empfehlungen zu Dosisanpassungen gemäß Fachinformation als Teil des Therapiemanagements.</p>	
S. 29 Zeile 15-16	<p><u>4. Charakterisierung der mITT-Population</u></p> <p><u>e. Anteil Patienten mit lokal fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Mammakarzinom</u></p> <p>IQWiG Dossierbewertung:</p> <p><i>„Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Mammakarzinom liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Informationen zum Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Mammakarzinom in der mITT-Population sind in Abschnitt 4 im Anhang präsentiert. Insgesamt hatten 13 Patienten (4,9 %) im Talazoparib-Arm und 9 Patienten (6,9 %) im Chemotherapie-Arm ein lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom. Ein metastasiertes Mammakarzinom lag bei 252 Patienten (94,7 %) im Talazoparib-Arm und 121 Patienten (93,1 %) im Chemotherapie-Arm vor.</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Die Angaben hinsichtlich des Anteils an Patienten mit lokal fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Mammakarzinom wurden somit für die relevante Teilpopulation vorgelegt.</p>	
S. 30 Zeile 14-19	<p><u>4. Charakterisierung der mITT-Population</u> f. <u>Folgetherapien</u> IQWiG Dossierbewertung: <i>„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.“</i> Anmerkung: Die Informationen zu den Folgetherapien der Patienten in der mITT-Population sind in Abschnitt 4 im Anhang präsentiert. Die häufigste Folgetherapie in beiden Behandlungsarmen war auch hier, analog zur ITT-Population, Carboplatin. Die zweithäufigste Therapie in beiden Behandlungsarmen war Capecitabin, gefolgt von Gemcitabin, Eribulin und endokriner Therapie. Vorgeschlagene Änderung:</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Auflistung der Folgetherapien wurde somit für die relevante Teilpopulation vorgelegt.	
S. 22 Zeile 16-18	<p><u>5. Kombinationstherapien</u></p> <p>IQWiG Dossierbewertung:</p> <p><i>„Der pU diskutiert im Dossier nicht, ob nach heutigem Versorgungsstandard Kombinationstherapien für Patientinnen und Patienten aus der Studie EMBRACA eine Option gewesen wären.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die als zVT definierten Monochemotherapien Vinorelbin, Capecitabin und Eribulin entsprechen dem heutigen Versorgungsstandard so wie er in den nationalen Leitlinien abgebildet ist (2, 6, 10-13).</p> <p>Kombinationstherapien sind gemäß der aktuellen S3-Leitlinie Mammakarzinom lediglich für Patienten mit hohem Remissionsdruck indiziert. Die Leitlinie beschreibt weiterhin, dass die weniger belastenden Monochemotherapien gegenüber einer Kombinationstherapie, wann immer möglich, vorzuziehen sind (2). Der Remissionsdruck wiederum stellt sich durch den klinischen Gesamteindruck des Patienten dar. Individuelle Parameter, die zu einem hohen Remissionsdruck beitragen können, sind zum Beispiel eine ausgeprägte Symptomatik/ Tumorlast, die sich u. a. einem schlechten Allgemeinzustand, messbar über den ECOG PS klinisch abbilden kann. In der Studie EMBRACA hatten 97,5% der Patienten einen guten Allgemeinzustand von einem ECOG PS 0</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oder 1 (14). Auch eine nicht adäquate Organfunktion erfordert oft eine schnelle Reaktion zur Stabilisierung der Funktion lebenswichtiger Organe und kann damit auf einen hohen Remissionsdruck hinweisen. In die Studie EMBRACA durften nur Patienten mit einer adäquaten Organfunktion eingeschlossen werden. Außerdem sahen die Einschlusskriterien vor, dass der Patient für eine der Monochemotherapien nach Wahl des Prüfarztes geeignet war. Diese Beurteilung erfolgte durch qualifizierte Prüfarzte.</p> <p>Basierend auf dem Studiendesign, den Patientencharakteristiken, dem heutigen Versorgungsstandard für diese Patientenpopulation sowie den aktuellen S3-Leitlinienempfehlungen zur Indikation von Kombinationschemotherapien kann davon ausgegangen werden, dass für die Patienten der Studie EMBRACA eine Kombinationschemotherapie als Alternative zu Talazoparib keine Option war und auch nach heutigem Versorgungsstandard keine Option darstellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Patienten in der Studie EMBRACA waren nach Einschlusskriterien und ihren Krankheitscharakteristika für eine Monochemotherapie nach Wahl des Prüfarztes geeignet und es ist keine Indikation für eine Kombinations-Chemotherapie nach heutigem Versorgungsstandard oder nach der aktuellen S3-Leitlinie ableitbar.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19 Tabelle 7	<p><u>6. Transfusionen in der Studie EMBRACA</u></p> <p>IQWIG Dossierbewertung:</p> <p><i>„Gemäß einer Publikation zur Studie EMBRACA [8] ist unklar, ob im Rahmen der Studie mehr Transfusionen als in der klinischen Praxis üblich verabreicht wurden.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Es ist davon auszugehen, dass in der Studie EMBRACA mehr Transfusionen als in der klinischen Praxis üblich verabreicht wurden.</p> <p>In der Studie EMBRACA musste bei einem Hb-Wert < 8 g/dl (Anämie CTCAE-Grad ≥3) die Therapie mit Talazoparib unterbrochen werden und durfte erst bei Erreichen eines protokollspezifizierten Schwellenwerts dosisreduziert weitergeführt werden.</p> <p>Laut EMBRACA Studienprotokoll sollten wenn möglich supportive Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen konsequent bei dem Auftreten eines Hb-Werts von < 8 g/dl eingeleitet werden (9). Sowohl in den deutschen S3 Leitlinienempfehlungen als auch in der klinischen Praxis spielen hingegen neben dem Hb-Wert weitere Faktoren wie die Ausprägung des patientenindividuellen Kompensationspotenzials, das Vorliegen von Risikofaktoren und die akute Symptomatik eine ergänzende, entscheidende Rolle zur Indikationsstellung einer Erythrozytenkonzentrat-Transfusion (15). Damit lässt sich schlussfolgern, dass aufgrund der strengeren</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kriterien der Leitlinien zur Indikationsstellung in der deutschen Versorgungsrealität insgesamt weniger Transfusionen als in der Studie EMBRACA zu erwarten sind.</p> <p>Des Weiteren verlangte das ursprüngliche EMBRACA Studienprotokoll, dass nach einer Anämie-bedingten, erforderlichen Therapieunterbrechung der Hb-Wert auf ≥ 10 g/dl oder dem Hb-Wert bei Einschluss zurückkehrte, bevor die Behandlung wiederaufgenommen werden durfte. Mit dem Amendment 1 vom 14.12.2015 wurde den Prüfärzten die Flexibilität gegeben, die Behandlung bereits wieder aufzunehmen, wenn der Hb-Wert auf ≥ 9 g/dL gestiegen war. Mit dieser Protokolländerung sank auch der Anteil der Transfusionen im Talazoparib-Arm von 43,3 % auf 32,4 %¹ (16, 17). Der niedrigere Schwellenwert von ≥ 9 g/dl ist entsprechend in der Fachinformation abgebildet, so dass auch aus diesem Grund in der deutschen Versorgungsrealität insgesamt weniger Transfusionen als in der Studie EMBRACA zu erwarten sind (5).</p> <p>Abschließend ist festzuhalten, dass Transfusionen in der deutschen Versorgung zu etablierten Supportiv-Maßnahmen antineoplastischer Therapien gehören, in den Leitlinien entsprechend dargelegt sind und daher in der klinischen Versorgung von Mammakarzinom-Patienten in Deutschland gut abbildbar sind (15).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der Studie EMBRACA wurden mehr Transfusionen als in der klinischen Praxis üblich verabreicht. Dies ist zum einen auf die</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	strengeren Regeln zur Indikationsstellung zur Transfusion in der deutschen Routineversorgung als im Studienprotokoll und zum anderen auf die initial im Vergleich zur Fachinformation strengeren, protokollspezifizierten Vorgaben zum Therapiemanagement bei Anämien zurückzuführen.	
S. 34 Zeile 15-18	<p><u>7. Krankheitsspezifische Progressionsereignisse</u></p> <p>IQWiG Dossierbewertung:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Folgende Preferred Terms (PT) wurden von Pfizer als krankheitsspezifische Progressionsereignisse bei der Analyse der Sicherheit eingestuft:</p> <p>Metastasen im Zentralnervensystem, Brustkrebs, Bösartiger Pleuraerguss, Lebermetastasen, Lymphknotenmetastasen, Hirnhautmetastasen, Pankreasmetastasen, Metastase, Perikarditis maligne.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der pU hat die Ereignisse Metastasen im Zentralnervensystem, Brustkrebs, Bösartiger Pleuraerguss, Lebermetastasen,</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lymphknotenmetastasen, Hirnhautmetastasen, Pankreasmetastasen, Metastase, Perikarditis maligne als krankheitsspezifische Progressionsereignisse eingestuft.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG)), Deutsche Krebshilfe (DKH). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020 AWMF Registernummer: 032-045OL. 2020.
3. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer Risk Estimates for BRCA1 Mutation Carriers Identified in a Risk Evaluation Program. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2002;94(18):1365-72.
4. van der Groep P, Bouter A, van der Zanden R, Siccamà I, Menko FH, Gille JJ, et al. Distinction between hereditary and sporadic breast cancer on the basis of clinicopathological data. Journal of clinical pathology. 2006;59(6):611-7.
5. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Talzena® 0,25 mg /1 mg Hartkapseln (Stand März 2020). 2020.
6. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2020.
7. Rosenbaum P, Rubin D. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies For Causal Effects. Biometrika. 1983;70:41-55.
8. Honaker J, King G, Blackwell M. Amelia: A Program for Missing Data. Journal Of Statistical Software. 1998;45.
9. Pfizer Inc.*. Final Protocol and Protocol Amendments (Protocol: 673-301). EMBRACA: 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 Regimes for Metastatic Disease. 2018.
10. 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):1634-57.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau, Leitlinie ICD-10: C50.0 - 50.9 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2018.
12. 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). 2019.
13. International Organisation of Medical Oncology (iOMEDICO) AG. OPAL Registerplattform Mammakarzinom, Zwischenauswertung 31.08.2019. 2019.
14. Pfizer Inc.*. Full Clinical Study Report (Final), A Phase 3, Open-Label, Randomized, Paralell, 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 Regimes for Metastatic Disease. 2018.

15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF);. Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/054OL. 2020.
16. 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.
17. Hurvitz SA, Goncalves A, Rugo HS, Lee KH, Fehrenbacher L, Mina LA, et al. Supplemental Tables for: Talazoparib in Patients with a Germline BRCA-mutated Advanced Breast Cancer: Detailed Safety Analyses from the Phase 3 EMBRACA Trial. *The Oncologist*. 2019(24):1-12.

ANHANG zur Stellungnahme von Pfizer zu Talazoparib

**Inhaltsverzeichnis des Anhangs
zur Stellungnahme von Pfizer zu Talazoparib**

1. Baselinecharakteristika der „Not Treated Population“	33
2. Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Cut-off Zyklus 14).....	50
3. „Protokollversion“ als zusätzlicher Stratifizierungsfaktor	108
4. Patienten- und Baselinecharakteristika der mITT-Population	168
5. Multiple Imputation	181

1. **Baselinecharakteristika der „Not Treated Population“**

Protocol 673-301

**Table 14.1.4.1.1.1
Demographic and Baseline Characteristics
(Not Treated Population)**

Baseline Characteristic	Talazoparib (N=1)	Overall PCT (N=16)
Age		
n	1	16
Mean (SD)	56.0 ()	49.56 (13.87)
Median	56.0	49.0
Min, Max	56.0, 56.0	31.0, 79.0
Age category (years)		
< 50	0 (0.0%)	8 (50.0%)
50 to <65	1 (100.0%)	6 (37.5%)
>= 65	0 (0.0%)	2 (12.5%)
Gender		
Female	1 (100.0%)	15 (93.8%)
Male	0 (0.0%)	1 (6.3%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies.

N=number of patients in the treatment group. n=number of patients included in summary statistics.

[1] North America: United States. Europe: Belgium, France, Germany, Ireland, Italy, Poland, Spain, United Kingdom, Russia, Ukraine and Israel. Rest of the world: Brazil, Korea, Australia, Taiwan.

Protocol 673-301

Table 14.1.4.1.1.1
Demographic and Baseline Characteristics
(Not Treated Population)

Baseline Characteristic	Talazoparib (N=1)	Overall PCT (N=16)
Race		
American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Asian	0 (0.0%)	3 (18.8%)
Black or African American	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)	0 (0.0%)
White	1 (100.0%)	12 (75.0%)
Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Not Reported	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ethnicity		
Not Hispanic or Latino	1 (100.0%)	13 (81.3%)
Hispanic or Latino	0 (0.0%)	2 (12.5%)
Not Reported	0 (0.0%)	1 (6.3%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies.

N=number of patients in the treatment group. n=number of patients included in summary statistics.

[1] North America: United States. Europe: Belgium, France, Germany, Ireland, Italy, Poland, Spain, United Kingdom, Russia, Ukraine and Israel. Rest of the world: Brazil, Korea, Australia, Taiwan.

Protocol 673-301

Table 14.1.4.1.1.1
Demographic and Baseline Characteristics
(Not Treated Population)

Baseline Characteristic	Talazoparib (N=1)	Overall PCT (N=16)
Height (cm)		
n	1	16
Mean (SD)	162.0 ()	165.0 (7.32)
Median	162.0	165.1
Min, Max	162.0, 162.0	147.0, 177.0
Weight (kg)		
n	1	15
Mean (SD)	76.1 ()	68.97 (15.10)
Median	76.1	69.8
Min, Max	76.1, 76.1	49.9, 104.8

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies.

N=number of patients in the treatment group. n=number of patients included in summary statistics.

[1] North America: United States. Europe: Belgium, France, Germany, Ireland, Italy, Poland, Spain, United Kingdom, Russia, Ukraine and Israel. Rest of the world: Brazil, Korea, Australia, Taiwan.

Protocol 673-301

Table 14.1.4.1.1.1
Demographic and Baseline Characteristics
(Not Treated Population)

Baseline Characteristic	Talazoparib (N=1)	Overall PCT (N=16)
BMI(kg/m ²)		
n	1	15
Mean (SD)	29.0 ()	25.2 (4.67)
Median	29.0	25.1
Min, Max	29.0, 29.0	18.3, 35.9
Geographic region [1]		
North America	0 (0.0%)	12 (75.0%)
Europe	1 (100.0%)	2 (12.5%)
Rest of the World	0 (0.0%)	2 (12.5%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies.

N=number of patients in the treatment group. n=number of patients included in summary statistics.

[1] North America: United States. Europe: Belgium, France, Germany, Ireland, Italy, Poland, Spain, United Kingdom, Russia, Ukraine and Israel. Rest of the world: Brazil, Korea, Australia, Taiwan.

Protocol 673-301

Table 14.1.4.1.1.1
Demographic and Baseline Characteristics
(Not Treated Population)

Baseline Characteristic	Talazoparib (N=1)	Overall PCT (N=16)
ECOG performance status		
0	1 (100.0%)	11 (68.8%)
1	0 (0.0%)	4 (25.0%)
2	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Missing	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Number of prior cytotoxic chemotherapy regimens for a advanced disease per eCRF		
0	1 (100.0%)	10 (62.5%)
1	0 (0.0%)	5 (31.3%)
2	0 (0.0%)	1 (6.3%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies.

N=number of patients in the treatment group. n=number of patients included in summary statistics.

[1] North America: United States. Europe: Belgium, France, Germany, Ireland, Italy, Poland, Spain, United Kingdom, Russia, Ukraine and Israel. Rest of the world: Brazil, Korea, Australia, Taiwan.

Protocol 673-301

**Table 14.1.4.2.1.1
Medical History and Breast Cancer Disease Characteristics -- Investigator Assessments
(Not Treated Population)**

Baseline Characteristics	Talazoparib (N=1)	Overall PCT (N=16)
Tumor histology		
Ductal	1 (100.0%)	13 (81.3%)
Lobular	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Ductal, Lobular	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Other	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hormone receptor status based on most recent pathology eCRF		
ER positive and PR positive	0 (0.0%)	8 (50.0%)
ER positive and PR negative	1 (100.0%)	1 (6.3%)
ER negative and PR positive	0 (0.0%)	1 (6.3%)
ER negative and PR negative	0 (0.0%)	6 (37.5%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies. Percentages in the BRCA categories are based on the number of patient in that category.

[1] Triple-negative: ER negative, PR negative and HER2 negative; Hormone receptor positive: any of the ER, PR or HER2 positivity.

[2] If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, Myriad result (if positive) will be used. If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, the local result (if the Myriad result is negative) will be used.

[3] Measurable disease is defined as the presence of at least 1 target lesion at baseline identified by the investigator.

[4] Visceral disease is defined as non-nodal target or non-target lesions identified at lung, liver, kidney, heart, stomach, small intestine, colon, rectum, ovary, uterus/endometrium, pancreas, thyroid, adrenal, spleen at baseline.

[5] A patient may be counted in more than one category. Other includes all other prespecified sites as well as location.

Protocol 673-301

**Table 14.1.4.2.1.1
Medical History and Breast Cancer Disease Characteristics -- Investigator Assessments
(Not Treated Population)**

Baseline Characteristics	Talazoparib (N=1)	Overall PCT (N=16)
Hormone receptor status based on most recent pathology eCRF		
ER unknown or PR unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ER positive or PR positive	1 (100.0%)	10 (62.5%)
HER2 negative	1 (100.0%)	16 (100.0%)
HER2 positive	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ER and PR and HER2 Unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Triple-negative [1]	0 (0.0%)	6 (37.5%)
HR positive (not triple-negative) [1]	1 (100.0%)	10 (62.5%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies. Percentages in the BRCA categories are based on the number of patient in that category.

[1] Triple-negative: ER negative, PR negative and HER2 negative; Hormone receptor positive: any of the ER, PR or HER2 positivity.

[2] If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, Myriad result (if positive) will be used. If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, the local result (if the Myriad result is negative) will be used.

[3] Measurable disease is defined as the presence of at least 1 target lesion at baseline identified by the investigator.

[4] Visceral disease is defined as non-nodal target or non-target lesions identified at lung, liver, kidney, heart, stomach, small intestine, colon, rectum, ovary, uterus/endometrium, pancreas, thyroid, adrenal, spleen at baseline.

[5] A patient may be counted in more than one category. Other includes all other prespecified sites as well as location.

Protocol 673-301

Table 14.1.4.2.1.1
Medical History and Breast Cancer Disease Characteristics -- Investigator Assessments
(Not Treated Population)

Baseline Characteristics	Talazoparib (N=1)	Overall PCT (N=16)
BRCA status determined by central laboratory (Myriad CLIA+ QSR)	1 (100.0%)	13 (81.3%)
BRCA1 positive	0 (0.0%)	8 (61.5%)
BRCA2 positive	1 (100.0%)	5 (38.5%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies. Percentages in the BRCA categories are based on the number of patient in that category.

[1] Triple-negative: ER negative, PR negative and HER2 negative; Hormone receptor positive: any of the ER, PR or HER2 positivity.

[2] If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, Myriad result (if positive) will be used. If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, the local result (if the Myriad result is negative) will be used.

[3] Measurable disease is defined as the presence of at least 1 target lesion at baseline identified by the investigator.

[4] Visceral disease is defined as non-nodal target or non-target lesions identified at lung, liver, kidney, heart, stomach, small intestine, colon, rectum, ovary, uterus/endometrium, pancreas, thyroid, adrenal, spleen at baseline.

[5] A patient may be counted in more than one category. Other includes all other prespecified sites as well as location.

Protocol 673-301

Table 14.1.4.2.1.1
Medical History and Breast Cancer Disease Characteristics -- Investigator Assessments
(Not Treated Population)

Baseline Characteristics	Talazoparib (N=1)	Overall PCT (N=16)
BRCA status determined by local laboratory	0 (0.0%)	3 (18.8%)
BRCA1 positive	0 (0.0%)	0 (0.0%)
BRCA2 positive	0 (0.0%)	3 (100.0%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies. Percentages in the BRCA categories are based on the number of patient in that category.

[1] Triple-negative: ER negative, PR negative and HER2 negative; Hormone receptor positive: any of the ER, PR or HER2 positivity.

[2] If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, Myriad result (if positive) will be used. If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, the local result (if the Myriad result is negative) will be used.

[3] Measurable disease is defined as the presence of at least 1 target lesion at baseline identified by the investigator.

[4] Visceral disease is defined as non-nodal target or non-target lesions identified at lung, liver, kidney, heart, stomach, small intestine, colon, rectum, ovary, uterus/endometrium, pancreas, thyroid, adrenal, spleen at baseline.

[5] A patient may be counted in more than one category. Other includes all other prespecified sites as well as location.

Protocol 673-301

**Table 14.1.4.2.1.1
Medical History and Breast Cancer Disease Characteristics -- Investigator Assessments
(Not Treated Population)**

Baseline Characteristics	Talazoparib (N=1)	Overall PCT (N=16)
Receptor status based on most recent pathology eCRF [1]		
Triple-negative	0 (0.0%)	6 (37.5%)
BRCA1 positive (by Myriad or local laboratory [2])	0 (0.0%)	6 (100.0%)
BRCA2 positive (by Myriad or local laboratory [2])	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hormone Receptor Positive	1 (100.0%)	10 (62.5%)
BRCA1 positive (by Myriad or local laboratory [2])	0 (0.0%)	2 (12.5%)
BRCA2 positive (by Myriad or local laboratory [2])	1 (100.0%)	8 (50.0%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies. Percentages in the BRCA categories are based on the number of patient in that category.

[1] Triple-negative: ER negative, PR negative and HER2 negative; Hormone receptor positive: any of the ER, PR or HER2 positivity.

[2] If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, Myriad result (if positive) will be used. If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, the local result (if the Myriad result is negative) will be used.

[3] Measurable disease is defined as the presence of at least 1 target lesion at baseline identified by the investigator.

[4] Visceral disease is defined as non-nodal target or non-target lesions identified at lung, liver, kidney, heart, stomach, small intestine, colon, rectum, ovary, uterus/endometrium, pancreas, thyroid, adrenal, spleen at baseline.

[5] A patient may be counted in more than one category. Other includes all other prespecified sites as well as location.

Protocol 673-301

**Table 14.1.4.2.1.1
Medical History and Breast Cancer Disease Characteristics -- Investigator Assessments
(Not Treated Population)**

Baseline Characteristics	Talazoparib (N=1)	Overall PCT (N=16)
Time from initial diagnosis of breast cancer to randomization (years)		
n	1	16
Mean (SD)	9.0()	5.6(4.66)
Median	9.0	4.5
Min, Max	9, 9	1, 16
Time from initial diagnosis of a advanced breast cancer to randomization (years)		
n	1	16
Mean (SD)	0.1()	1.7(1.55)
Median	0.1	1.5
Min, Max	0, 0	0, 5

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies. Percentages in the BRCA categories are based on the number of patient in that category.

[1] Triple-negative: ER negative, PR negative and HER2 negative; Hormone receptor positive: any of the ER, PR or HER2 positivity.

[2] If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, Myriad result (if positive) will be used. If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, the local result (if the Myriad result is negative) will be used.

[3] Measurable disease is defined as the presence of at least 1 target lesion at baseline identified by the investigator.

[4] Visceral disease is defined as non-nodal target or non-target lesions identified at lung, liver, kidney, heart, stomach, small intestine, colon, rectum, ovary, uterus/endometrium, pancreas, thyroid, adrenal, spleen at baseline.

[5] A patient may be counted in more than one category. Other includes all other prespecified sites as well as location.

Protocol 673-301

**Table 14.1.4.2.1.1
Medical History and Breast Cancer Disease Characteristics -- Investigator Assessments
(Not Treated Population)**

Baseline Characteristics	Talazoparib (N=1)	Overall PCT (N=16)
Time from the start date of first cytotoxic therapy for advanced breast cancer to randomization (years)		
n	0	6
Mean (SD)		1.1(0.75)
Median		1.1
Min, Max		0, 2
Time from the start date of first antineoplastic therapy for advanced breast cancer to randomization (years)		
n	0	10
Mean (SD)		1.1(0.71)
Median		1.1
Min, Max		0, 2

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies. Percentages in the BRCA categories are based on the number of patient in that category.

[1] Triple-negative: ER negative, PR negative and HER2 negative; Hormone receptor positive: any of the ER, PR or HER2 positivity.

[2] If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, Myriad result (if positive) will be used. If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, the local result (if the Myriad result is negative) will be used.

[3] Measurable disease is defined as the presence of at least 1 target lesion at baseline identified by the investigator.

[4] Visceral disease is defined as non-nodal target or non-target lesions identified at lung, liver, kidney, heart, stomach, small intestine, colon, rectum, ovary, uterus/endometrium, pancreas, thyroid, adrenal, spleen at baseline.

[5] A patient may be counted in more than one category. Other includes all other prespecified sites as well as location.

Protocol 673-301

**Table 14.1.4.2.1.1
Medical History and Breast Cancer Disease Characteristics -- Investigator Assessments
(Not Treated Population)**

Baseline Characteristics	Talazoparib (N=1)	Overall PCT (N=16)
Time from initial diagnosis of breast cancer to diagnosis of advanced breast cancer (years)		
n	1	16
Mean (SD)	8.9()	3.9(3.63)
Median	8.9	2.8
Min, Max	9, 9	0, 10
Categories for time from initial diagnosis of breast cancer to diagnosis of advanced breast cancer		
< 12 Months	0 (0.0%)	4 (25.0%)
>= 12 Months	1 (100.0%)	12 (75.0%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies. Percentages in the BRCA categories are based on the number of patient in that category.

[1] Triple-negative: ER negative, PR negative and HER2 negative; Hormone receptor positive: any of the ER, PR or HER2 positivity.

[2] If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, Myriad result (if positive) will be used. If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, the local result (if the Myriad result is negative) will be used.

[3] Measurable disease is defined as the presence of at least 1 target lesion at baseline identified by the investigator.

[4] Visceral disease is defined as non-nodal target or non-target lesions identified at lung, liver, kidney, heart, stomach, small intestine, colon, rectum, ovary, uterus/endometrium, pancreas, thyroid, adrenal, spleen at baseline.

[5] A patient may be counted in more than one category. Other includes all other prespecified sites as well as location.

Protocol 673-301

Table 14.1.4.2.1.1
Medical History and Breast Cancer Disease Characteristics -- Investigator Assessments
(Not Treated Population)

Baseline Characteristics	Talazoparib (N=1)	Overall PCT (N=16)
Measurable disease by investigator assessment [3]		
Measurable	1 (100.0%)	11 (68.8%)
Nonmeasurable only	0 (0.0%)	5 (31.3%)
Locally advanced breast cancer only	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Distant metastases	1 (100.0%)	16 (100.0%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies. Percentages in the BRCA categories are based on the number of patient in that category.

[1] Triple-negative: ER negative, PR negative and HER2 negative; Hormone receptor positive: any of the ER, PR or HER2 positivity.

[2] If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, Myriad result (if positive) will be used. If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, the local result (if the Myriad result is negative) will be used.

[3] Measurable disease is defined as the presence of at least 1 target lesion at baseline identified by the investigator.

[4] Visceral disease is defined as non-nodal target or non-target lesions identified at lung, liver, kidney, heart, stomach, small intestine, colon, rectum, ovary, uterus/endometrium, pancreas, thyroid, adrenal, spleen at baseline.

[5] A patient may be counted in more than one category. Other includes all other prespecified sites as well as location.

Protocol 673-301

**Table 14.1.4.2.1.1
Medical History and Breast Cancer Disease Characteristics -- Investigator Assessments
(Not Treated Population)**

Baseline Characteristics	Talazoparib (N=1)	Overall PCT (N=16)
Number of metastatic sites per investigator assessment		
1	0 (0.0%)	8 (50.0%)
2	0 (0.0%)	4 (25.0%)
≥3	1 (100.0%)	4 (25.0%)
Patients with bone only metastatic disease per investigator assessment	0 (0.0%)	4 (25.0%)
Patients with visceral disease per investigator assessment [4]	1 (100.0%)	11 (68.8%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies. Percentages in the BRCA categories are based on the number of patient in that category.

[1] Triple-negative: ER negative, PR negative and HER2 negative; Hormone receptor positive: any of the ER, PR or HER2 positivity.

[2] If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, Myriad result (if positive) will be used. If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, the local result (if the Myriad result is negative) will be used.

[3] Measurable disease is defined as the presence of at least 1 target lesion at baseline identified by the investigator.

[4] Visceral disease is defined as non-nodal target or non-target lesions identified at lung, liver, kidney, heart, stomach, small intestine, colon, rectum, ovary, uterus/endometrium, pancreas, thyroid, adrenal, spleen at baseline.

[5] A patient may be counted in more than one category. Other includes all other prespecified sites as well as location.

Protocol 673-301

Table 14.1.4.2.1.1
Medical History and Breast Cancer Disease Characteristics -- Investigator Assessments
(Not Treated Population)

Baseline Characteristics	Talazoparib (N=1)	Overall PCT (N=16)
Location of metastatic sites by investigator [5]		
Bone	1 (100.0%)	8 (50.0%)
Brain	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Liver	1 (100.0%)	5 (31.3%)
Lung	0 (0.0%)	10 (62.5%)
Lymph Node	1 (100.0%)	5 (31.3%)
Other	0 (0.0%)	3 (18.8%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies. Percentages in the BRCA categories are based on the number of patient in that category.

[1] Triple-negative: ER negative, PR negative and HER2 negative; Hormone receptor positive: any of the ER, PR or HER2 positivity.

[2] If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, Myriad result (if positive) will be used. If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, the local result (if the Myriad result is negative) will be used.

[3] Measurable disease is defined as the presence of at least 1 target lesion at baseline identified by the investigator.

[4] Visceral disease is defined as non-nodal target or non-target lesions identified at lung, liver, kidney, heart, stomach, small intestine, colon, rectum, ovary, uterus/endometrium, pancreas, thyroid, adrenal, spleen at baseline.

[5] A patient may be counted in more than one category. Other includes all other prespecified sites as well as location.

2. **Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Cut-off Zyklus 14)**

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Global Health Status/QoL up to Cycle 14 (MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		66 (27.2%)	41 (39.4%)	107 (30.8%)
Number of patients censored		177 (72.8%)	63 (60.6%)	240 (69.2%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		80.7 [74.8, 85.4]	53.3 [40.8, 64.3]	73.8 [68.2, 78.5]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		7.8 [5.7, 8.8]	3.2 [1.5, 4.4]	5.6 [4.4, 7.1]
50%		11.1 [10.4, -]	7.7 [4.9, 10.3]	10.3 [10.2, -]
75%		- [11.1, -]	10.3 [10.2, -]	11.1 [10.4, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.447 [0.301, 0.664]			
Stratified HR, 95% CI	0.445 [0.298, 0.665]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	<.0001			
Two-sided Stratified log-rank p-value	<.0001			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome; QoL=Quality of Life.

<10 point decrease from baseline up to cycle 14.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

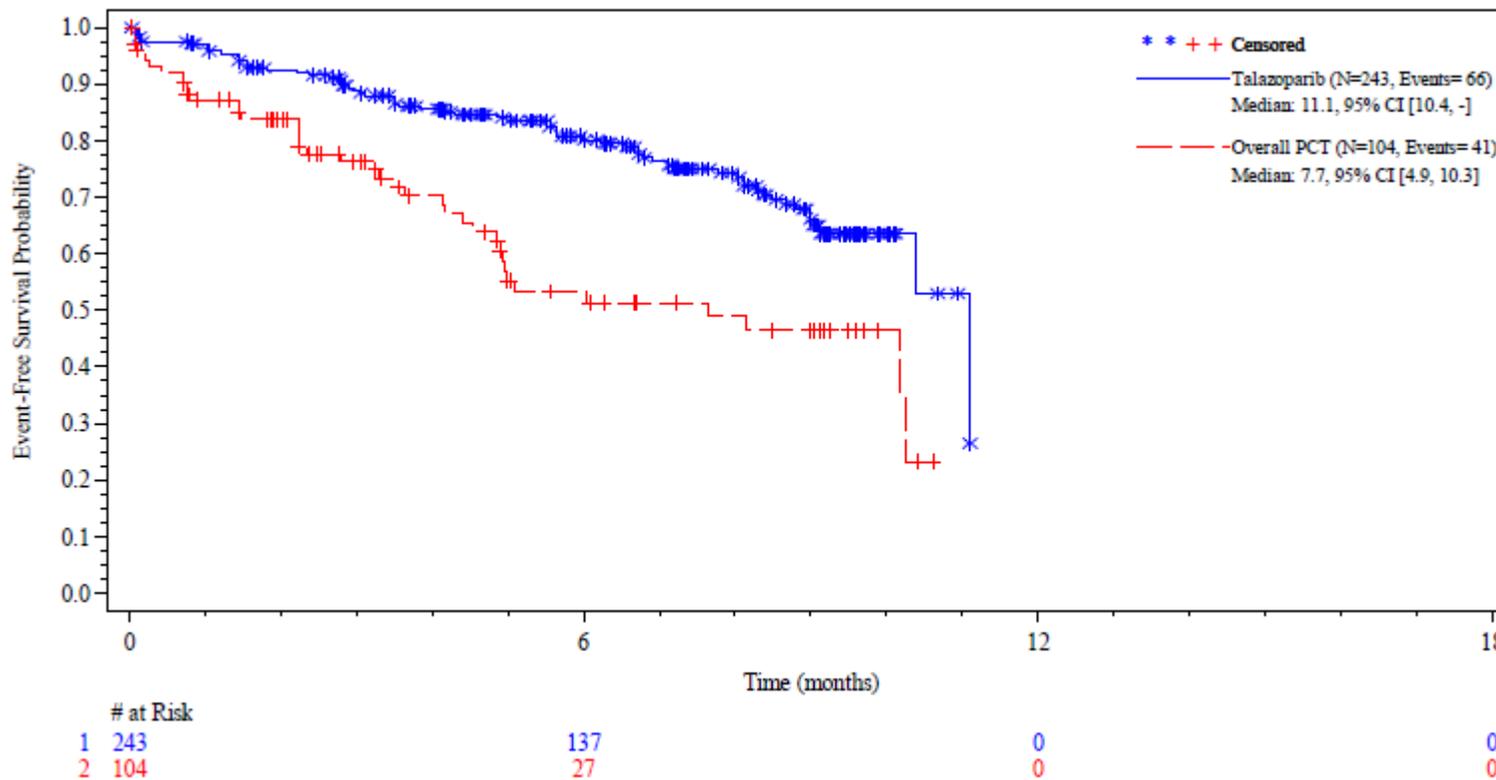
Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a

<10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Permanent Deterioration of Global Health Status/QoL up to Cycle 14 ((MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome; QoL=Quality of Life.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Note: Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Physical Functioning up to Cycle 14 (MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		52 (21.4%)	39 (37.5%)	91 (26.2%)
Number of patients censored		191 (78.6%)	65 (62.5%)	256 (73.8%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		84.1 [78.3, 88.4]	61.4 [49.1, 71.5]	78.1 [72.8, 82.4]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	25.2 [8.5, 46.2]	50.8 [35.2, 64.5]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		8.2 [7.1, -]	3.1 [2.1, 4.9]	7.0 [5.6, 8.2]
50%		- [- , -]	9.4 [5.6, 10.2]	- [9.9, -]
75%		- [- , -]	- [9.7, -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.382 [0.251, 0.582]			
Stratified HR, 95% CI	0.366 [0.238, 0.564]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	<.0001			
Two-sided Stratified log-rank p-value	<.0001			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

<10 point decrease from baseline up to cycle 14.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

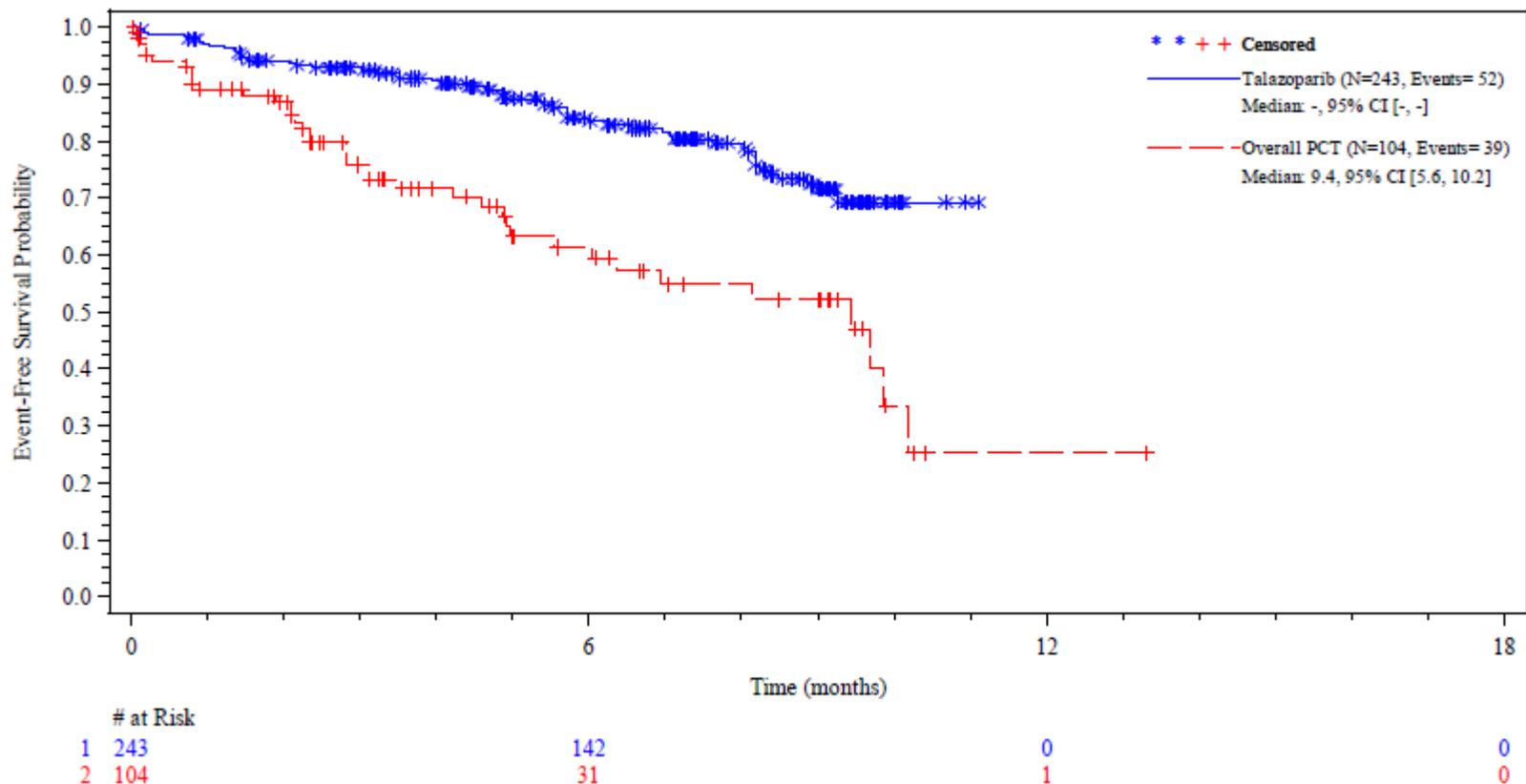
Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a

<10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Permanent Deterioration of Physical Functioning up to Cycle 14 ((MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Note: Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Role Functioning up to Cycle 14 (MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		79 (32.5%)	47 (45.2%)	126 (36.3%)
Number of patients censored		164 (67.5%)	57 (54.8%)	221 (63.7%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		76.0 [69.7, 81.2]	49.6 [37.7, 60.5]	69.0 [63.4, 73.9]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	25.2 [8.9, 45.6]	38.7 [25.3, 52.0]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		6.2 [4.2, 8.0]	2.3 [0.8, 3.2]	4.3 [3.5, 5.7]
50%		10.1 [9.3, -]	5.9 [4.3, 10.2]	9.7 [9.0, 13.3]
75%		- [- , -]	13.3 [9.6, 13.3]	13.3 [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.510 [0.353, 0.737]			
Stratified HR, 95% CI	0.493 [0.340, 0.715]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0003			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0001			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

<10 point decrease from baseline up to cycle 14.

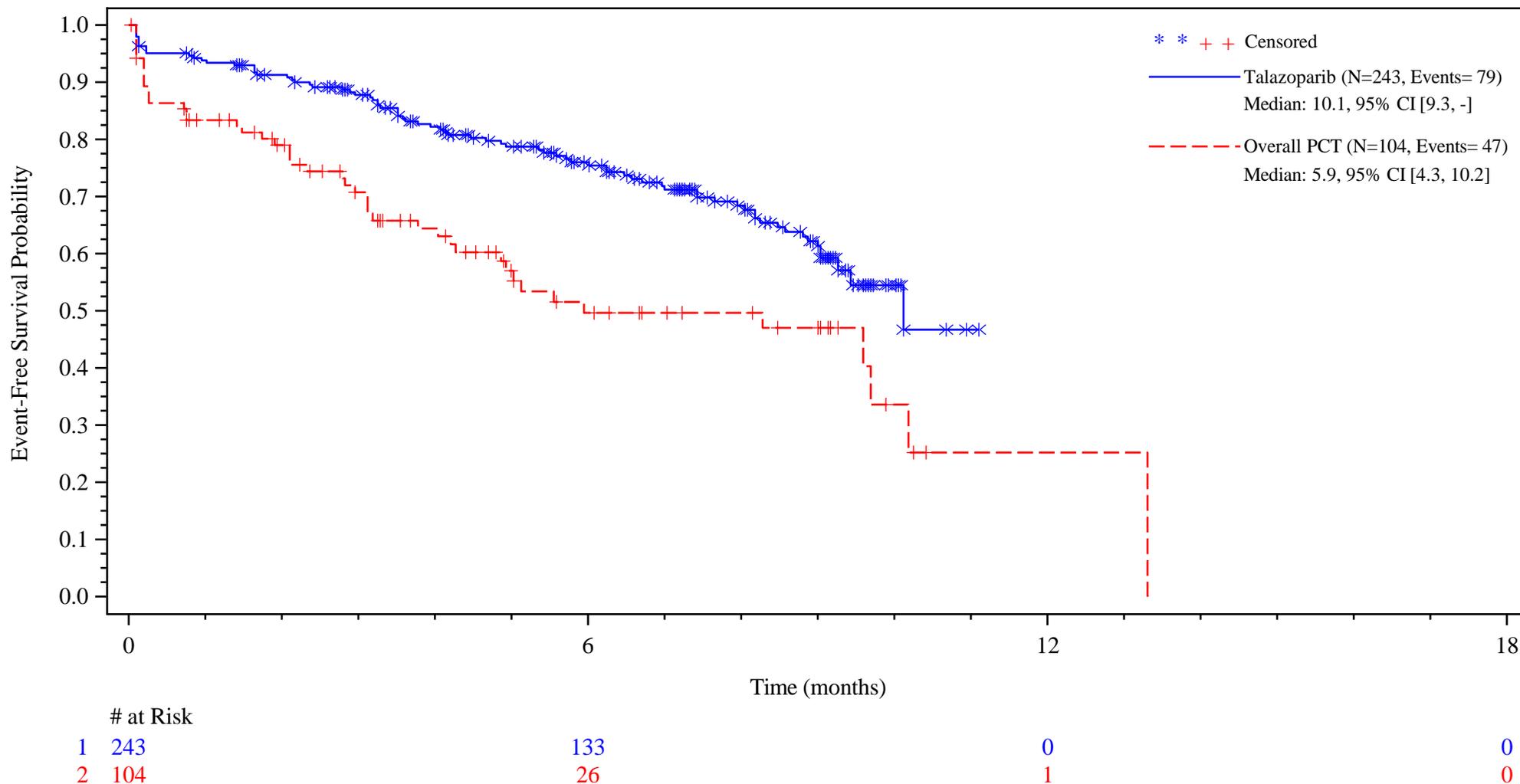
Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a

< 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Permanent Deterioration of Role Functioning up to Cycle 14 ((MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Note: Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Cognitive Functioning up to Cycle 14 (MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		63 (25.9%)	39 (37.5%)	102 (29.4%)
Number of patients censored		180 (74.1%)	65 (62.5%)	245 (70.6%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		79.3 [73.2, 84.2]	57.0 [43.8, 68.2]	74.0 [68.4, 78.7]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	21.8 [5.0, 46.2]	31.6 [8.7, 58.0]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		7.0 [5.4, 9.1]	3.5 [1.4, 4.9]	5.4 [4.9, 6.9]
50%		11.1 [9.7, -]	6.5 [5.0, 10.3]	10.3 [9.7, -]
75%		- [11.1, -]	10.3 [9.9, -]	- [11.1, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.458 [0.305, 0.687]			
Stratified HR, 95% CI	0.451 [0.298, 0.684]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0001			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0001			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

<10 point decrease from baseline up to cycle 14.

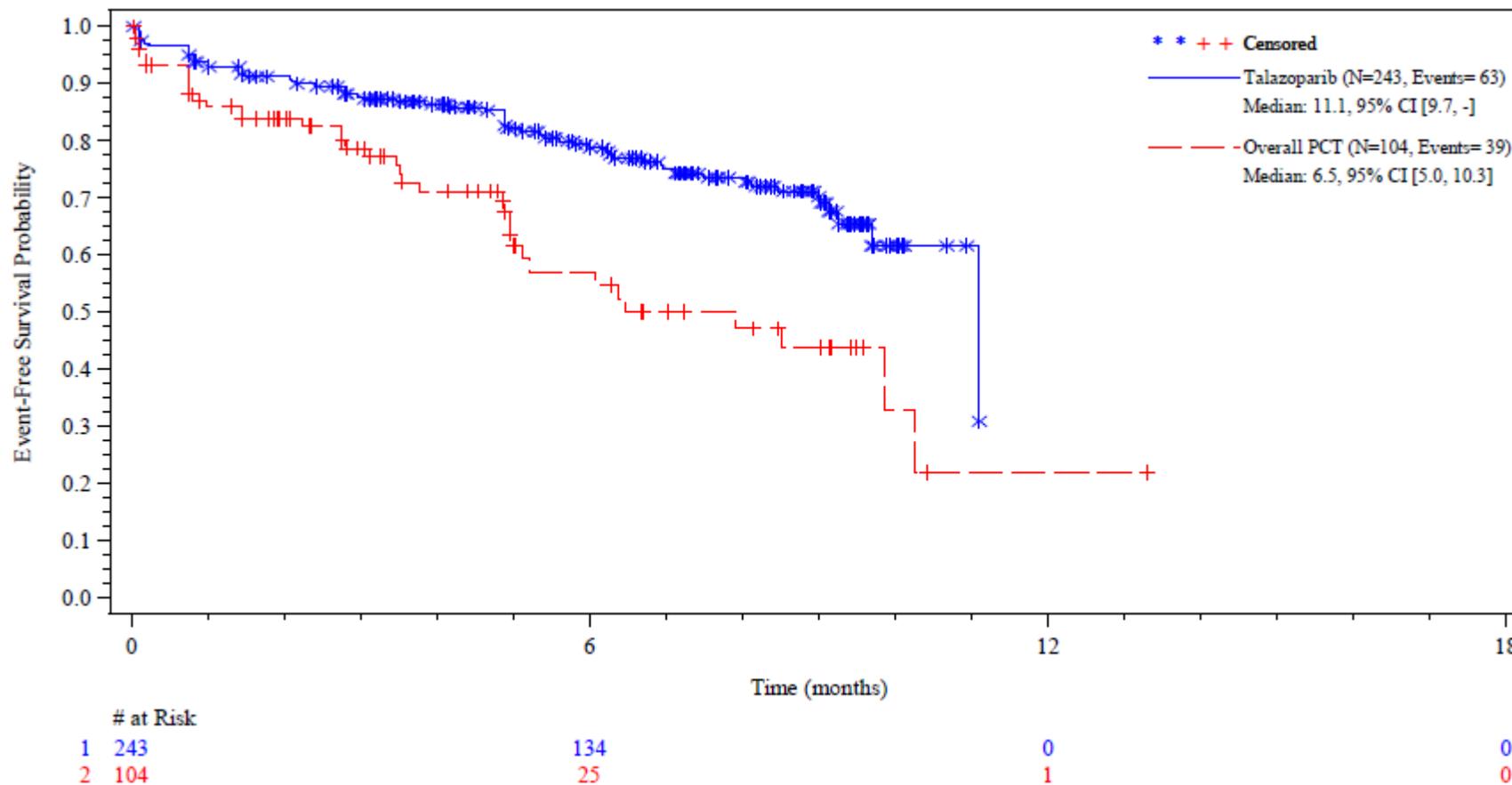
Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a

< 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Permanent Deterioration of Cognitive Functioning up to Cycle 14 ((MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Note: Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Emotional Functioning up to Cycle 14 (MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		40 (16.5%)	30 (28.8%)	70 (20.2%)
Number of patients censored		203 (83.5%)	74 (71.2%)	277 (79.8%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		89.8 [84.7, 93.3]	66.5 [53.8, 76.5]	83.9 [78.9, 87.7]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	44.9 [25.0, 63.0]	61.9 [51.0, 71.0]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		9.1 [8.1, -]	4.2 [3.0, 6.3]	8.5 [7.4, 9.4]
50%		- [- , -]	9.7 [6.7, -]	- [- , -]
75%		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.369 [0.229, 0.596]			
Stratified HR, 95% CI	0.346 [0.211, 0.569]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	<.0001			
Two-sided Stratified log-rank p-value	<.0001			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

<10 point decrease from baseline up to cycle 14.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

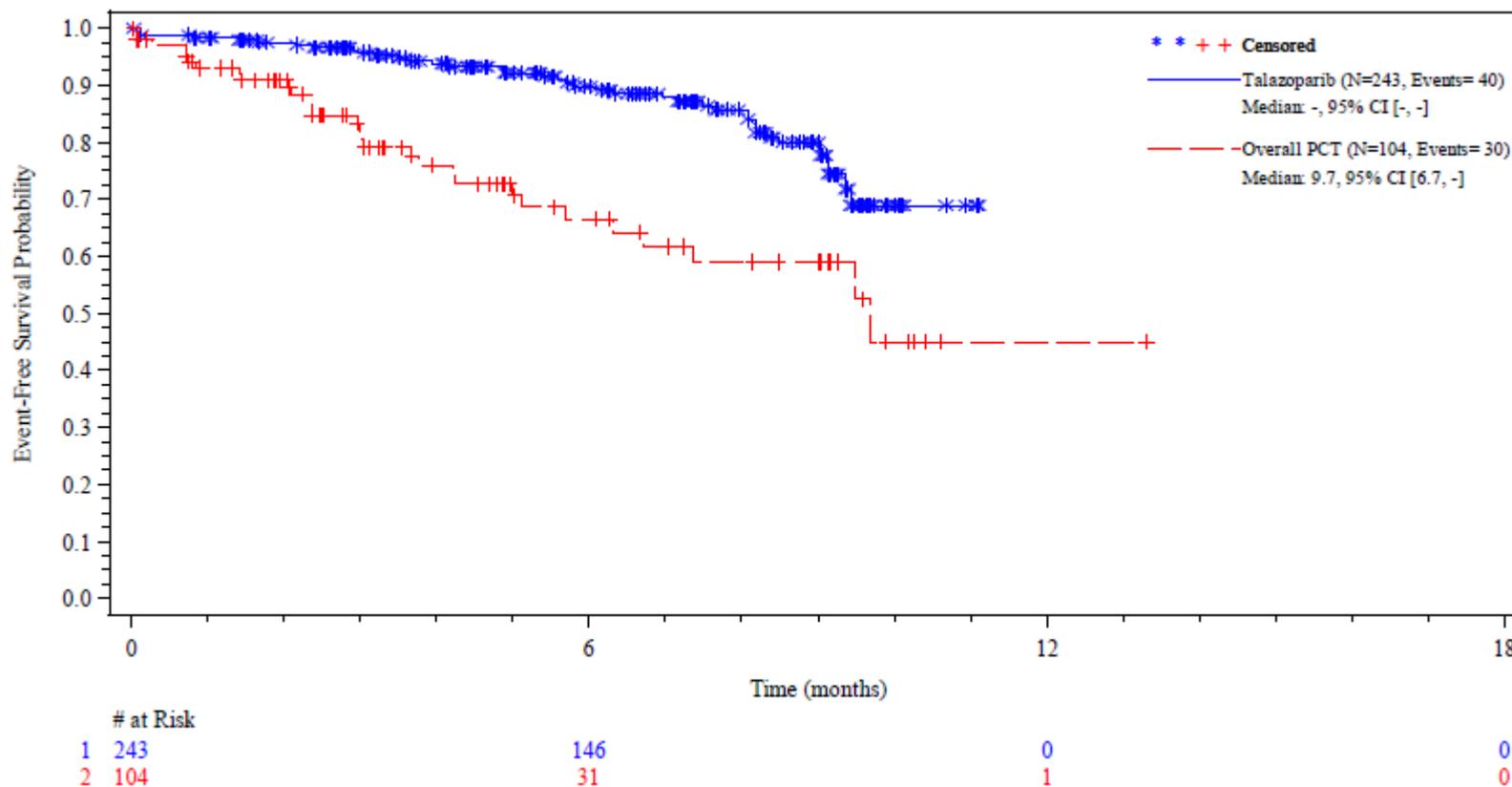
Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a

< 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Permanent Deterioration of Emotional Functioning up to Cycle 14 ((MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Note: Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Social Functioning up to Cycle 14 (MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		71 (29.2%)	37 (35.6%)	108 (31.1%)
Number of patients censored		172 (70.8%)	67 (64.4%)	239 (68.9%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		79.1 [72.9, 84.0]	56.5 [44.0, 67.3]	73.3 [67.7, 78.0]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	42.9 [24.3, 60.2]	52.0 [42.4, 60.7]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		6.9 [4.9, 8.1]	3.3 [1.4, 5.0]	5.1 [4.4, 7.0]
50%		- [9.3, -]	9.9 [5.0, -]	- [9.3, -]
75%		- [- , -]	- [9.9, -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.563 [0.377, 0.841]			
Stratified HR, 95% CI	0.541 [0.361, 0.810]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0044			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0024			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

<10 point decrease from baseline up to cycle 14.

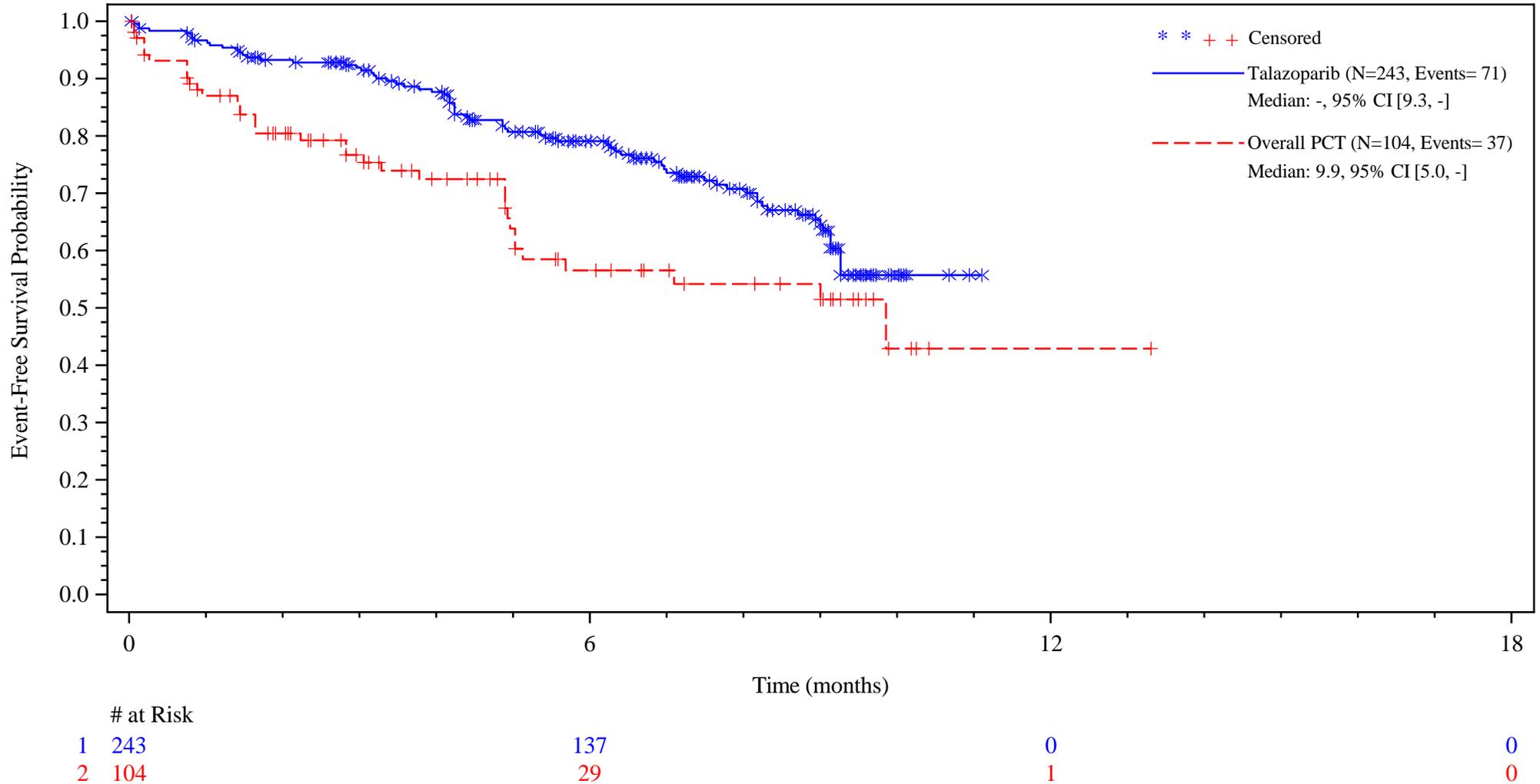
Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a

< 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Permanent Deterioration of Social Functioning up to Cycle 14 ((MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Note: Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Fatigue up to Cycle 14 (MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		84 (34.6%)	50 (48.1%)	134 (38.6%)
Number of patients censored		159 (65.4%)	54 (51.9%)	213 (61.4%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		79.8 [73.9, 84.6]	52.9 [41.1, 63.4]	72.6 [67.2, 77.3]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		6.6 [5.6, 7.8]	2.1 [0.9, 3.2]	5.0 [3.5, 6.3]
50%		9.4 [9.0, -]	7.4 [4.3, 9.6]	9.2 [8.5, 9.7]
75%		- [- , -]	10.3 [9.0, 11.2]	11.2 [10.3, 11.2]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.479 [0.335, 0.685]			
Stratified HR, 95% CI	0.465 [0.323, 0.670]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	<.0001			
Two-sided Stratified log-rank p-value	<.0001			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

<10 point decrease from baseline up to cycle 14.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a

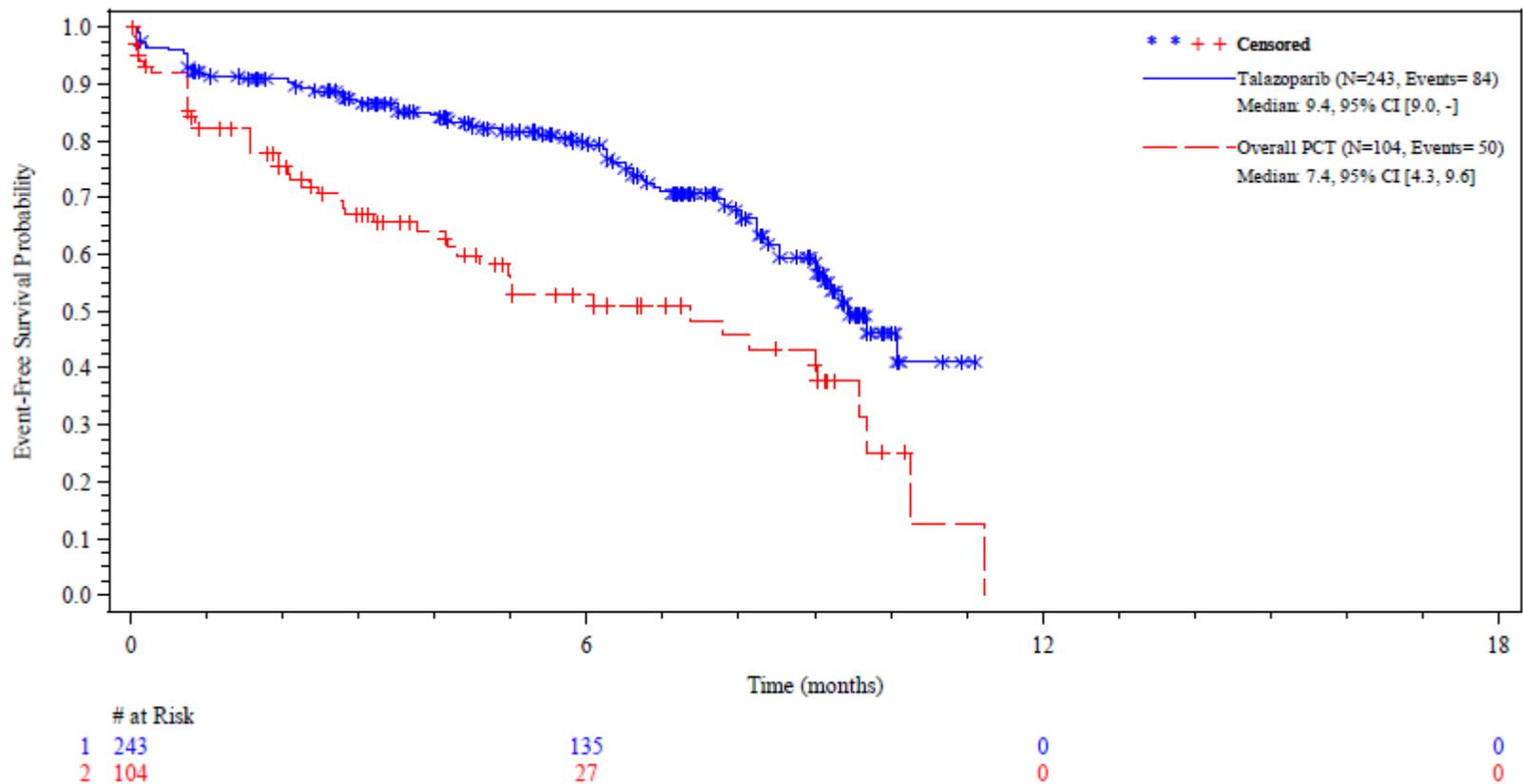
< 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Figure 1009.2b.5008.9

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Permanent Deterioration of Fatigue up to Cycle 14 ((MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Note: Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Nausea and Vomiting up to Cycle 14 (MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		49 (20.2%)	28 (26.9%)	77 (22.2%)
Number of patients censored		194 (79.8%)	76 (73.1%)	270 (77.8%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		87.0 [81.7, 90.9]	70.0 [56.6, 80.0]	83.0 [78.0, 86.9]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	36.9 [14.4, 59.9]	60.1 [49.3, 69.2]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		9.0 [7.6, -]	5.2 [4.0, 8.4]	8.3 [6.9, 9.1]
50%		- [- , -]	9.2 [8.4, -]	- [9.9, -]
75%		- [- , -]	- [9.9, -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.478 [0.299, 0.764]			
Stratified HR, 95% CI	0.466 [0.289, 0.750]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0016			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0013			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

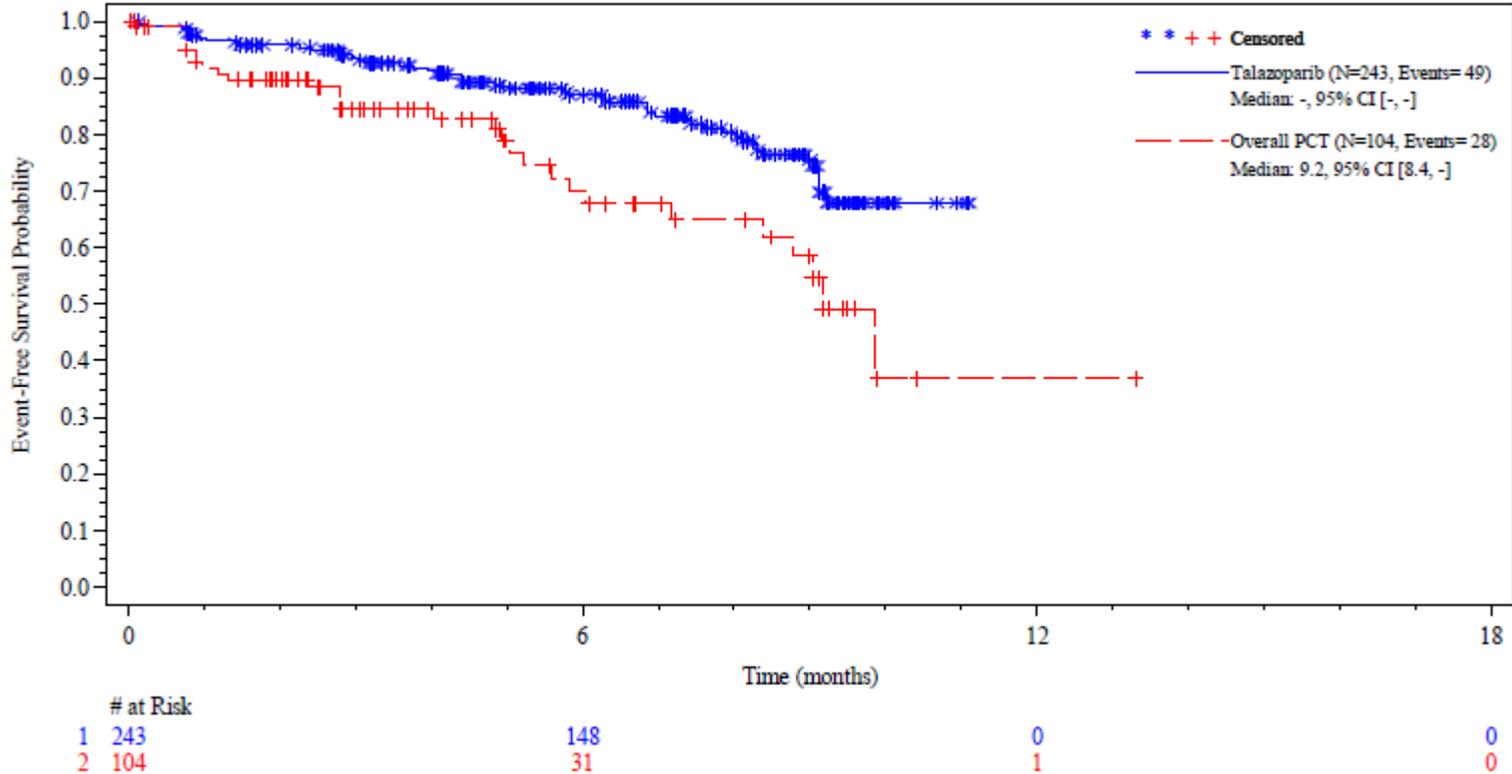
[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

<10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a

< 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Figure 1009.2b.5008.10
Talazoparib (PF-06944076) C3441009
EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Permanent Deterioration of Nausea and Vomiting up to Cycle 14 ((MID=10)
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease and no subsequent observations with a <10 point decrease from baseline up to cycle 14.
Note: Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Pain up to Cycle 14 (MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		64 (26.3%)	35 (33.7%)	99 (28.5%)
Number of patients censored		179 (73.7%)	69 (66.3%)	248 (71.5%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		84.1 [78.5, 88.4]	58.6 [45.2, 69.7]	77.8 [72.4, 82.3]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	32.1 [9.1, 58.3]	28.5 [8.0, 53.5]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		8.1 [6.3, 9.0]	4.4 [2.2, 5.6]	6.4 [5.6, 8.0]
50%		10.1 [9.9, -]	9.0 [5.8, -]	10.1 [9.9, -]
75%		11.1 [11.1, -]	- [10.4, -]	- [11.1, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.507 [0.334, 0.769]			
Stratified HR, 95% CI	0.441 [0.287, 0.677]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0011			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0001			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

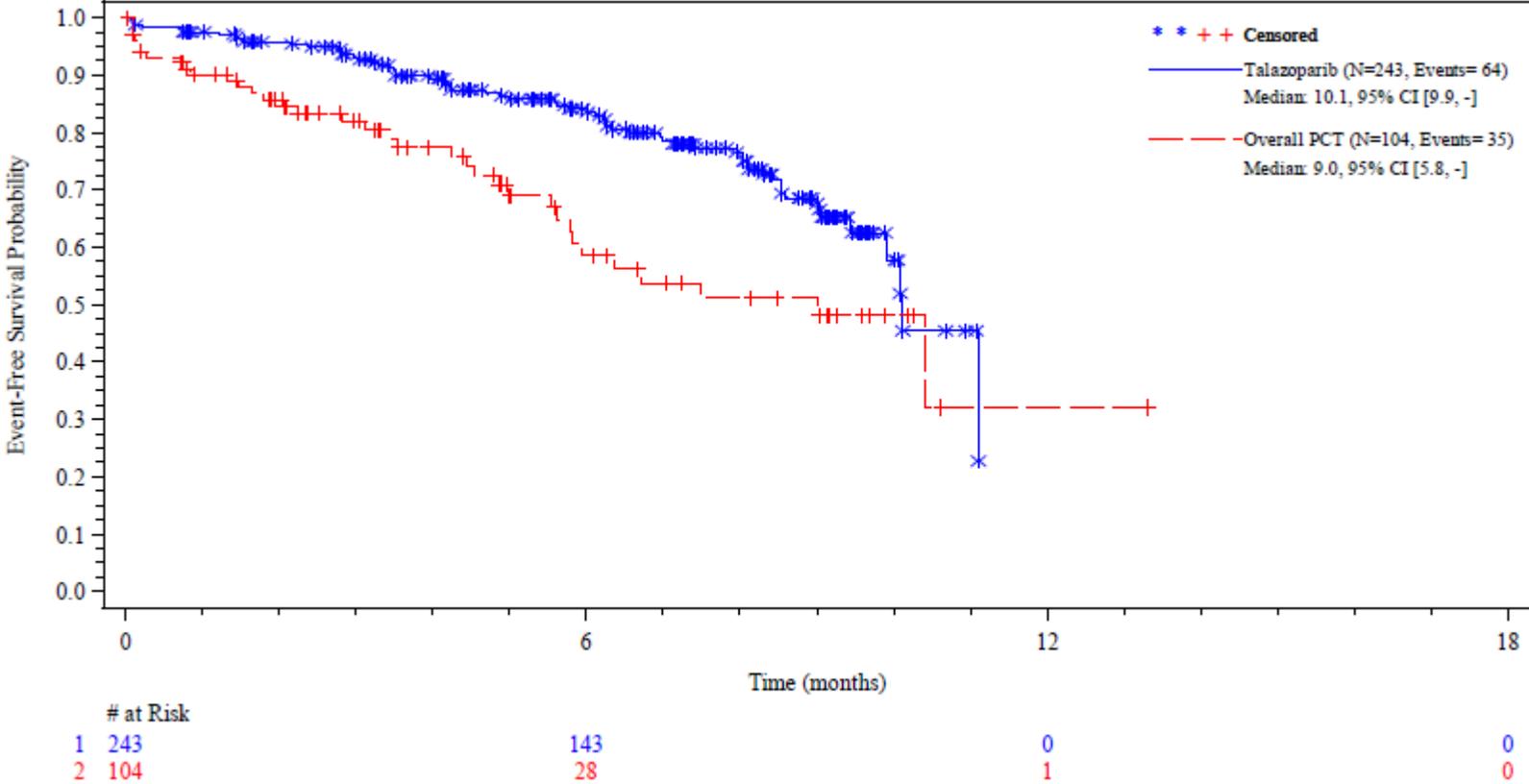
[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

<10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a

< 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Figure 1009.2b.5008.11
Talazoparib (PF-06944076) C3441009
EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Permanent Deterioration of Pain up to Cycle 14 ((MID=10)
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.
 Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease and no subsequent observations with a <10 point decrease from baseline up to cycle 14.
 Note: Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Dyspnoea up to Cycle 14 (MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

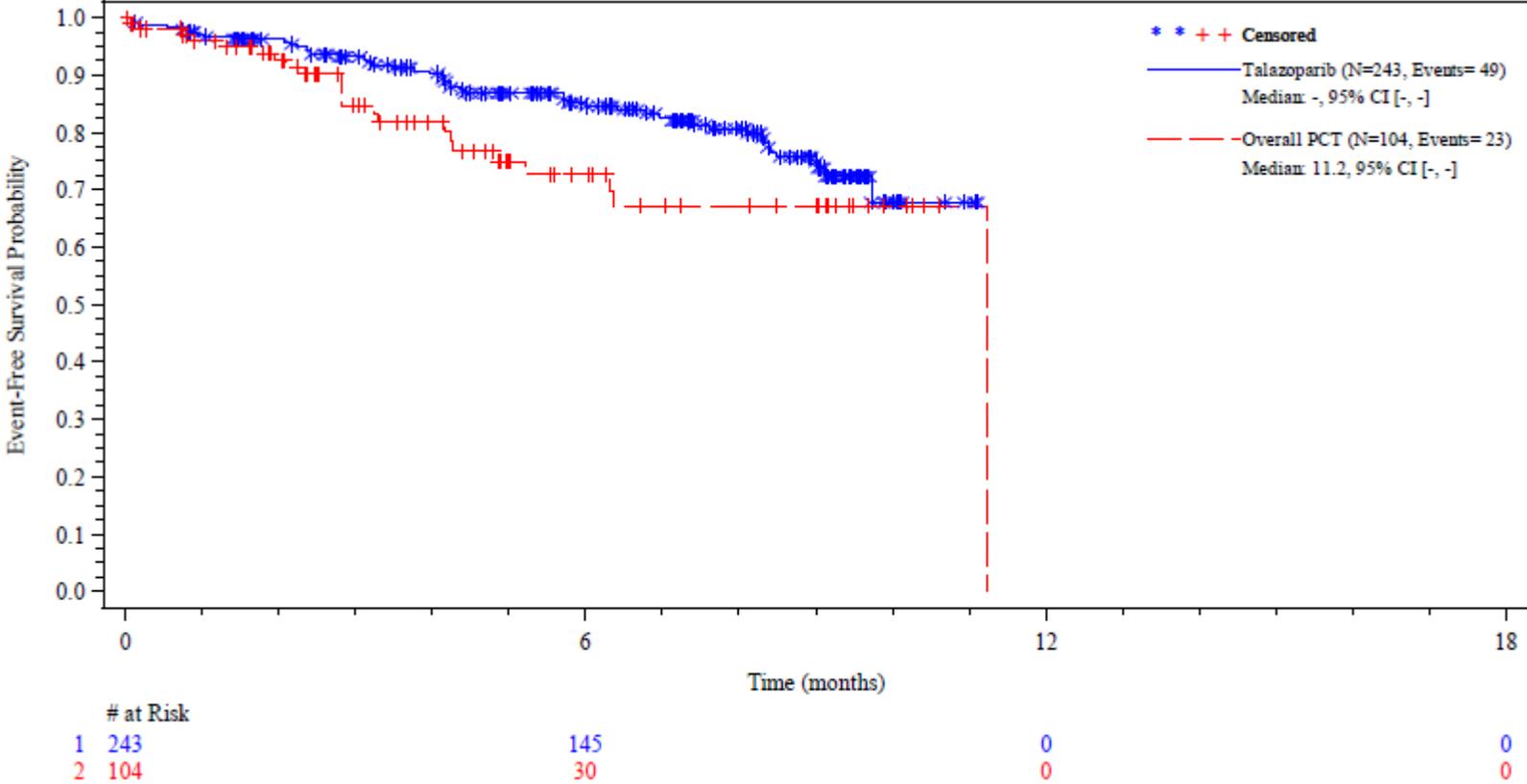
	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		49 (20.2%)	23 (22.1%)	72 (20.7%)
Number of patients censored		194 (79.8%)	81 (77.9%)	275 (79.3%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		85.1 [79.6, 89.3]	72.7 [60.3, 81.8]	82.1 [77.1, 86.1]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		9.0 [7.6, -]	4.9 [2.8, 11.2]	8.4 [6.4, 11.2]
50%		- [- , -]	11.2 [- , -]	11.2 [- , -]
75%		- [- , -]	11.2 [- , -]	11.2 [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.636 [0.383, 1.057]			
Stratified HR, 95% CI	0.629 [0.376, 1.051]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0788			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0743			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Figure 1009.2b.5008.12
 Talazoparib (PF-06944076) C3441009
 EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Permanent Deterioration of Dyspnoea up to Cycle 14 ((MID=10)
 PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.
 Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease and no subsequent observations with a <10 point decrease from baseline up to cycle 14.
 Note: Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Insomnia up to Cycle 14 (MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

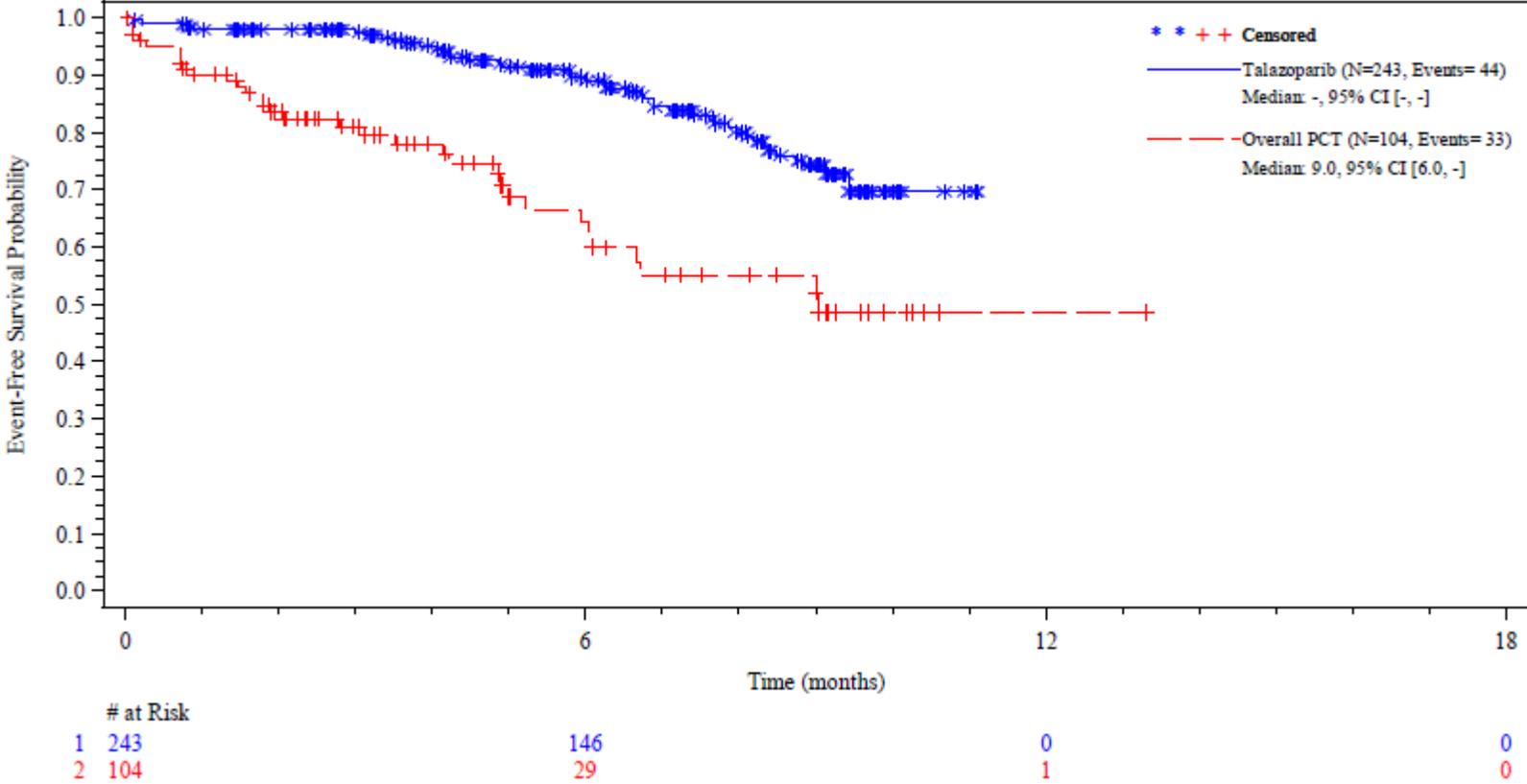
	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		44 (18.1%)	33 (31.7%)	77 (22.2%)
Number of patients censored		199 (81.9%)	71 (68.3%)	270 (77.8%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		89.6 [84.5, 93.1]	64.3 [51.3, 74.7]	83.1 [78.1, 87.1]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	48.6 [33.7, 61.9]	64.5 [56.3, 71.5]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		8.8 [7.7, -]	4.2 [1.9, 5.9]	7.7 [6.6, 8.8]
50%		- [- , -]	9.0 [6.0, -]	- [- , -]
75%		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.338 [0.214, 0.533]			
Stratified HR, 95% CI	0.317 [0.198, 0.507]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	<.0001			
Two-sided Stratified log-rank p-value	<.0001			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Figure 1009.2b.5008.13
Talazoparib (PF-06944076) C3441009
EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Permanent Deterioration of Insomnia up to Cycle 14 ((MID=10)
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease and no subsequent observations with a <10 point decrease from baseline up to cycle 14.
Note: Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Appetite Loss up to Cycle 14 (MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		44 (18.1%)	40 (38.5%)	84 (24.2%)
Number of patients censored		199 (81.9%)	64 (61.5%)	263 (75.8%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		87.8 [82.5, 91.5]	63.1 [51.8, 72.5]	80.7 [75.8, 84.8]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	36.2 [17.6, 55.2]	51.3 [35.5, 65.0]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		9.3 [7.7, 10.1]	2.1 [1.6, 4.9]	7.7 [6.4, 9.2]
50%		- [10.1, -]	9.0 [6.4, -]	- [10.1, -]
75%		- [- , -]	- [9.9, -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.312 [0.203, 0.481]			
Stratified HR, 95% CI	0.296 [0.190, 0.461]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	<.0001			
Two-sided Stratified log-rank p-value	<.0001			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

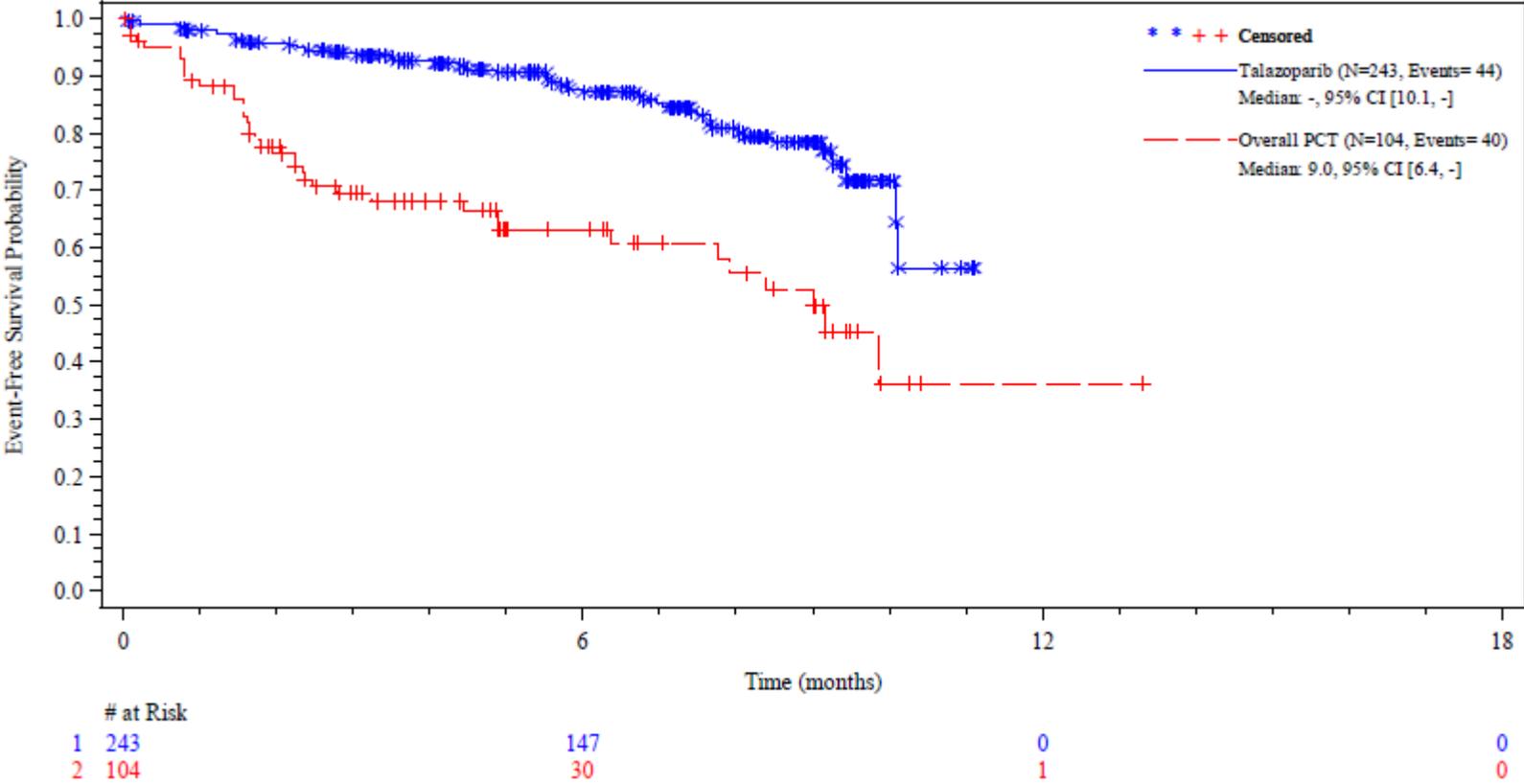
<10 point decrease from baseline up to cycle 14.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a

< 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Figure 1009.2b.5008.14
Talazoparib (PF-06944076) C3441009
EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Permanent Deterioration of Appetite Loss up to Cycle 14 ((MID=10)
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease and no subsequent observations with a <10 point decrease from baseline up to cycle 14.
Note: Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Constipation up to Cycle 14 (MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		54 (22.2%)	25 (24.0%)	79 (22.8%)
Number of patients censored		189 (77.8%)	79 (76.0%)	268 (77.2%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		86.7 [81.3, 90.6]	76.1 [64.0, 84.7]	84.0 [79.2, 87.8]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	25.0 [1.9, 61.5]	34.3 [13.4, 56.7]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		9.1 [7.1, 9.4]	6.1 [3.7, 9.0]	8.1 [7.0, 9.2]
50%		11.1 [9.7, -]	9.5 [9.0, -]	10.6 [9.5, -]
75%		- [11.1, -]	10.6 [10.6, -]	- [11.1, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.611 [0.379, 0.986]			
Stratified HR, 95% CI	0.588 [0.362, 0.956]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0416			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0303			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

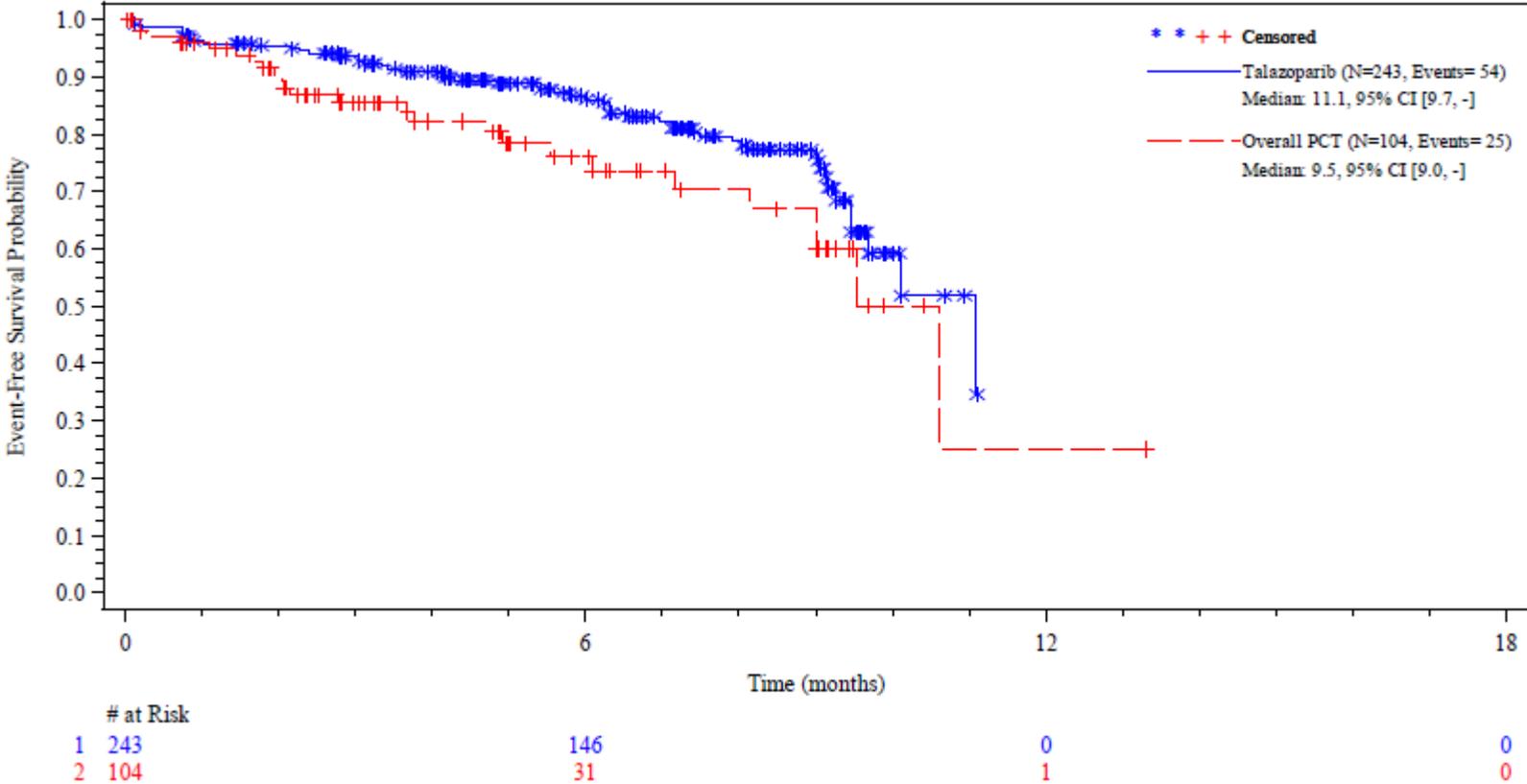
[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

<10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a

< 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Figure 1009.2b.5008.15
Talazoparib (PF-06944076) C3441009
EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Permanent Deterioration of Constipation up to Cycle 14 ((MID=10)
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.
 Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease and no subsequent observations with a <10 point decrease from baseline up to cycle 14.
 Note: Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Diarrhea up to Cycle 14 (MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

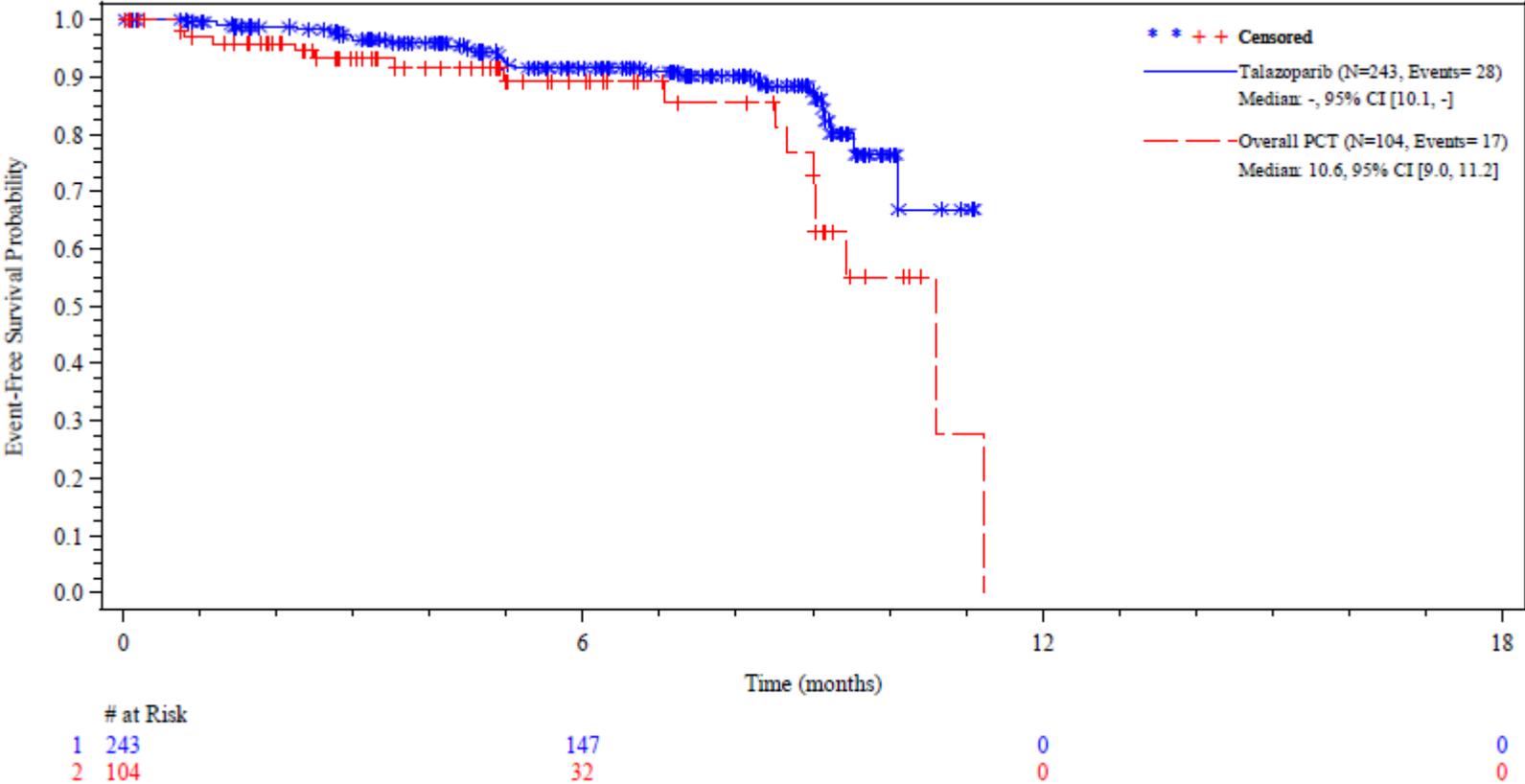
	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		28 (11.5%)	17 (16.3%)	45 (13.0%)
Number of patients censored		215 (88.5%)	87 (83.7%)	302 (87.0%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		91.6 [86.7, 94.7]	89.2 [78.9, 94.7]	90.8 [86.7, 93.7]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		10.1 [9.2, -]	9.0 [7.1, 9.4]	9.4 [9.0, 10.6]
50%		- [10.1, -]	10.6 [9.0, 11.2]	11.2 [10.6, 11.2]
75%		- [- , -]	11.2 [10.6, 11.2]	11.2 [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.482 [0.259, 0.896]			
Stratified HR, 95% CI	0.453 [0.241, 0.853]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0184			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0120			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Figure 1009.2b.5008.16
Talazoparib (PF-06944076) C3441009
EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Permanent Deterioration of Diarrhea up to Cycle 14 ((MID=10)
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.
 Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease and no subsequent observations with a <10 point decrease from baseline up to cycle 14.
 Note: Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Financial Impact up to Cycle 14 (M ID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

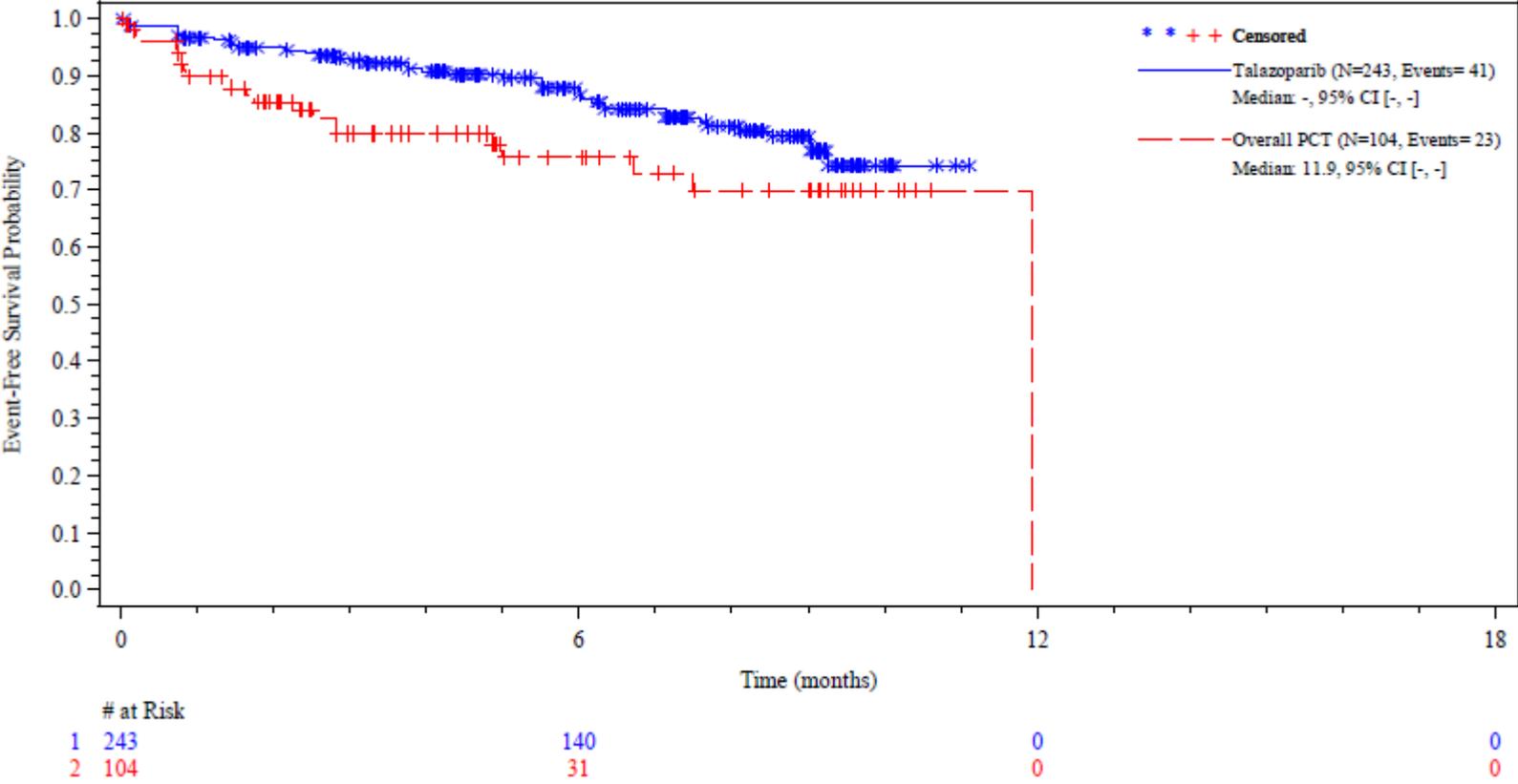
	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		41 (16.9%)	23 (22.1%)	64 (18.4%)
Number of patients censored		202 (83.1%)	81 (77.9%)	283 (81.6%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		87.3 [81.9, 91.1]	75.7 [64.3, 84.0]	84.1 [79.3, 87.8]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		9.3 [7.7, -]	6.7 [2.3, 11.9]	9.0 [6.9, 11.9]
50%		- [- , -]	11.9 [- , -]	11.9 [- , -]
75%		- [- , -]	11.9 [- , -]	11.9 [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.560 [0.332, 0.945]			
Stratified HR, 95% CI	0.535 [0.315, 0.908]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0276			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0185			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Figure 1009.2b.5008.17
Talazoparib (PF-06944076) C3441009
EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Permanent Deterioration of Financial Impact up to Cycle 14 ((MID=10)
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease and no subsequent observations with a <10 point decrease from baseline up to cycle 14.
Note: Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Body Image up to Cycle 14 (MID=10

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		43 (17.7%)	28 (26.9%)	71 (20.5%)
Number of patients censored		200 (82.3%)	76 (73.1%)	276 (79.5%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		87.9 [82.7, 91.6]	72.0 [59.9, 81.1]	83.8 [78.9, 87.6]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		9.4 [8.1, -]	5.0 [2.2, 8.4]	8.4 [7.1, 9.4]
50%		- [- , -]	9.7 [8.4, -]	- [- , -]
75%		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.432 [0.267, 0.700]			
Stratified HR, 95% CI	0.405 [0.247, 0.664]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0005			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0002			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

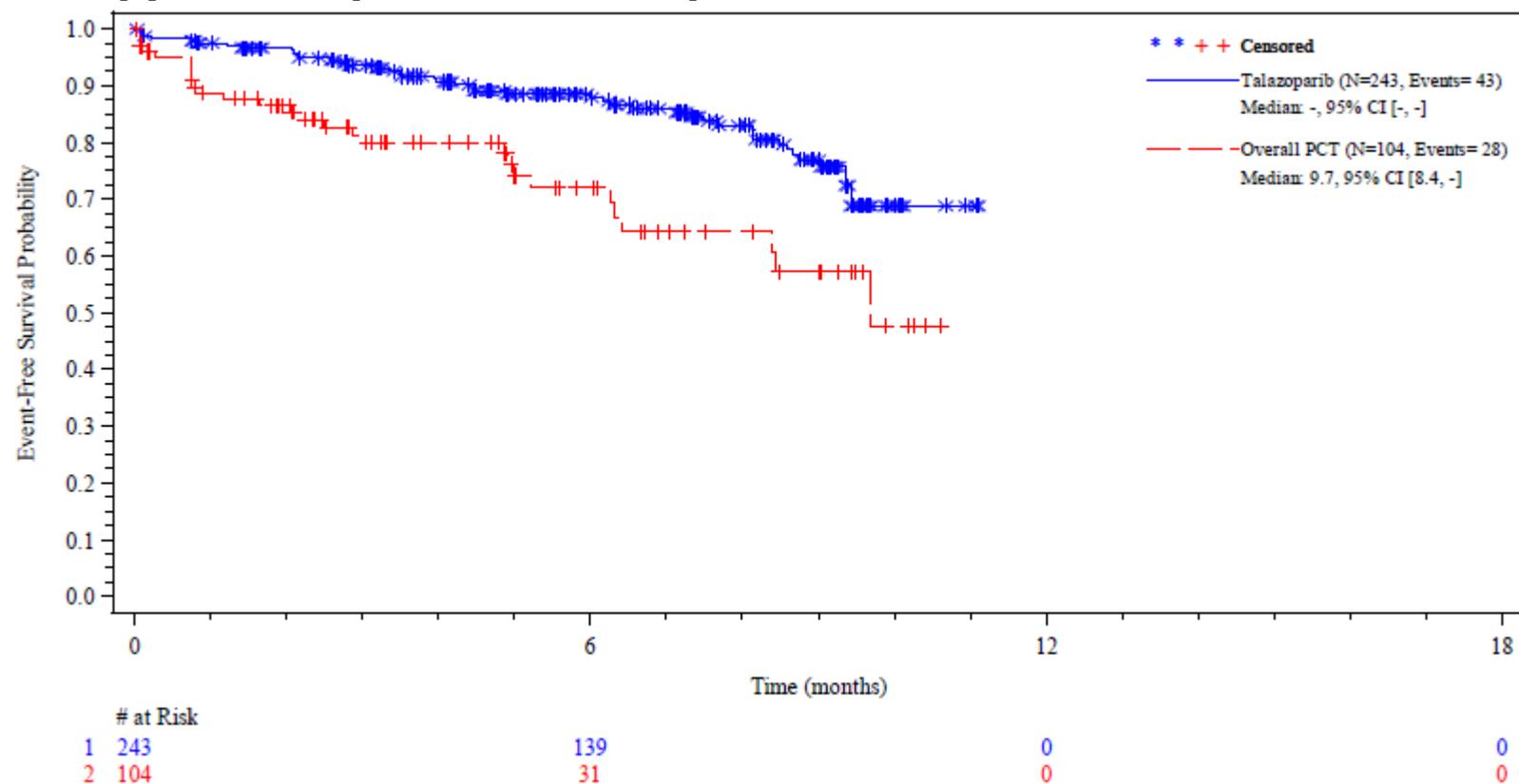
[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Kaplan-Meier Plot of Time to Permanent Deterioration of Body Image up to Cycle 14 ((MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Note: Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Sexual Functioning up to Cycle 14 (MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		40 (16.5%)	14 (13.5%)	54 (15.6%)
Number of patients censored		203 (83.5%)	90 (86.5%)	293 (84.4%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		88.3 [82.9, 92.1]	87.4 [77.5, 93.1]	87.8 [83.2, 91.3]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	72.5 [54.5, 84.3]	62.6 [48.5, 73.9]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		9.2 [8.3, 10.1]	8.5 [6.1, -]	9.2 [8.3, 10.1]
50%		- [10.1, -]	- [- , -]	- [10.1, -]
75%		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.852 [0.461, 1.575]			
Stratified HR, 95% CI	0.847 [0.454, 1.582]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.6090			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.6020			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

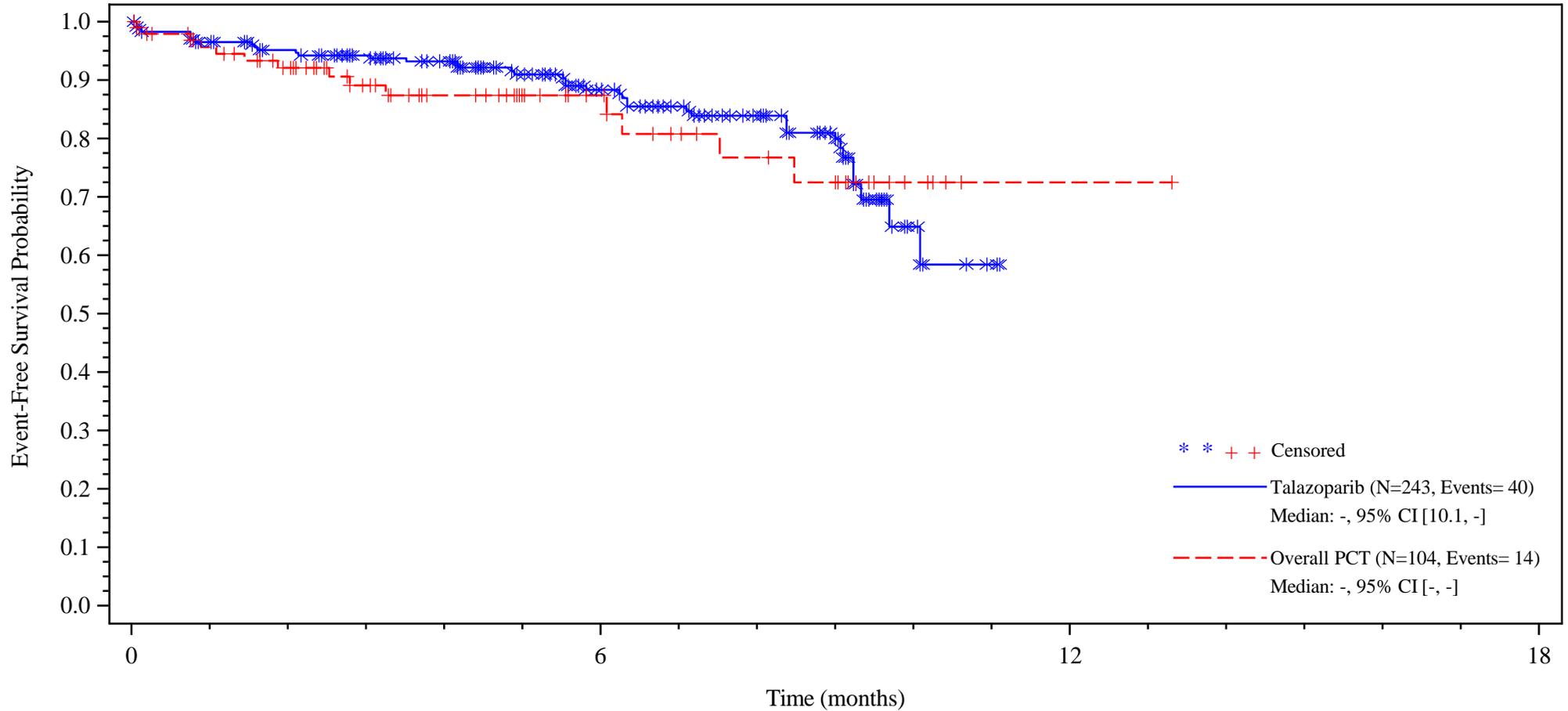
[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Kaplan-Meier Plot of Time to Permanent Deterioration of Sexual Functioning up to Cycle 14 ((MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)



# at Risk				
1	243	127	0	0
2	104	28	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Note: Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Sexual Enjoyment up to Cycle 14 (MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		10 (4.1%)	4 (3.8%)	14 (4.0%)
Number of patients censored		233 (95.9%)	100 (96.2%)	333 (96.0%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		88.2 [78.3, 93.8]	84.2 [56.3, 95.0]	87.5 [78.7, 92.8]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	67.3 [26.0, 89.0]	81.9 [69.2, 89.7]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		- [9.0, -]	8.3 [1.0, -]	- [9.0, -]
50%		- [- , -]	- [8.3, -]	- [- , -]
75%		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.604 [0.188, 1.940]			
Stratified HR, 95% CI	0.636 [0.192, 2.104]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.3920			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.4550			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

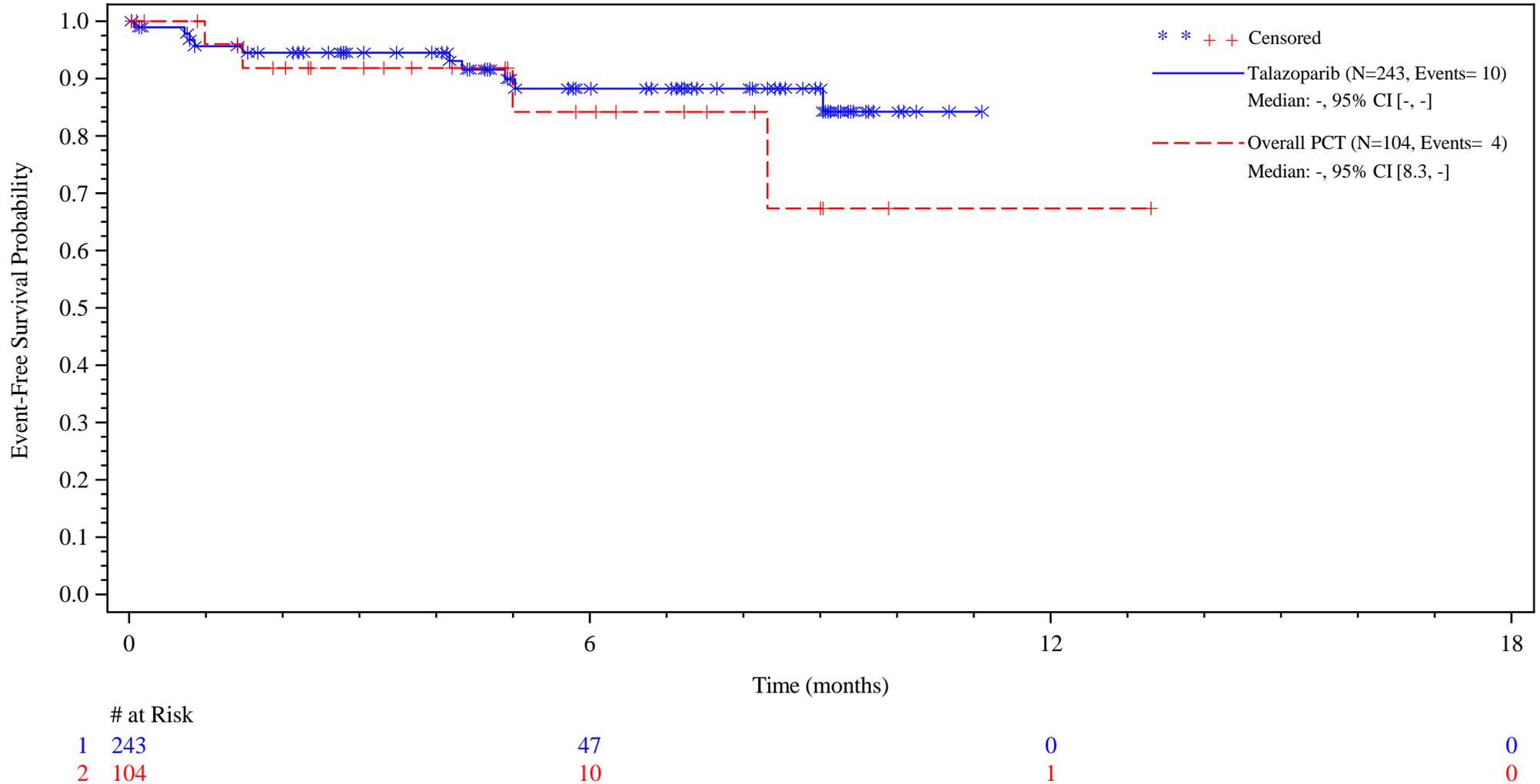
[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Kaplan-Meier Plot of Time to Permanent Deterioration of Sexual Enjoyment up to Cycle 14 ((MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Note: Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Future Perspective up to Cycle 14 (MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		40 (16.5%)	17 (16.3%)	57 (16.4%)
Number of patients censored		203 (83.5%)	87 (83.7%)	290 (83.6%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		89.6 [84.5, 93.0]	83.3 [71.7, 90.4]	88.0 [83.5, 91.3]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	66.5 [49.0, 79.2]	44.1 [10.8, 74.0]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		9.3 [8.1, 11.1]	7.4 [5.0, -]	9.3 [8.1, 11.1]
50%		11.1 [10.0, -]	- [8.4, -]	11.1 [11.1, -]
75%		- [11.1, -]	- [- , -]	- [11.1, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.655 [0.369, 1.162]			
Stratified HR, 95% CI	0.618 [0.345, 1.105]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.1454			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.1015			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

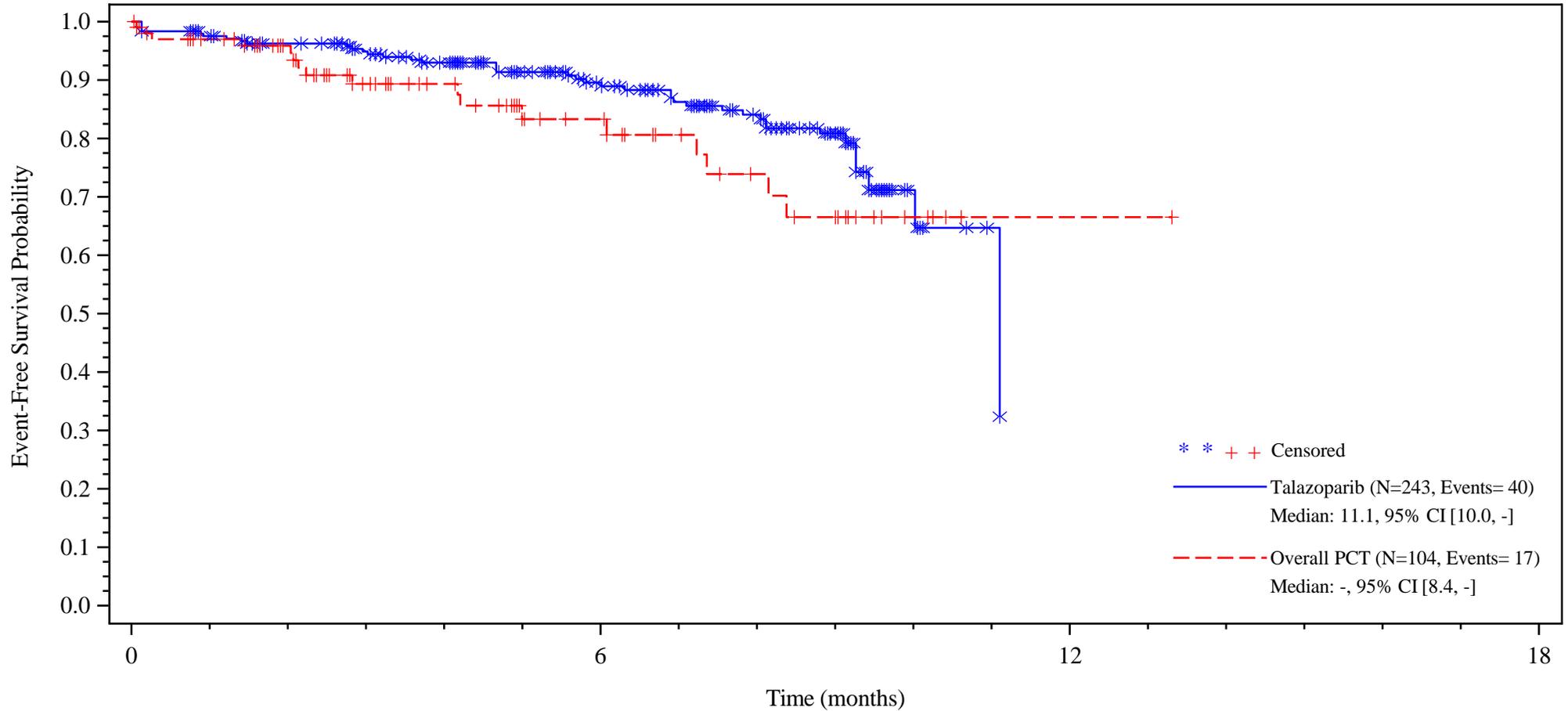
[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Kaplan-Meier Plot of Time to Permanent Deterioration of Future Perspective up to Cycle 14 ((MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)



at Risk

1	243	143	0	0
2	104	32	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Note: Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Side Effects up to Cycle 14 (MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

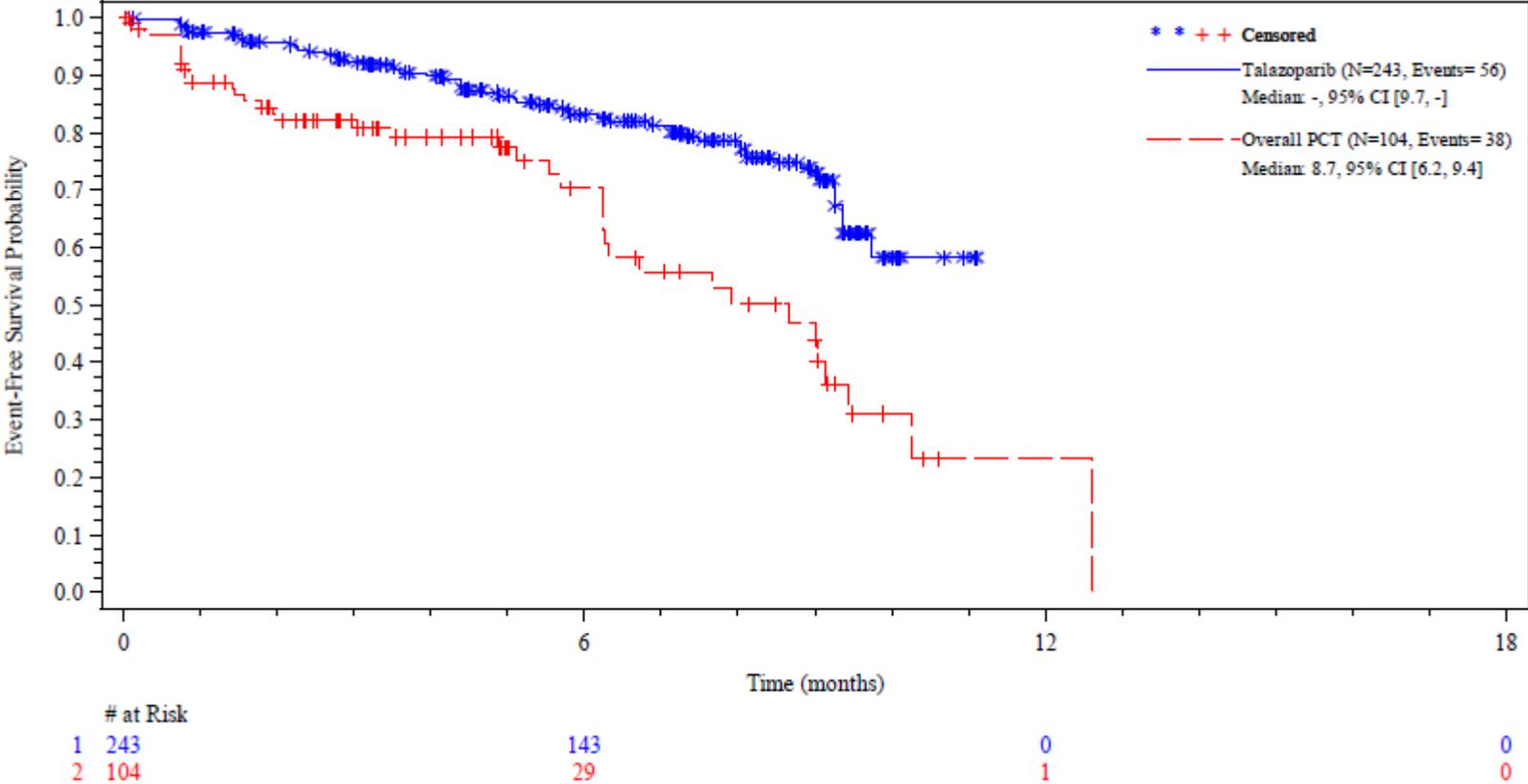
	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		56 (23.0%)	38 (36.5%)	94 (27.1%)
Number of patients censored		187 (77.0%)	66 (63.5%)	253 (72.9%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		83.1 [77.3, 87.6]	70.4 [57.7, 79.9]	79.8 [74.6, 84.0]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	23.3 [8.4, 42.4]	47.1 [33.4, 59.6]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		8.5 [7.0, 9.4]	5.6 [1.9, 6.2]	7.0 [5.8, 8.5]
50%		- [9.7, -]	8.7 [6.2, 9.4]	10.3 [9.4, 12.6]
75%		- [- , -]	10.3 [9.1, 12.6]	12.6 [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.399 [0.262, 0.608]			
Stratified HR, 95% CI	0.363 [0.236, 0.559]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	<.0001			
Two-sided Stratified log-rank p-value	<.0001			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Figure 1009.2b.5008.22
 Talazoparib (PF-06944076) C3441009
 EORTC QLQ-BR23 - Kaplan-Meier Plot of Time to Permanent Deterioration of Side Effects up to Cycle 14 ((MID=10)
 PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.
 Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease and no subsequent observations with a <10 point decrease from baseline up to cycle 14.
 Note: Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Breast Symptoms up to Cycle 14 (M ID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		21 (8.6%)	12 (11.5%)	33 (9.5%)
Number of patients censored		222 (91.4%)	92 (88.5%)	314 (90.5%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		92.6 [88.0, 95.5]	86.3 [75.3, 92.7]	90.9 [86.7, 93.8]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	58.9 [19.1, 84.4]	71.8 [48.8, 85.8]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		- [9.4, -]	10.3 [9.3, -]	10.3 [9.4, -]
50%		- [- , -]	- [10.3, -]	- [10.3, -]
75%		- [- , -]	- [10.3, -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.522 [0.254, 1.070]			
Stratified HR, 95% CI	0.479 [0.231, 0.995]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0709			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0440			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

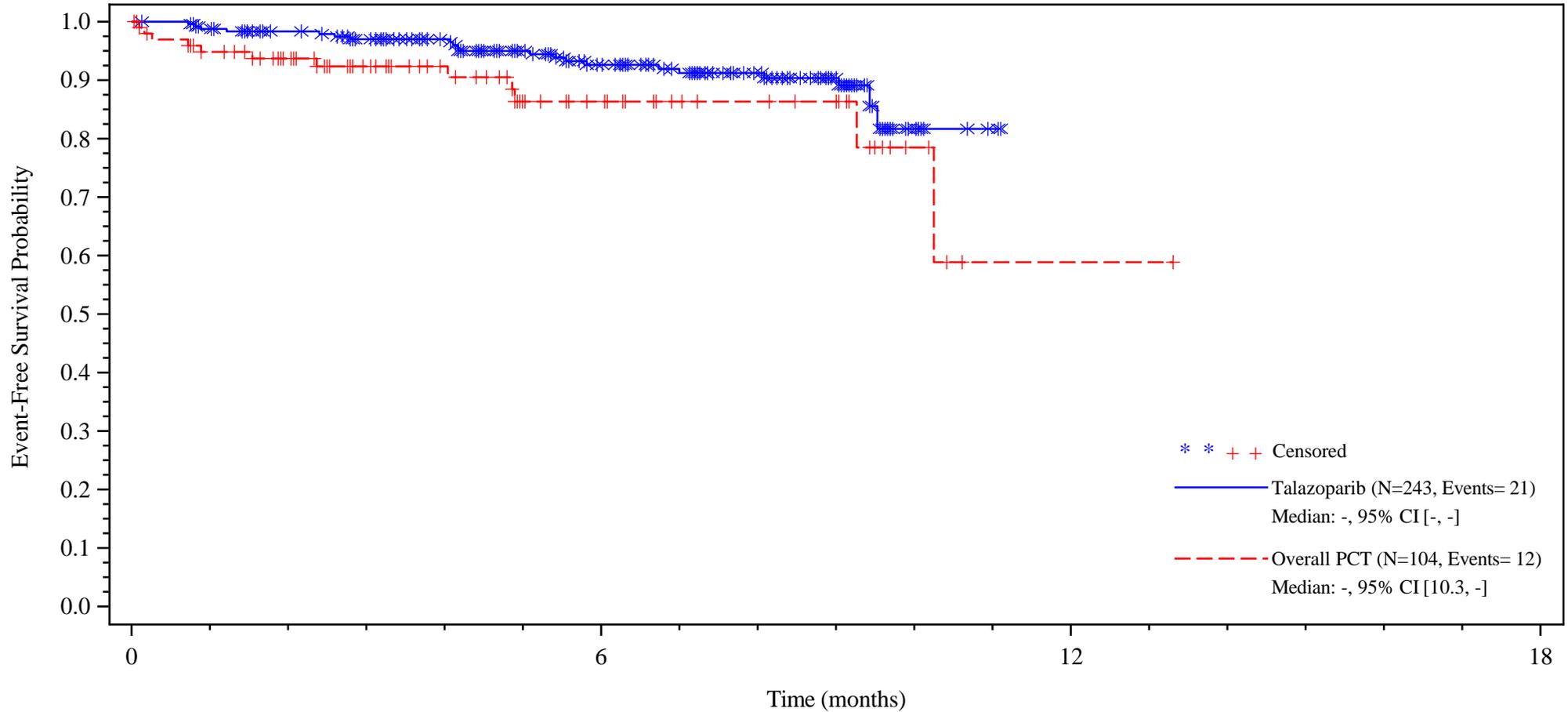
[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Kaplan-Meier Plot of Time to Permanent Deterioration of Breast Symptoms up to Cycle 14 ((MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)



# at Risk				
1	243	146	0	0
2	104	30	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Note: Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Arm Symptoms up to Cycle 14 (MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

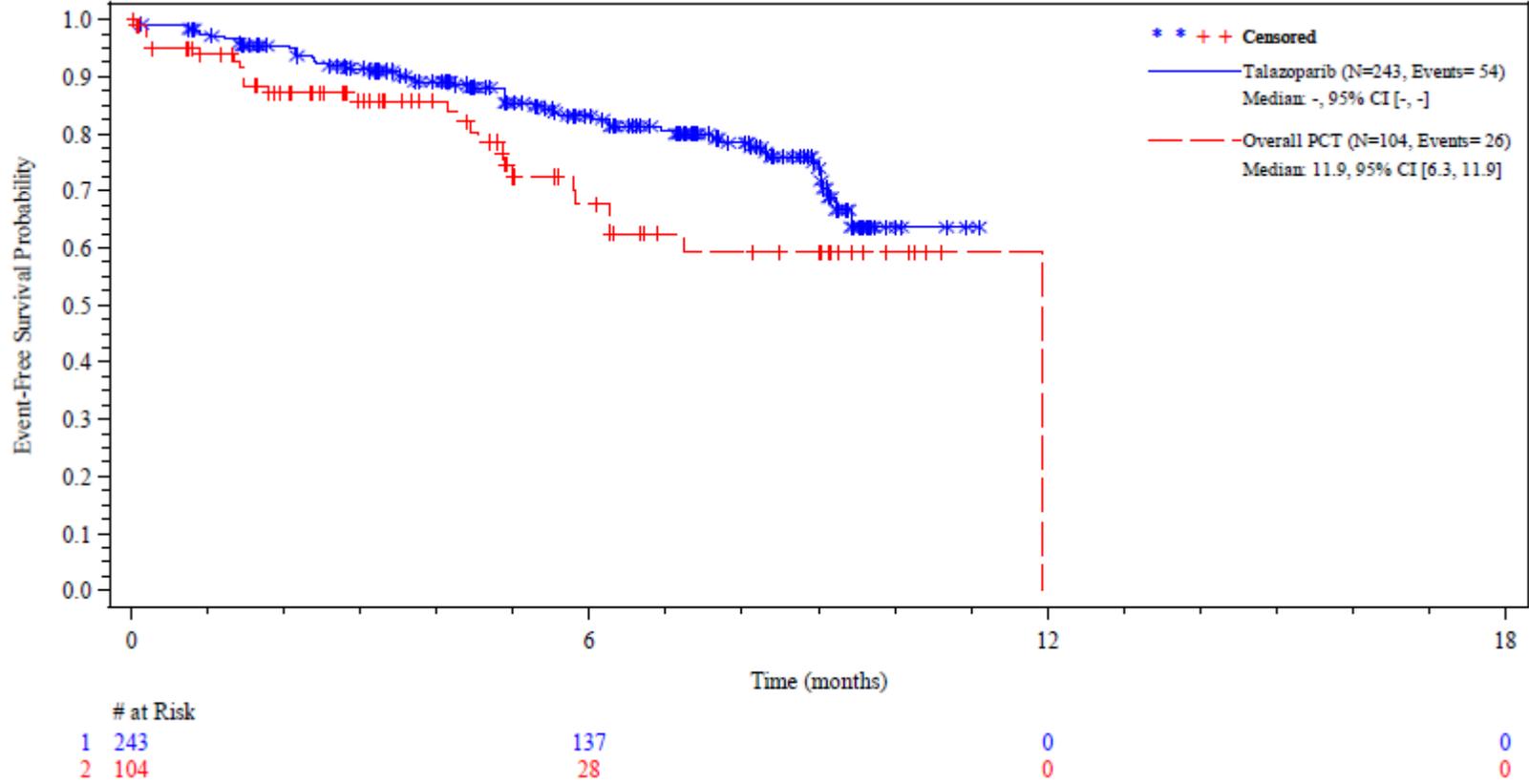
	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		54 (22.2%)	26 (25.0%)	80 (23.1%)
Number of patients censored		189 (77.8%)	78 (75.0%)	267 (76.9%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		83.1 [77.3, 87.6]	67.7 [53.9, 78.1]	79.5 [74.2, 83.9]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		- [- , -]	0.0 [- , -]	0.0 [- , -]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		8.9 [6.9, 9.2]	4.9 [4.1, 6.3]	7.6 [5.8, 9.0]
50%		- [- , -]	11.9 [6.3, 11.9]	11.9 [- , -]
75%		- [- , -]	11.9 [- , -]	11.9 [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.596 [0.369, 0.962]			
Stratified HR, 95% CI	0.554 [0.341, 0.902]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0322			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0160			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Figure 1009.2b.5008.24
Talazoparib (PF-06944076) C3441009
EORTC QLQ-BR23 - Kaplan-Meier Plot of Time to Permanent Deterioration of Arm Symptoms up to Cycle 14 ((MID=10)
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease and no subsequent observations with a <10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Note: Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Upset by Hair Loss up to Cycle 14 (MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		8 (3.3%)	5 (4.8%)	13 (3.7%)
Number of patients censored		235 (96.7%)	99 (95.2%)	334 (96.3%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		81.8 [59.3, 92.6]	64.3 [26.3, 86.4]	77.0 [58.8, 88.0]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		0.0 [- , -]	- [- , -]	0.0 [- , -]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		0.0 [- , -]	- [- , -]	0.0 [- , -]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		0.0 [- , -]	- [- , -]	0.0 [- , -]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		0.0 [- , -]	- [- , -]	0.0 [- , -]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		7.1 [3.4, 9.7]	4.5 [0.1, -]	6.9 [3.4, 9.7]
50%		9.7 [7.1, 9.7]	- [4.5, -]	9.7 [7.1, 9.7]
75%		9.7 [- , -]	- [- , -]	9.7 [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.444 [0.137, 1.438]			
Stratified HR, 95% CI	0.420 [0.116, 1.519]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.1650			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.1748			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

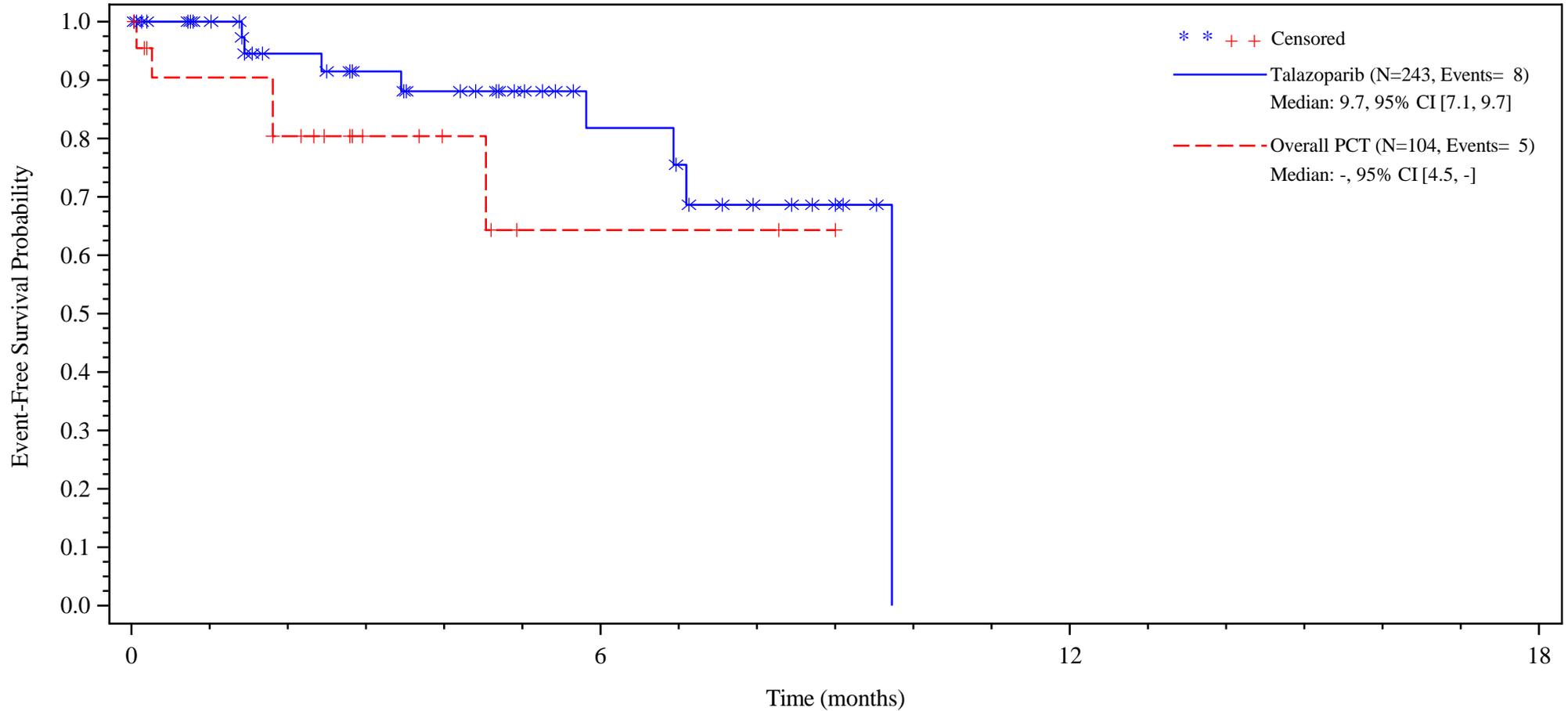
[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Kaplan-Meier Plot of Time to Permanent Deterioration of Upset by Hair Loss up to Cycle 14 ((MID=10)

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)



# at Risk				
1	243	13	0	0
2	104	2	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease and no subsequent observations with a <10 point decrease from baseline up to cycle 14.

Note: Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

3. **„Protokollversion“ als zusätzlicher Stratifizierungsfaktor**

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

Summary of Overall Survival with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

ITT Subpopulation (ITT Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=266)	Overall PCT (N=130)	Total (N=396)
Number of patients at risk		266 (100.0%)	130 (100.0%)	396 (100.0%)
Number of patients with events		199 (74.8%)	97 (74.6%)	296 (74.7%)
Type of event				
Progressive Disease		184 (69.2%)	91 (70.0%)	275 (69.4%)
Other		15 (5.6%)	6 (4.6%)	21 (5.3%)
Number of patients censored		67 (25.2%)	33 (25.4%)	100 (25.3%)
Reason for censorship				
Alive		53 (19.9%)	19 (14.6%)	72 (18.2%)
Lost to follow-up		6 (2.3%)	4 (3.1%)	10 (2.5%)
Withdrawal Consent		8 (3.0%)	10 (7.7%)	18 (4.5%)
Parp treatment				
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		72.5 [66.7, 77.5]	73.2 [64.2, 80.2]	72.7 [68.0, 76.9]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		53.9 [47.6, 59.8]	57.0 [47.6, 65.3]	54.9 [49.7, 59.8]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		41.9 [35.8, 47.9]	40.0 [31.1, 48.6]	41.3 [36.3, 46.2]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		32.7 [27.0, 38.5]	29.5 [21.5, 37.9]	31.6 [26.9, 36.4]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		10.9 [9.7, 12.8]	11.1 [8.2, 15.0]	10.9 [9.7, 12.8]
50%		19.6 [16.7, 22.7]	19.8 [17.6, 22.4]	19.8 [17.9, 22.2]
75%		38.8 [30.6, 50.1]	32.4 [28.0, 38.6]	36.4 [30.7, 40.5]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.886 [0.694, 1.131]			
Stratified HR, 95% CI	0.870 [0.676, 1.119]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.3298			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.2779			

Abbreviations: CI=confidence interval; CNS=central nervous system; HR=hazard ratio; ITT=intent-to-treat; N=number of patients; PARP=poly ADP-ribose polymerase; PCT=physician's choice therapies; TNBC=triple-negative breast cancer.

Note: The stratification factors are number of prior cytotoxic chemotherapy regimens (0 vs. 1, 2 or 3), TNBC status (yes vs. no), history of CNS metastases (yes vs. no) and patients randomized to protocol amendment 1 (prior vs. post).

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method.

[b] Calculated based on Greenwood Methods.

[c] Based on the Brookmeyer-Crowley Method.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

Summary and Results of Severe TEAEs (CTCAE Grade \geq 3) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
Safety Subpopulation (Safety Population without Gemcitabine patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=265)	Overall PCT (N=114)	Total (N=379)
Number of patients at risk		265 (100.0%)	114 (100.0%)	379 (100.0%)
Number of patients with events		183 (69.1%)	72 (63.2%)	255 (67.3%)
Number of patients censored		82 (30.9%)	42 (36.8%)	124 (32.7%)
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		25.7 [19.7, 32.1]	21.9 [10.6, 35.7]	24.5 [19.3, 30.1]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		21.0 [15.1, 27.7]	21.9 [10.6, 35.7]	20.5 [15.2, 26.3]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		18.0 [11.9, 25.1]	- [- , -]	17.6 [11.9, 24.1]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		18.0 [11.9, 25.1]	- [- , -]	17.6 [11.9, 24.1]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		1.6 [1.1, 2.0]	0.7 [0.5, 1.0]	1.1 [0.9, 1.4]
50%		3.5 [2.8, 4.0]	2.0 [1.3, 3.5]	3.0 [2.6, 3.7]
75%		12.1 [9.1, 30.7]	11.8 [5.5, -]	11.9 [8.5, 22.6]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.748 [0.567, 0.987]			
Stratified HR, 95% CI	0.714 [0.534, 0.955]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0398			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0228			
Odds Ratio [d]				
Unstratified OR, 95% CI	1.302 [0.821, 2.065]			
Stratified OR, 95% CI	1.367 [0.844, 2.214]			
Relative Risk [d]				
Unstratified RR, 95% CI	1.093 [0.930, 1.285]			
Stratified RR, 95% CI	0.984 [0.839, 1.155]			
Absolute Risk Reduction [e]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.059 [-0.046, 0.164]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.057 [-0.050, 0.164]			
Test on Differences [f]				
Unstratified p-value	0.2617			
Stratified p-value	0.2863			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction; CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CNS=central nervous system; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; breast cancer.

Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE + 1 day. Censoring date is defined as min(date of last dose of study treatment + 30 days, death date, start of a new anticancer therapy, Cutoff Date).

Note: The stratification factors are number of prior cytotoxic chemotherapy regimens (0 vs. 1, 2 or 3), TNBC status (yes vs. no), history of CNS metastases (yes vs. no) and patients randomized to protocol amendment 1 (prior vs. post).

[a] Estimated from Kaplan-Meier Method. [b] Based on Greenwood Methods. [c] Based on Brookmeyer-Crowley Method. [d] Estimated by logit method with zero cell correction.

[e] ARR = absolute risk of Talazoparib - absolute risk of Overall PCT. [f] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

Summary and Results of Severe TEAEs (CTCAE Grade \geq 3) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

Safety Subpopulation (Safety Population without Gemcitabin patients)

HR=hazard ratio; N=number of patients; OR=odds ratio; PCT=physician's choice treatment; RR=relative risk; TE(S)AE=treatment-emergent (serious) adverse event; TNBC=triple-negative

breast cancer.

Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE + 1 day. Censoring date is defined as min(date of last dose of study treatment + 30 days, death date, start of a new anticancer therapy, Cutoff Date).

Note: The stratification factors are number of prior cytotoxic chemotherapy regimens (0 vs. 1, 2 or 3), TNBC status (yes vs. no), history of CNS metastases (yes vs. no) and patients randomized to protocol amendment 1 (prior vs. post).

[a] Estimated from Kaplan-Meier Method. [b] Based on Greenwood Methods. [c] Based on Brookmeyer-Crowley Method. [d] Estimated by logit method with zero cell correction.

[e] ARR = absolute risk of Talazoparib - absolute risk of Overall PCT. [f] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

Summary and Results of Severe TEAEs (CTCAE Grade >=3) - Anaemia (PT with incidence >= 5%) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
Safety Subpopulation (Safety Population without Gemcitabine patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=265)	Overall PCT (N=114)	Total (N=379)
Number of patients at risk		265 (100.0%)	114 (100.0%)	379 (100.0%)
Number of patients with events		103 (38.9%)	5 (4.4%)	108 (28.5%)
Number of patients censored		162 (61.1%)	109 (95.6%)	271 (71.5%)
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		57.2 [50.0, 63.8]	90.5 [76.7, 96.3]	64.8 [58.4, 70.5]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		50.5 [41.9, 58.5]	90.5 [76.7, 96.3]	58.1 [49.8, 65.5]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		48.9 [40.0, 57.2]	90.5 [76.7, 96.3]	56.4 [47.7, 64.2]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		46.0 [36.0, 55.4]	90.5 [76.7, 96.3]	53.3 [43.0, 62.5]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		3.0 [2.7, 3.8]	- [- , -]	4.0 [3.0, 6.0]
50%		18.1 [11.6, -]	- [- , -]	31.6 [17.8, -]
75%		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	7.447 [3.030, 18.301]			
Stratified HR, 95% CI	7.076 [2.865, 17.478]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	<.0001			
Two-sided Stratified log-rank p-value	<.0001			
Odds Ratio [d]				
Unstratified OR, 95% CI	13.860 [5.470, 35.123]			
Stratified OR, 95% CI	6.631 [3.263, 13.476]			
Relative Risk [d]				
Unstratified RR, 95% CI	8.862 [3.712, 21.159]			
Stratified RR, 95% CI	4.123 [2.246, 7.567]			
Absolute Risk Reduction [e]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.345 [0.275, 0.415]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.337 [0.265, 0.408]			
Test on Differences [f]				
Unstratified p-value	<.0001			
Stratified p-value	<.0001			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction; CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CNS=central nervous system; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; HR=hazard ratio; N=number of patients; OR=odds ratio; PCT=physician's choice treatment; PT=preferred term; RR=relative risk; TE(S)AE=treatment-emergent (serious) adverse event; TNBC=triple-negative breast cancer.

Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE + 1 day. Censoring date is defined as min(date of last dose of study treatment + 30 days, death date, start of a new anticancer therapy, Cutoff Date).

Note: The stratification factors are number of prior cytotoxic chemotherapy regimens (0 vs. 1, 2 or 3), TNBC status (yes vs. no), history of CNS metastases (yes vs. no) and patients randomized to protocol amendment 1 (prior vs. post).

[a] Estimated from Kaplan-Meier Method. [b] Based on Greenwood Methods. [c] Based on Brookmeyer-Crowley Method. [d] Estimated by logit method with zero cell correction.

[e] ARR = absolute risk of Talazoparib - absolute risk of Overall PCT. [f] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

Summary and Results of Severe TEAEs (CTCAE Grade >=3) - Diarrhoea (PT with incidence >= 5%) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
Safety Subpopulation (Safety Population without Gemcitabine patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=265)	Overall PCT (N=114)	Total (N=379)
Number of patients at risk		265 (100.0%)	114 (100.0%)	379 (100.0%)
Number of patients with events		2 (0.8%)	6 (5.3%)	8 (2.1%)
Number of patients censored		263 (99.2%)	108 (94.7%)	371 (97.9%)
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		98.5 [93.1, 99.7]	82.0 [46.4, 95.0]	96.0 [91.0, 98.3]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		98.5 [93.1, 99.7]	82.0 [46.4, 95.0]	96.0 [91.0, 98.3]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		98.5 [93.1, 99.7]	82.0 [46.4, 95.0]	96.0 [91.0, 98.3]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		98.5 [93.1, 99.7]	82.0 [46.4, 95.0]	96.0 [91.0, 98.3]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		- [- , -]	- [11.8, -]	- [- , -]
50%		- [- , -]	- [11.8, -]	- [- , -]
75%		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.082 [0.016, 0.425]			
Stratified HR, 95% CI	0.141 [0.027, 0.748]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0002			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0081			
Odds Ratio [d]				
Unstratified OR, 95% CI	0.137 [0.027, 0.689]			
Stratified OR, 95% CI	0.245 [0.065, 0.922]			
Relative Risk [d]				
Unstratified RR, 95% CI	0.143 [0.029, 0.700]			
Stratified RR, 95% CI	0.271 [0.080, 0.922]			
Absolute Risk Reduction [e]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.045 [-0.087, -0.003]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.037 [-0.077, 0.003]			
Test on Differences [f]				
Unstratified p-value	0.0107			
Stratified p-value	0.0181			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction; CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CNS=central nervous system; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; HR=hazard ratio; N=number of patients; OR=odds ratio; PCT=physician's choice treatment; PT=preferred term; RR=relative risk; TE(S)AE=treatment-emergent (serious) adverse event; TNBC=triple-negative breast cancer.

Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE + 1 day. Censoring date is defined as min(date of last dose of study treatment + 30 days, death date, start of a new anticancer therapy, Cutoff Date).

Note: The stratification factors are number of prior cytotoxic chemotherapy regimens (0 vs. 1, 2 or 3), TNBC status (yes vs. no), history of CNS metastases (yes vs. no) and patients randomized to protocol amendment 1 (prior vs. post).

[a] Estimated from Kaplan-Meier Method. [b] Based on Greenwood Methods. [c] Based on Brookmeyer-Crowley Method. [d] Estimated by logit method with zero cell correction.

[e] ARR = absolute risk of Talazoparib - absolute risk of Overall PCT. [f] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

Summary and Results of TEAEs - Palmar-Plantar Erythrodysesthesia Syndrome (PT with incidence \geq 10%) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
Safety Subpopulation (Safety Population without Gemcitabine patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=265)	Overall PCT (N=114)	Total (N=379)
Number of patients at risk		265 (100.0%)	114 (100.0%)	379 (100.0%)
Number of patients with events		4 (1.5%)	28 (24.6%)	32 (8.4%)
Number of patients censored		261 (98.5%)	86 (75.4%)	347 (91.6%)
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		98.1 [94.7, 99.3]	72.0 [61.8, 80.0]	90.8 [87.1, 93.5]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		98.1 [94.7, 99.3]	72.0 [61.8, 80.0]	90.8 [87.1, 93.5]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		98.1 [94.7, 99.3]	- [- , -]	90.8 [87.1, 93.5]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		98.1 [94.7, 99.3]	- [- , -]	90.8 [87.1, 93.5]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		- [- , -]	2.5 [1.4, -]	- [- , -]
50%		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
75%		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.046 [0.016, 0.133]			
Stratified HR, 95% CI	0.054 [0.019, 0.154]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	<.0001			
Two-sided Stratified log-rank p-value	<.0001			
Odds Ratio [d]				
Unstratified OR, 95% CI	0.047 [0.016, 0.138]			
Stratified OR, 95% CI	0.095 [0.041, 0.222]			
Relative Risk [d]				
Unstratified RR, 95% CI	0.061 [0.022, 0.171]			
Stratified RR, 95% CI	0.133 [0.062, 0.284]			
Absolute Risk Reduction [e]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.231 [-0.311, -0.150]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.220 [-0.300, -0.140]			
Test on Differences [f]				
Unstratified p-value	<.0001			
Stratified p-value	<.0001			

OR=odds ratio; PCT=physician's choice treatment; PT=preferred term; RR=relative risk; TE(S)AE=treatment-emergent (serious) adverse event; TNBC=triple-negative breast cancer.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE + 1 day. Censoring date is defined as min(date of last dose of study treatment + 30 days, death date, start of a new anticancer therapy, Cutoff Date).

Note: The stratification factors are number of prior cytotoxic chemotherapy regimens (0 vs. 1, 2 or 3), TNBC status (yes vs. no), history of CNS metastases (yes vs. no) and patients randomized to protocol amendment 1 (prior vs. post).

[a] Estimated from Kaplan-Meier Method. [b] Based on Greenwood Methods. [c] Based on Brookmeyer-Crowley Method. [d] Estimated by logit method with zero cell correction.

[e] ARR = absolute risk of Talazoparib - absolute risk of Overall PCT. [f] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

Summary and Results of TEAEs - Palmar-Plantar Erythrodysesthesia Syndrome (PT with incidence $\geq 10\%$) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
Safety Subpopulation (Safety Population without Gemcitabine patients)

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction; CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CNS=central nervous system; HR=hazard ratio; N=number of patients;

OR=odds ratio; PCT=physician's choice treatment; PT=preferred term; RR=relative risk; TE(S)AE=treatment-emergent (serious) adverse event; TNBC=triple-negative breast cancer.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE + 1 day. Censoring date is defined as min(date of last dose of study treatment + 30 days, death date, start of a new anticancer therapy, Cutoff Date).

Note: The stratification factors are number of prior cytotoxic chemotherapy regimens (0 vs. 1, 2 or 3), TNBC status (yes vs. no), history of CNS metastases (yes vs. no) and patients randomized to protocol amendment 1 (prior vs. post).

[a] Estimated from Kaplan-Meier Method. [b] Based on Greenwood Methods. [c] Based on Brookmeyer-Crowley Method. [d] Estimated by logit method with zero cell correction.

[e] ARR = absolute risk of Talazoparib - absolute risk of Overall PCT. [f] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

Summary and Results of Severe TEAEs (CTCAE Grade >=3) - Neutropenia (PT with incidence >= 5%) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
Safety Subpopulation (Safety Population without Gemcitabine patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=265)	Overall PCT (N=114)	Total (N=379)
Number of patients at risk		265 (100.0%)	114 (100.0%)	379 (100.0%)
Number of patients with events		50 (18.9%)	26 (22.8%)	76 (20.1%)
Number of patients censored		215 (81.1%)	88 (77.2%)	303 (79.9%)
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		79.9 [73.5, 84.9]	73.0 [61.9, 81.3]	77.6 [72.1, 82.2]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		74.8 [66.0, 81.6]	73.0 [61.9, 81.3]	73.0 [65.4, 79.3]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		72.3 [62.2, 80.1]	73.0 [61.9, 81.3]	70.7 [61.7, 77.9]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		72.3 [62.2, 80.1]	73.0 [61.9, 81.3]	70.7 [61.7, 77.9]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		18.0 [9.5, -]	5.5 [1.4, -]	16.3 [9.1, -]
50%		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
75%		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.604 [0.373, 0.978]			
Stratified HR, 95% CI	0.585 [0.358, 0.956]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0384			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0305			
Odds Ratio [d]				
Unstratified OR, 95% CI	0.787 [0.461, 1.344]			
Stratified OR, 95% CI	0.699 [0.398, 1.225]			
Relative Risk [d]				
Unstratified RR, 95% CI	0.827 [0.544, 1.259]			
Stratified RR, 95% CI	0.753 [0.486, 1.165]			
Absolute Risk Reduction [e]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.039 [-0.130, 0.051]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.046 [-0.137, 0.046]			
Test on Differences [f]				
Unstratified p-value	0.3798			
Stratified p-value	0.3109			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction; CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CNS=central nervous system; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; HR=hazard ratio; N=number of patients; OR=odds ratio; PCT=physician's choice treatment; PT=preferred term; RR=relative risk; TE(S)AE=treatment-emergent (serious) adverse event; TNBC=triple-negative breast cancer.

Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE + 1 day. Censoring date is defined as min(date of last dose of study treatment + 30 days, death date, start of a new anticancer therapy, Cutoff Date).

Note: The stratification factors are number of prior cytotoxic chemotherapy regimens (0 vs. 1, 2 or 3), TNBC status (yes vs. no), history of CNS metastases (yes vs. no) and patients randomized to protocol amendment 1 (prior vs. post).

[a] Estimated from Kaplan-Meier Method. [b] Based on Greenwood Methods. [c] Based on Brookmeyer-Crowley Method. [d] Estimated by logit method with zero cell correction.

[e] ARR = absolute risk of Talazoparib - absolute risk of Overall PCT. [f] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

Summary and Results of Severe TEAEs (CTCAE Grade >=3) - Skin and Subcutaneous Tissue Disorders (SOC with incidence >= 5%) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

Safety Subpopulation (Safety Population without Gemcitabine patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=265)	Overall PCT (N=114)	Total (N=379)
Number of patients at risk		265 (100.0%)	114 (100.0%)	379 (100.0%)
Number of patients with events		2 (0.8%)	8 (7.0%)	10 (2.6%)
Number of patients censored		263 (99.2%)	106 (93.0%)	369 (97.4%)
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		99.3 [94.9, 99.9]	92.9 [85.5, 96.6]	97.4 [94.7, 98.8]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		99.3 [94.9, 99.9]	69.7 [17.5, 92.8]	95.7 [89.9, 98.2]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		96.6 [84.6, 99.3]	- [- , -]	93.2 [83.7, 97.3]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		96.6 [84.6, 99.3]	- [- , -]	93.2 [83.7, 97.3]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		- [- , -]	16.5 [16.5, -]	- [- , -]
50%		- [- , -]	- [16.5, -]	- [- , -]
75%		- [- , -]	- [16.5, -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.032 [0.004, 0.270]			
Stratified HR, 95% CI	0.057 [0.007, 0.456]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	<.0001			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0002			
Odds Ratio [d]				
Unstratified OR, 95% CI	0.101 [0.021, 0.482]			
Stratified OR, 95% CI	0.190 [0.059, 0.615]			
Relative Risk [d]				
Unstratified RR, 95% CI	0.108 [0.023, 0.499]			
Stratified RR, 95% CI	0.214 [0.071, 0.647]			
Absolute Risk Reduction [e]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.063 [-0.111, -0.015]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.062 [-0.110, -0.014]			
Test on Differences [f]				
Unstratified p-value	0.0014			
Stratified p-value	0.0009			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction; CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CNS=central nervous system; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; HR=hazard ratio; N=number of patients; OR=odds ratio; PCT=physician's choice treatment; PT=preferred term; RR=relative risk; TE(S)AE=treatment-emergent (serious) adverse event; TNBC=triple-negative breast cancer.

Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE + 1 day. Censoring date is defined as min(date of last dose of study treatment + 30 days, death date, start of a new anticancer therapy, Cutoff Date).

Note: The stratification factors are number of prior cytotoxic chemotherapy regimens (0 vs. 1, 2 or 3), TNBC status (yes vs. no), history of CNS metastases (yes vs. no) and patients randomized to protocol amendment 1 (prior vs. post).

[a] Estimated from Kaplan-Meier Method. [b] Based on Greenwood Methods. [c] Based on Brookmeyer-Crowley Method. [d] Estimated by logit method with zero cell correction.

[e] ARR = absolute risk of Talazoparib - absolute risk of Overall PCT. [f] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

Summary and Results of Severe TEAEs (CTCAE Grade >=3) - Thrombocytopenia (PT with incidence >= 5%) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
Safety Subpopulation (Safety Population without Gemcitabine patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=265)	Overall PCT (N=114)	Total (N=379)
Number of patients at risk		265 (100.0%)	114 (100.0%)	379 (100.0%)
Number of patients with events		22 (8.3%)	1 (0.9%)	23 (6.1%)
Number of patients censored		243 (91.7%)	113 (99.1%)	356 (93.9%)
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		90.4 [85.6, 93.7]	97.1 [80.9, 99.6]	92.3 [88.3, 94.9]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		90.4 [85.6, 93.7]	97.1 [80.9, 99.6]	92.3 [88.3, 94.9]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		90.4 [85.6, 93.7]	97.1 [80.9, 99.6]	92.3 [88.3, 94.9]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		90.4 [85.6, 93.7]	97.1 [80.9, 99.6]	92.3 [88.3, 94.9]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
50%		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
75%		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	8.083 [1.087, 60.116]			
Stratified HR, 95% CI	8.124 [1.088, 60.649]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0151			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0151			
Odds Ratio [d]				
Unstratified OR, 95% CI	10.230 [1.362, 76.843]			
Stratified OR, 95% CI	2.523 [0.925, 6.882]			
Relative Risk [d]				
Unstratified RR, 95% CI	9.464 [1.291, 69.371]			
Stratified RR, 95% CI	2.289 [0.909, 5.764]			
Absolute Risk Reduction [e]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.074 [0.037, 0.112]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.076 [0.038, 0.114]			
Test on Differences [f]				
Unstratified p-value	0.0039			
Stratified p-value	0.0048			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction; CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CNS=central nervous system; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; HR=hazard ratio; N=number of patients; OR=odds ratio; PCT=physician's choice treatment; PT=preferred term; RR=relative risk; TE(S)AE=treatment-emergent (serious) adverse event; TNBC=triple-negative breast cancer.

Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE + 1 day. Censoring date is defined as min(date of last dose of study treatment + 30 days, death date, start of a new anticancer therapy, Cutoff Date).

Note: The stratification factors are number of prior cytotoxic chemotherapy regimens (0 vs. 1, 2 or 3), TNBC status (yes vs. no), history of CNS metastases (yes vs. no) and patients randomized to protocol amendment 1 (prior vs. post).

[a] Estimated from Kaplan-Meier Method. [b] Based on Greenwood Methods. [c] Based on Brookmeyer-Crowley Method. [d] Estimated by logit method with zero cell correction.

[e] ARR = absolute risk of Talazoparib - absolute risk of Overall PCT. [f] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

Summary and Results of TEAEs - Eye Disorders (SOC with incidence >=10%) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
Safety Subpopulation (Safety Population without Gemcitabine patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=265)	Overall PCT (N=114)	Total (N=379)
Number of patients at risk		265 (100.0%)	114 (100.0%)	379 (100.0%)
Number of patients with events		35 (13.2%)	21 (18.4%)	56 (14.8%)
Number of patients censored		230 (86.8%)	93 (81.6%)	323 (85.2%)
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		83.9 [76.8, 88.9]	71.9 [56.3, 82.8]	80.7 [74.4, 85.7]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		82.1 [74.0, 87.8]	71.9 [56.3, 82.8]	79.1 [71.9, 84.7]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		77.1 [66.2, 84.9]	- [- , -]	72.3 [61.6, 80.4]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		68.5 [54.3, 79.1]	- [- , -]	64.2 [50.8, 74.8]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		24.4 [16.0, -]	7.8 [3.1, -]	21.2 [11.1, 26.2]
50%		- [- , -]	20.0 [20.0, -]	- [- , -]
75%		- [- , -]	- [20.0, -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.374 [0.211, 0.664]			
Stratified HR, 95% CI	0.429 [0.237, 0.776]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0005			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0040			
Odds Ratio [d]				
Unstratified OR, 95% CI	0.674 [0.373, 1.218]			
Stratified OR, 95% CI	0.693 [0.372, 1.293]			
Relative Risk [d]				
Unstratified RR, 95% CI	0.717 [0.437, 1.176]			
Stratified RR, 95% CI	0.675 [0.407, 1.119]			
Absolute Risk Reduction [e]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.052 [-0.134, 0.030]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.041 [-0.124, 0.042]			
Test on Differences [f]				
Unstratified p-value	0.1896			
Stratified p-value	0.3046			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction; CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CNS=central nervous system; HR=hazard ratio; N=number of patients; OR=odds ratio; PCT=physician's choice treatment; PT=preferred term; RR=relative risk; TE(S)AE=treatment-emergent (serious) adverse event; TNBC=triple-negative breast cancer. Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE + 1 day. Censoring date is defined as min(date of last dose of study treatment + 30 days, death date, start of a new anticancer therapy, Cutoff Date).

Note: The stratification factors are number of prior cytotoxic chemotherapy regimens (0 vs. 1, 2 or 3), TNBC status (yes vs. no), history of CNS metastases (yes vs. no) and patients randomized to protocol amendment 1 (prior vs. post).

[a] Estimated from Kaplan-Meier Method. [b] Based on Greenwood Methods. [c] Based on Brookmeyer-Crowley Method. [d] Estimated by logit method with zero cell correction.

[e] ARR = absolute risk of Talazoparib - absolute risk of Overall PCT. [f] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

Summary and Results of TEAEs - Paraesthesia (PT with incidence $\geq 10\%$) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
Safety Subpopulation (Safety Population without Gemcitabine patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=265)	Overall PCT (N=114)	Total (N=379)
Number of patients at risk		265 (100.0%)	114 (100.0%)	379 (100.0%)
Number of patients with events		13 (4.9%)	14 (12.3%)	27 (7.1%)
Number of patients censored		252 (95.1%)	100 (87.7%)	352 (92.9%)
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		94.5 [89.7, 97.1]	85.4 [76.1, 91.3]	91.7 [87.4, 94.6]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		94.5 [89.7, 97.1]	85.4 [76.1, 91.3]	91.7 [87.4, 94.6]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		92.1 [83.8, 96.2]	- [- , -]	89.3 [82.0, 93.8]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		88.8 [76.8, 94.8]	- [- , -]	86.2 [75.4, 92.5]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
50%		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
75%		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.244 [0.109, 0.546]			
Stratified HR, 95% CI	0.221 [0.094, 0.518]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0002			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0002			
Odds Ratio [d]				
Unstratified OR, 95% CI	0.368 [0.167, 0.812]			
Stratified OR, 95% CI	0.359 [0.161, 0.800]			
Relative Risk [d]				
Unstratified RR, 95% CI	0.399 [0.194, 0.823]			
Stratified RR, 95% CI	0.399 [0.197, 0.809]			
Absolute Risk Reduction [e]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.074 [-0.139, -0.008]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.073 [-0.139, -0.006]			
Test on Differences [f]				
Unstratified p-value	0.0105			
Stratified p-value	0.0138			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction; CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CNS=central nervous system; HR=hazard ratio; N=number of patients; OR=odds ratio; PCT=physician's choice treatment; PT=preferred term; RR=relative risk; TE(S)AE=treatment-emergent (serious) adverse event; TNBC=triple-negative breast cancer. Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE + 1 day. Censoring date is defined as min(date of last dose of study treatment + 30 days, death date, start of a new anticancer therapy, Cutoff Date).

Note: The stratification factors are number of prior cytotoxic chemotherapy regimens (0 vs. 1, 2 or 3), TNBC status (yes vs. no), history of CNS metastases (yes vs. no) and patients randomized to protocol amendment 1 (prior vs. post).

[a] Estimated from Kaplan-Meier Method. [b] Based on Greenwood Methods. [c] Based on Brookmeyer-Crowley Method. [d] Estimated by logit method with zero cell correction.

[e] ARR = absolute risk of Talazoparib - absolute risk of Overall PCT. [f] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Global Health Status/QoL (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		81 (33.3%)	43 (41.3%)	124 (35.7%)
Number of patients censored		162 (66.7%)	61 (58.7%)	223 (64.3%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		81.8 [76.0, 86.3]	53.3 [40.8, 64.3]	74.6 [69.1, 79.2]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		67.4 [59.4, 74.2]	44.8 [30.9, 57.8]	61.7 [54.8, 67.8]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		57.4 [47.8, 65.8]	22.4 [7.9, 41.4]	49.8 [41.5, 57.5]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		54.1 [44.0, 63.1]	22.4 [7.9, 41.4]	47.0 [38.4, 55.2]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		42.1 [30.7, 53.0]	22.4 [7.9, 41.4]	37.0 [27.3, 46.7]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		8.1 [6.2, 11.9]	3.2 [1.5, 4.4]	5.7 [4.5, 7.8]
50%		26.3 [16.3, 30.5]	8.1 [4.9, 13.1]	16.9 [13.1, 26.3]
75%		- [31.3, -]	15.1 [12.2, -]	35.9 [30.5, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.408 [0.277, 0.599]			
Stratified HR, 95% CI	0.421 [0.281, 0.630]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	<.0001			
Two-sided Stratified log-rank p-value	<.0001			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome; QoL=Quality of Life.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Physical Functioning (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		61 (25.1%)	41 (39.4%)	102 (29.4%)
Number of patients censored		182 (74.9%)	63 (60.6%)	245 (70.6%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		84.5 [78.9, 88.8]	62.8 [50.7, 72.8]	78.8 [73.6, 83.1]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		74.1 [66.6, 80.1]	44.0 [29.5, 57.7]	66.7 [60.0, 72.6]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		66.0 [56.7, 73.8]	27.7 [12.1, 45.9]	57.3 [49.1, 64.7]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		62.6 [52.5, 71.1]	18.5 [4.5, 39.9]	53.2 [44.3, 61.3]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		60.2 [49.4, 69.4]	18.5 [4.5, 39.9]	51.3 [41.8, 59.9]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		10.5 [8.0, 16.9]	3.1 [2.1, 5.0]	7.7 [5.6, 9.4]
50%		35.9 [28.4, -]	9.7 [6.0, 15.1]	31.7 [17.1, -]
75%		57.4 [57.4, -]	20.2 [12.2, -]	57.4 [57.4, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.330 [0.218, 0.499]			
Stratified HR, 95% CI	0.352 [0.227, 0.546]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	<.0001			
Two-sided Stratified log-rank p-value	<.0001			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease and no subsequent observations with a <10 point decrease from baseline.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Role Functioning (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		86 (35.4%)	48 (46.2%)	134 (38.6%)
Number of patients censored		157 (64.6%)	56 (53.8%)	213 (61.4%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		77.7 [71.6, 82.7]	50.8 [38.9, 61.6]	70.6 [65.0, 75.4]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		65.3 [57.5, 72.0]	38.0 [24.2, 51.7]	58.5 [51.7, 64.6]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		59.0 [50.0, 66.8]	16.6 [3.8, 37.4]	50.3 [42.4, 57.7]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		50.2 [40.2, 59.4]	16.6 [3.8, 37.4]	43.1 [34.6, 51.4]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		46.5 [36.1, 56.3]	16.6 [3.8, 37.4]	40.1 [31.2, 48.8]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		6.7 [4.9, 9.4]	2.8 [1.4, 3.8]	4.9 [3.6, 6.2]
50%		24.3 [18.7, 35.0]	8.3 [4.9, 13.1]	18.7 [14.7, 28.1]
75%		53.2 [35.9, -]	15.1 [10.6, -]	42.1 [35.0, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI		0.404 [0.279, 0.585]		
Stratified HR, 95% CI		0.433 [0.295, 0.635]		
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value		<.0001		
Two-sided Stratified log-rank p-value		<.0001		

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Cognitive Functioning (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		71 (29.2%)	41 (39.4%)	112 (32.3%)
Number of patients censored		172 (70.8%)	63 (60.6%)	235 (67.7%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		80.4 [74.5, 85.1]	58.6 [45.4, 69.6]	75.2 [69.8, 79.8]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		67.2 [59.0, 74.2]	36.4 [21.1, 51.9]	60.4 [53.1, 67.0]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		61.7 [52.4, 69.7]	15.6 [3.4, 36.1]	52.7 [44.3, 60.4]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		58.3 [48.3, 67.0]	15.6 [3.4, 36.1]	49.9 [41.1, 58.1]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		58.3 [48.3, 67.0]	15.6 [3.4, 36.1]	49.9 [41.1, 58.1]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		8.1 [5.8, 11.9]	3.5 [1.4, 4.9]	6.0 [4.9, 7.9]
50%		33.7 [23.8, -]	7.9 [5.1, 12.6]	23.8 [15.1, 35.9]
75%		- [- , -]	15.1 [10.3, -]	- [36.2, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.400 [0.268, 0.597]			
Stratified HR, 95% CI	0.408 [0.268, 0.620]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	<.0001			
Two-sided Stratified log-rank p-value	<.0001			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease and no subsequent observations with a <10 point decrease from baseline.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Emotional Functioning (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		58 (23.9%)	33 (31.7%)	91 (26.2%)
Number of patients censored		185 (76.1%)	71 (68.3%)	256 (73.8%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		89.8 [84.7, 93.3]	66.5 [53.8, 76.5]	83.9 [78.9, 87.7]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		77.6 [69.8, 83.6]	52.2 [37.0, 65.4]	71.4 [64.5, 77.2]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		68.9 [58.9, 76.9]	32.2 [13.8, 52.4]	61.1 [52.3, 68.8]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		63.5 [52.5, 72.7]	32.2 [13.8, 52.4]	56.5 [46.8, 65.1]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		57.2 [44.9, 67.6]	32.2 [13.8, 52.4]	51.0 [40.4, 60.6]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		15.4 [8.5, 22.7]	4.2 [3.0, 6.3]	9.4 [7.5, 14.7]
50%		32.2 [25.6, 36.2]	12.2 [6.7, -]	31.5 [22.7, 33.7]
75%		- [35.0, -]	- [13.4, -]	42.1 [35.0, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI		0.327 [0.208, 0.514]		
Stratified HR, 95% CI		0.314 [0.193, 0.511]		
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value		<.0001		
Two-sided Stratified log-rank p-value		<.0001		

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Social Functioning (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		79 (32.5%)	39 (37.5%)	118 (34.0%)
Number of patients censored		164 (67.5%)	65 (62.5%)	229 (66.0%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		80.1 [74.1, 84.9]	56.5 [44.0, 67.3]	74.0 [68.5, 78.7]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		66.7 [59.0, 73.3]	50.0 [35.7, 62.7]	62.5 [55.8, 68.4]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		53.7 [44.3, 62.2]	26.8 [9.2, 48.4]	48.6 [40.3, 56.4]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		50.5 [40.7, 59.5]	26.8 [9.2, 48.4]	45.8 [37.2, 54.1]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		50.5 [40.7, 59.5]	26.8 [9.2, 48.4]	45.8 [37.2, 54.1]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		7.5 [5.4, 9.1]	3.3 [1.4, 5.0]	5.4 [4.9, 7.2]
50%		32.2 [16.3, 42.1]	13.2 [5.0, 16.1]	17.3 [14.8, 36.2]
75%		- [42.1, -]	- [13.4, -]	- [42.1, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.477 [0.321, 0.709]			
Stratified HR, 95% CI	0.446 [0.296, 0.673]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0002			
Two-sided Stratified log-rank p-value	<.0001			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Fatigue (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		91 (37.4%)	51 (49.0%)	142 (40.9%)
Number of patients censored		152 (62.6%)	53 (51.0%)	205 (59.1%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		81.1 [75.3, 85.7]	56.2 [44.5, 66.3]	74.4 [69.0, 78.9]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		57.8 [49.4, 65.3]	26.7 [14.5, 40.5]	50.1 [43.0, 56.8]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		53.0 [44.1, 61.1]	20.0 [7.6, 36.5]	45.3 [37.8, 52.6]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		50.0 [40.7, 58.6]	13.3 [3.1, 31.1]	41.8 [33.9, 49.5]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		38.6 [28.0, 49.1]	13.3 [3.1, 31.1]	32.6 [23.9, 41.7]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		7.1 [6.0, 8.1]	2.1 [0.9, 3.2]	5.6 [3.9, 6.8]
50%		24.8 [11.9, 29.1]	7.8 [4.6, 9.7]	14.7 [9.7, 21.7]
75%		42.1 [35.0, -]	15.1 [9.7, -]	37.3 [29.1, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI		0.406 [0.284, 0.579]		
Stratified HR, 95% CI		0.432 [0.297, 0.629]		
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value		<.0001		
Two-sided Stratified log-rank p-value		<.0001		

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Nausea and Vomitting (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		56 (23.0%)	30 (28.8%)	86 (24.8%)
Number of patients censored		187 (77.0%)	74 (71.2%)	261 (75.2%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		87.0 [81.7, 90.9]	70.0 [56.6, 80.0]	83.0 [78.0, 86.9]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		74.8 [67.1, 80.9]	49.7 [32.6, 64.7]	69.3 [62.3, 75.3]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		67.2 [57.9, 74.9]	30.7 [12.7, 50.9]	60.1 [51.6, 67.5]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		67.2 [57.9, 74.9]	30.7 [12.7, 50.9]	60.1 [51.6, 67.5]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		60.7 [49.6, 70.2]	30.7 [12.7, 50.9]	54.5 [44.6, 63.3]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		11.6 [8.0, 16.2]	5.2 [4.0, 8.8]	9.0 [6.9, 12.2]
50%		51.8 [27.6, -]	9.9 [8.8, -]	35.5 [24.2, -]
75%		- [51.8, -]	- [13.4, -]	- [51.8, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.420 [0.265, 0.664]			
Stratified HR, 95% CI	0.394 [0.243, 0.637]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0001			
Two-sided Stratified log-rank p-value	<.0001			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Pain (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		71 (29.2%)	37 (35.6%)	108 (31.1%)
Number of patients censored		172 (70.8%)	67 (64.4%)	239 (68.9%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		86.2 [80.7, 90.1]	58.6 [45.2, 69.7]	79.4 [74.1, 83.6]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		67.1 [58.6, 74.3]	40.3 [24.2, 56.0]	61.0 [53.5, 67.7]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		55.0 [45.2, 63.8]	32.3 [14.7, 51.3]	49.9 [41.4, 57.9]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		50.5 [40.2, 59.8]	21.5 [5.3, 44.8]	44.8 [35.8, 53.4]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		50.5 [40.2, 59.8]	21.5 [5.3, 44.8]	44.8 [35.8, 53.4]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		10.1 [7.4, 11.6]	4.4 [2.2, 5.6]	7.4 [5.8, 10.1]
50%		31.5 [16.4, 54.6]	10.3 [5.8, 20.2]	17.3 [15.1, 35.9]
75%		- [42.1, -]	20.2 [10.4, -]	54.6 [42.1, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.393 [0.260, 0.595]			
Stratified HR, 95% CI	0.420 [0.271, 0.652]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	<.0001			
Two-sided Stratified log-rank p-value	<.0001			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Dyspnoea (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		64 (26.3%)	26 (25.0%)	90 (25.9%)
Number of patients censored		179 (73.7%)	78 (75.0%)	257 (74.1%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		85.1 [79.6, 89.3]	72.7 [60.3, 81.8]	82.1 [77.1, 86.1]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		74.4 [66.8, 80.5]	56.1 [37.0, 71.4]	70.7 [63.8, 76.5]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		65.9 [56.7, 73.6]	40.1 [18.4, 61.0]	61.4 [53.0, 68.8]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		64.1 [54.5, 72.3]	40.1 [18.4, 61.0]	59.8 [51.0, 67.5]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		57.9 [46.6, 67.6]	40.1 [18.4, 61.0]	54.1 [43.9, 63.3]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		10.4 [8.1, 16.6]	4.9 [2.8, 10.1]	9.1 [6.4, 12.5]
50%		32.5 [26.3, -]	13.2 [10.1, -]	31.7 [24.3, 56.0]
75%		- [56.0, -]	- [13.4, -]	- [56.0, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI		0.532 [0.332, 0.854]		
Stratified HR, 95% CI		0.522 [0.317, 0.859]		
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value		0.0080		
Two-sided Stratified log-rank p-value		0.0094		

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Insomnia (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		53 (21.8%)	36 (34.6%)	89 (25.6%)
Number of patients censored		190 (78.2%)	68 (65.4%)	258 (74.4%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		90.1 [85.0, 93.5]	64.3 [51.3, 74.7]	83.4 [78.4, 87.3]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		71.5 [63.0, 78.4]	48.8 [34.0, 62.0]	65.6 [58.3, 72.0]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		64.7 [54.9, 72.9]	34.1 [15.6, 53.7]	58.0 [49.4, 65.6]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		63.0 [52.9, 71.6]	17.1 [1.6, 47.0]	55.1 [46.0, 63.2]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		61.2 [50.6, 70.1]	17.1 [1.6, 47.0]	53.5 [44.2, 61.9]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		10.6 [8.2, 16.9]	4.2 [1.9, 5.9]	8.2 [6.7, 10.0]
50%		- [31.3, -]	9.0 [6.0, 20.4]	31.5 [17.1, -]
75%		- [- , -]	20.4 [15.1, -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.304 [0.196, 0.470]			
Stratified HR, 95% CI	0.298 [0.186, 0.477]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	<.0001			
Two-sided Stratified log-rank p-value	<.0001			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease and no subsequent observations with a <10 point decrease from baseline.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Appetite Loss (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		55 (22.6%)	39 (37.5%)	94 (27.1%)
Number of patients censored		188 (77.4%)	65 (62.5%)	253 (72.9%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		88.3 [83.1, 92.0]	63.1 [51.8, 72.5]	81.2 [76.3, 85.2]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		75.0 [66.9, 81.3]	47.5 [32.4, 61.1]	67.7 [60.6, 73.7]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		69.5 [60.2, 77.1]	38.0 [18.6, 57.3]	62.1 [54.0, 69.2]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		67.9 [58.2, 75.8]	38.0 [18.6, 57.3]	60.8 [52.4, 68.1]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		59.1 [47.1, 69.3]	38.0 [18.6, 57.3]	53.1 [42.8, 62.4]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		11.9 [9.1, 24.3]	2.1 [1.6, 4.9]	8.5 [6.7, 11.2]
50%		36.2 [29.8, -]	9.9 [6.4, -]	31.8 [27.0, -]
75%		- [42.1, -]	- [15.1, -]	- [42.1, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.310 [0.202, 0.476]			
Stratified HR, 95% CI	0.316 [0.200, 0.498]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	<.0001			
Two-sided Stratified log-rank p-value	<.0001			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Constipation (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		57 (23.5%)	25 (24.0%)	82 (23.6%)
Number of patients censored		186 (76.5%)	79 (76.0%)	265 (76.4%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		87.1 [81.8, 90.9]	76.1 [64.0, 84.7]	84.3 [79.5, 88.1]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		74.2 [66.5, 80.4]	51.6 [32.0, 68.1]	69.8 [62.6, 75.8]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		65.1 [55.5, 73.1]	41.3 [18.7, 62.8]	60.9 [52.2, 68.5]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		65.1 [55.5, 73.1]	41.3 [18.7, 62.8]	60.9 [52.2, 68.5]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		62.7 [52.2, 71.5]	41.3 [18.7, 62.8]	58.7 [49.3, 67.0]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		11.6 [7.5, 16.4]	6.1 [3.7, 10.1]	9.4 [7.1, 12.7]
50%		42.1 [31.2, -]	15.1 [9.5, -]	42.1 [28.3, -]
75%		56.7 [56.7, -]	- [15.1, -]	56.7 [56.7, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.515 [0.317, 0.837]			
Stratified HR, 95% CI	0.556 [0.337, 0.917]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0064			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0199			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Diarrhoea (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		33 (13.6%)	15 (14.4%)	48 (13.8%)
Number of patients censored		210 (86.4%)	89 (85.6%)	299 (86.2%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		91.6 [86.7, 94.7]	89.2 [78.9, 94.7]	90.8 [86.7, 93.7]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		84.8 [77.5, 89.8]	65.0 [41.6, 80.9]	81.3 [74.3, 86.5]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		83.2 [75.2, 88.8]	38.5 [8.9, 68.6]	77.3 [68.9, 83.6]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		81.2 [72.2, 87.6]	38.5 [8.9, 68.6]	75.5 [66.4, 82.4]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		75.7 [63.6, 84.3]	38.5 [8.9, 68.6]	70.5 [59.2, 79.2]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		31.3 [20.0, 33.7]	9.4 [7.1, 17.5]	24.8 [11.4, 32.9]
50%		- [32.9, -]	17.5 [10.6, -]	42.1 [32.9, -]
75%		- [- , -]	- [17.5, -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.425 [0.224, 0.804]			
Stratified HR, 95% CI	0.468 [0.238, 0.921]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0069			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0246			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease and no subsequent observations with a <10 point decrease from baseline.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Financial Impact (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		43 (17.7%)	25 (24.0%)	68 (19.6%)
Number of patients censored		200 (82.3%)	79 (76.0%)	279 (80.4%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		89.8 [84.9, 93.2]	75.7 [64.3, 84.0]	86.0 [81.4, 89.5]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		75.3 [66.6, 82.0]	58.4 [38.8, 73.7]	71.2 [63.4, 77.6]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		73.9 [64.9, 81.0]	43.8 [16.6, 68.5]	68.8 [60.5, 75.7]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		71.8 [61.9, 79.5]	43.8 [16.6, 68.5]	66.8 [57.7, 74.4]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		71.8 [61.9, 79.5]	43.8 [16.6, 68.5]	66.8 [57.7, 74.4]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		13.4 [11.1, 51.1]	6.7 [2.3, 11.9]	11.8 [8.1, 22.3]
50%		51.1 [42.5, -]	15.1 [10.1, -]	51.1 [42.5, -]
75%		- [51.1, -]	- [15.1, -]	- [51.1, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.424 [0.255, 0.705]			
Stratified HR, 95% CI	0.389 [0.228, 0.664]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0007			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0004			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Body Image (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		48 (19.8%)	28 (26.9%)	76 (21.9%)
Number of patients censored		195 (80.2%)	76 (73.1%)	271 (78.1%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		88.4 [83.2, 92.0]	72.0 [59.9, 81.1]	84.1 [79.3, 87.8]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		74.3 [65.9, 80.9]	46.0 [24.5, 65.2]	68.6 [61.0, 75.0]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		68.5 [58.8, 76.4]	46.0 [24.5, 65.2]	63.5 [54.8, 71.0]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		68.5 [58.8, 76.4]	46.0 [24.5, 65.2]	63.5 [54.8, 71.0]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		68.5 [58.8, 76.4]	46.0 [24.5, 65.2]	63.5 [54.8, 71.0]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		12.0 [8.7, 32.2]	5.0 [2.2, 8.4]	9.4 [7.3, 12.6]
50%		- [32.9, -]	11.1 [8.4, -]	- [32.2, -]
75%		- [- , -]	- [11.1, -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.397 [0.245, 0.642]			
Stratified HR, 95% CI	0.364 [0.218, 0.608]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0001			
Two-sided Stratified log-rank p-value	<.0001			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease and no subsequent observations with a <10 point decrease from baseline.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Sexual Functioning (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		31 (12.8%)	15 (14.4%)	46 (13.3%)
Number of patients censored		212 (87.2%)	89 (85.6%)	301 (86.7%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		91.0 [86.0, 94.3]	87.4 [77.5, 93.1]	89.9 [85.6, 93.0]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		83.7 [76.3, 88.9]	72.5 [54.5, 84.3]	81.1 [74.4, 86.2]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		79.3 [70.3, 85.8]	72.5 [54.5, 84.3]	77.3 [69.2, 83.4]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		79.3 [70.3, 85.8]	0.0 [- , -]	75.1 [66.0, 82.1]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		76.5 [65.9, 84.2]	0.0 [- , -]	72.5 [62.1, 80.5]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		51.1 [12.2, -]	8.5 [6.1, 22.8]	26.3 [11.0, -]
50%		- [51.1, -]	22.8 [- , -]	51.1 [51.1, -]
75%		- [51.1, -]	22.8 [- , -]	- [51.1, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.494 [0.261, 0.935]			
Stratified HR, 95% CI	0.517 [0.266, 1.005]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0273			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0482			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Sexual Enjoyment (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		10 (4.1%)	5 (4.8%)	15 (4.3%)
Number of patients censored		233 (95.9%)	99 (95.2%)	332 (95.7%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		88.4 [78.7, 93.9]	84.2 [56.3, 95.0]	87.7 [79.0, 92.9]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		85.8 [74.3, 92.4]	67.3 [26.0, 89.0]	83.3 [72.3, 90.2]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		85.8 [74.3, 92.4]	67.3 [26.0, 89.0]	83.3 [72.3, 90.2]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		85.8 [74.3, 92.4]	67.3 [26.0, 89.0]	83.3 [72.3, 90.2]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		85.8 [74.3, 92.4]	67.3 [26.0, 89.0]	83.3 [72.3, 90.2]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		- [9.0, -]	8.3 [1.0, 30.4]	30.4 [9.0, -]
50%		- [- , -]	30.4 [8.3, 30.4]	- [30.4, -]
75%		- [- , -]	30.4 [- , -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI		0.460 [0.156, 1.359]		
Stratified HR, 95% CI		0.660 [0.188, 2.308]		
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value		0.1502		
Two-sided Stratified log-rank p-value		0.5128		

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Future Perspective (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		45 (18.5%)	17 (16.3%)	62 (17.9%)
Number of patients censored		198 (81.5%)	87 (83.7%)	285 (82.1%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		90.1 [85.1, 93.5]	83.3 [71.7, 90.4]	88.4 [84.0, 91.7]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		74.9 [66.5, 81.5]	66.5 [49.0, 79.2]	72.7 [65.2, 78.9]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		73.4 [64.6, 80.4]	66.5 [49.0, 79.2]	71.4 [63.4, 77.9]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		71.8 [62.6, 79.2]	66.5 [49.0, 79.2]	69.9 [61.5, 76.8]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		67.3 [56.4, 76.1]	66.5 [49.0, 79.2]	65.6 [55.6, 73.9]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		12.0 [8.8, 32.9]	7.4 [5.0, -]	11.2 [8.1, 27.3]
50%		- [36.2, -]	- [8.4, -]	- [36.2, -]
75%		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.595 [0.335, 1.056]			
Stratified HR, 95% CI	0.557 [0.306, 1.016]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0732			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0532			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Side Effects (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		63 (25.9%)	37 (35.6%)	100 (28.8%)
Number of patients censored		180 (74.1%)	67 (64.4%)	247 (71.2%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		83.6 [77.8, 88.0]	70.4 [57.7, 79.9]	80.1 [74.9, 84.3]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		72.8 [65.1, 79.0]	33.8 [19.3, 49.0]	64.2 [57.1, 70.5]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		69.0 [60.5, 76.1]	33.8 [19.3, 49.0]	61.2 [53.5, 67.9]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		65.6 [56.0, 73.5]	16.9 [1.8, 45.8]	56.9 [48.3, 64.6]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		56.6 [44.6, 66.9]	16.9 [1.8, 45.8]	49.3 [39.1, 58.8]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		9.4 [7.3, 20.5]	5.6 [1.9, 6.2]	7.5 [5.8, 9.0]
50%		35.6 [28.0, 47.7]	8.7 [6.2, 10.3]	29.4 [22.7, 40.0]
75%		- [40.0, -]	20.2 [9.4, -]	47.7 [40.0, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.348 [0.228, 0.533]			
Stratified HR, 95% CI	0.335 [0.214, 0.525]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	<.0001			
Two-sided Stratified log-rank p-value	<.0001			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Breast Symptoms (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		23 (9.5%)	12 (11.5%)	35 (10.1%)
Number of patients censored		220 (90.5%)	92 (88.5%)	312 (89.9%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		93.2 [88.7, 95.9]	86.3 [75.3, 92.7]	91.4 [87.3, 94.2]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		90.6 [85.1, 94.2]	77.7 [53.6, 90.3]	88.2 [82.9, 92.0]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		83.9 [74.6, 90.1]	77.7 [53.6, 90.3]	82.1 [73.6, 88.1]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		83.9 [74.6, 90.1]	77.7 [53.6, 90.3]	82.1 [73.6, 88.1]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		81.1 [69.9, 88.5]	77.7 [53.6, 90.3]	79.5 [69.2, 86.6]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		- [17.6, -]	34.8 [10.3, 34.8]	34.8 [17.6, -]
50%		- [- , -]	34.8 [- , -]	- [- , -]
75%		- [- , -]	34.8 [- , -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI		0.422 [0.204, 0.871]		
Stratified HR, 95% CI		0.421 [0.192, 0.921]		
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value		0.0164		
Two-sided Stratified log-rank p-value		0.0258		

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Arm Symptoms (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		54 (22.2%)	28 (26.9%)	82 (23.6%)
Number of patients censored		189 (77.8%)	76 (73.1%)	265 (76.4%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		84.3 [78.6, 88.5]	67.7 [53.9, 78.1]	80.4 [75.2, 84.6]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		76.9 [69.6, 82.6]	47.8 [28.8, 64.5]	71.0 [64.2, 76.8]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		69.8 [60.6, 77.3]	39.8 [19.6, 59.5]	63.9 [55.4, 71.2]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		64.6 [54.1, 73.3]	39.8 [19.6, 59.5]	59.3 [49.8, 67.5]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		61.9 [50.4, 71.4]	39.8 [19.6, 59.5]	56.9 [46.7, 65.9]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		13.4 [8.3, 20.0]	4.9 [4.1, 6.3]	9.2 [6.0, 13.4]
50%		- [32.9, -]	11.9 [6.3, -]	- [22.8, -]
75%		- [- , -]	- [13.2, -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.449 [0.280, 0.720]			
Stratified HR, 95% CI	0.457 [0.279, 0.746]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0007			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0014			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Permanent Deterioration of Upset by Hair Loss (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		10 (4.1%)	5 (4.8%)	15 (4.3%)
Number of patients censored		233 (95.9%)	99 (95.2%)	332 (95.7%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		83.2 [62.9, 93.0]	67.0 [32.1, 86.8]	78.7 [62.3, 88.6]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		65.5 [40.2, 82.2]	67.0 [32.1, 86.8]	64.0 [42.4, 79.3]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		65.5 [40.2, 82.2]	- [- , -]	64.0 [42.4, 79.3]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		54.6 [26.0, 76.2]	- [- , -]	53.3 [27.0, 74.0]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		43.7 [16.2, 68.6]	- [- , -]	42.7 [16.6, 66.8]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		7.1 [3.4, 24.6]	4.5 [0.1, -]	6.9 [3.4, 21.7]
50%		24.6 [7.1, -]	- [4.5, -]	24.6 [9.7, -]
75%		- [24.6, -]	- [- , -]	- [24.6, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI		0.488 [0.156, 1.534]		
Stratified HR, 95% CI		0.577 [0.148, 2.246]		
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value		0.2107		
Two-sided Stratified log-rank p-value		0.4225		

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to permanent deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease and no subsequent observations with a < 10 point decrease from baseline.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Deterioration of Global Health Status/QoL (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		130 (53.5%)	55 (52.9%)	185 (53.3%)
Number of patients censored		113 (46.5%)	49 (47.1%)	162 (46.7%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		49.5 [42.5, 56.1]	37.9 [26.3, 49.5]	46.3 [40.3, 52.1]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		36.4 [28.7, 44.1]	19.9 [7.3, 36.9]	32.7 [26.0, 39.6]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		29.0 [20.3, 38.2]	- [- , -]	26.1 [18.5, 34.4]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		25.7 [16.4, 36.1]	- [- , -]	23.2 [15.0, 32.6]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		25.7 [16.4, 36.1]	- [- , -]	23.2 [15.0, 32.6]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		1.8 [1.4, 2.4]	0.9 [0.8, 1.4]	1.4 [1.4, 2.1]
50%		5.7 [3.8, 7.8]	3.3 [2.1, 5.0]	4.4 [3.6, 6.9]
75%		- [14.1, -]	10.2 [7.2, -]	21.5 [13.1, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI		0.659 [0.477, 0.910]		
Stratified HR, 95% CI		0.600 [0.430, 0.839]		
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value		0.0108		
Two-sided Stratified log-rank p-value		0.0025		

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally [a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of Global Health Status/QoL. Patients with missing baseline or follow-up values are censored at randomization date.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Deterioration of Global Health Status/QoL (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome; QoL=Quality of Life.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of Global Health Status/QoL. Patients with missing baseline or follow-up values are censored at randomization date.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Deterioration of Physical Functioning (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		109 (44.9%)	53 (51.0%)	162 (46.7%)
Number of patients censored		134 (55.1%)	51 (49.0%)	185 (53.3%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		62.2 [55.3, 68.4]	39.8 [28.2, 51.2]	56.3 [50.3, 61.8]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		43.5 [35.0, 51.8]	27.6 [14.5, 42.3]	39.1 [31.8, 46.3]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		39.0 [30.0, 47.9]	- [- , -]	35.1 [27.3, 42.9]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		37.0 [27.7, 46.3]	- [- , -]	33.2 [25.2, 41.5]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		26.9 [15.8, 39.3]	- [- , -]	24.2 [14.3, 35.4]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		2.9 [1.6, 3.6]	0.9 [0.8, 1.6]	1.9 [1.4, 2.4]
50%		9.3 [7.7, 14.9]	2.8 [2.1, 6.6]	8.4 [6.0, 9.9]
75%		- [25.9, -]	- [6.6, -]	29.0 [25.9, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI		0.526 [0.375, 0.738]		
Stratified HR, 95% CI		0.528 [0.370, 0.754]		
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value		0.0002		
Two-sided Stratified log-rank p-value		0.0004		

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of Physical Functioning. Patients with missing baseline or follow-up values are censored at randomization date.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Deterioration of Role Functioning (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		135 (55.6%)	64 (61.5%)	199 (57.3%)
Number of patients censored		108 (44.4%)	40 (38.5%)	148 (42.7%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		47.4 [40.5, 53.9]	28.3 [18.0, 39.6]	42.2 [36.5, 47.9]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		36.1 [28.7, 43.6]	19.4 [8.6, 33.4]	31.7 [25.3, 38.2]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		33.0 [25.1, 41.1]	- [- , -]	28.9 [22.2, 36.0]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		30.6 [22.2, 39.4]	- [- , -]	26.9 [19.6, 34.6]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		27.2 [17.8, 37.5]	- [- , -]	23.9 [15.8, 32.9]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		1.4 [0.8, 2.1]	0.8 [0.8, 0.9]	0.9 [0.8, 1.4]
50%		4.6 [3.5, 6.6]	1.7 [1.1, 3.0]	3.5 [2.8, 4.9]
75%		31.5 [19.7, -]	9.7 [4.2, -]	25.7 [14.5, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.575 [0.423, 0.782]			
Stratified HR, 95% CI	0.575 [0.416, 0.794]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0004			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0007			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of Role Functioning. Patients with missing baseline or follow-up values are censored at randomization date.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Deterioration of Cognitive Functioning (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		141 (58.0%)	56 (53.8%)	197 (56.8%)
Number of patients censored		102 (42.0%)	48 (46.2%)	150 (43.2%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		47.5 [40.6, 54.0]	34.1 [22.7, 45.8]	44.2 [38.3, 49.9]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		34.1 [26.4, 41.9]	30.7 [19.0, 43.2]	32.9 [26.3, 39.6]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		28.5 [20.2, 37.4]	10.2 [0.9, 33.1]	25.2 [17.8, 33.3]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		16.9 [8.8, 27.3]	- [- , -]	15.3 [8.1, 24.6]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		14.5 [6.8, 24.9]	- [- , -]	13.1 [6.3, 22.4]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		1.4 [0.9, 1.5]	0.9 [0.8, 1.4]	1.2 [0.8, 1.5]
50%		4.4 [3.0, 7.5]	2.8 [1.7, 3.7]	3.6 [2.8, 5.0]
75%		18.9 [15.6, 24.9]	15.1 [5.0, -]	18.7 [15.1, 20.8]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI		0.735 [0.535, 1.012]		
Stratified HR, 95% CI		0.714 [0.511, 0.997]		
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value		0.0581		
Two-sided Stratified log-rank p-value		0.0473		

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of Cognitive Functioning. Patients with missing baseline or follow-up values are censored at randomization date.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Deterioration of Emotional Functioning (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		101 (41.6%)	49 (47.1%)	150 (43.2%)
Number of patients censored		142 (58.4%)	55 (52.9%)	197 (56.8%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		61.5 [54.2, 67.9]	45.8 [33.9, 56.9]	57.2 [51.0, 62.8]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		47.3 [38.6, 55.4]	28.5 [13.4, 45.5]	42.8 [35.2, 50.0]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		44.0 [34.8, 52.8]	0.0 [- , -]	38.3 [30.2, 46.4]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		41.2 [31.3, 50.9]	0.0 [- , -]	35.9 [27.1, 44.8]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		28.0 [14.8, 42.9]	0.0 [- , -]	24.4 [13.0, 37.7]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		3.0 [2.4, 4.2]	1.4 [0.8, 2.1]	2.3 [1.8, 2.9]
50%		10.7 [6.4, 24.3]	3.5 [2.3, 9.9]	7.8 [6.2, 12.2]
75%		- [26.0, -]	15.1 [9.9, 15.1]	29.0 [24.3, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.539 [0.380, 0.765]			
Stratified HR, 95% CI	0.587 [0.407, 0.847]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0004			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0040			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of Emotional Functioning. Patients with missing baseline or follow-up values are censored at randomization date.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Deterioration of Social Functioning (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		122 (50.2%)	54 (51.9%)	176 (50.7%)
Number of patients censored		121 (49.8%)	50 (48.1%)	171 (49.3%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		55.0 [48.0, 61.4]	38.8 [27.6, 49.9]	50.6 [44.7, 56.3]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		42.7 [34.8, 50.4]	26.7 [11.4, 44.9]	39.2 [32.3, 46.0]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		35.7 [27.1, 44.3]	- [- , -]	32.9 [25.4, 40.6]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		34.0 [25.3, 42.8]	- [- , -]	31.3 [23.7, 39.3]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		28.5 [18.9, 38.9]	- [- , -]	26.3 [17.6, 35.8]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		1.5 [1.4, 2.3]	0.9 [0.8, 1.4]	1.4 [1.0, 1.5]
50%		8.2 [4.9, 12.5]	2.3 [1.6, 4.9]	6.2 [4.2, 9.1]
75%		35.9 [25.6, -]	- [8.5, -]	35.9 [18.7, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.640 [0.460, 0.890]			
Stratified HR, 95% CI	0.646 [0.458, 0.909]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0076			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0117			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of Social Functioning. Patients with missing baseline or follow-up values are censored at randomization date.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Deterioration of Fatigue (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		166 (68.3%)	69 (66.3%)	235 (67.7%)
Number of patients censored		77 (31.7%)	35 (33.7%)	112 (32.3%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		35.2 [28.8, 41.5]	25.7 [16.4, 35.9]	32.5 [27.2, 37.9]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		25.9 [19.4, 32.9]	12.8 [4.2, 26.4]	22.6 [17.1, 28.7]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		21.3 [14.5, 29.0]	- [- , -]	18.7 [12.8, 25.4]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		16.6 [9.4, 25.5]	- [- , -]	14.5 [8.3, 22.3]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		12.4 [5.1, 23.3]	- [- , -]	10.9 [4.5, 20.5]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		0.8 [0.8, 0.9]	0.8 [0.8, 0.9]	0.8 [0.8, 0.8]
50%		2.1 [1.5, 2.8]	1.5 [1.4, 1.9]	1.9 [1.4, 2.2]
75%		12.5 [6.6, 27.6]	7.9 [2.5, -]	10.1 [6.4, 19.7]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.742 [0.554, 0.995]			
Stratified HR, 95% CI	0.750 [0.555, 1.014]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0454			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0613			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of Fatigue. Patients with missing baseline or follow-up values are censored at randomization date.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Deterioration of Nausea and Vomitting (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		139 (57.2%)	51 (49.0%)	190 (54.8%)
Number of patients censored		104 (42.8%)	53 (51.0%)	157 (45.2%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		46.6 [39.8, 53.1]	37.6 [24.8, 50.4]	44.9 [39.0, 50.6]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		38.7 [31.4, 46.0]	18.8 [2.0, 49.1]	36.8 [30.2, 43.5]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		34.1 [26.2, 42.2]	- [- , -]	32.6 [25.3, 40.1]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		27.0 [17.8, 36.9]	- [- , -]	25.7 [17.2, 35.1]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		21.6 [12.4, 32.4]	- [- , -]	20.6 [11.9, 30.9]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		0.9 [0.8, 0.9]	0.8 [0.8, 1.3]	0.8 [0.8, 0.9]
50%		3.8 [2.3, 7.5]	3.0 [1.5, 11.3]	3.5 [2.3, 6.2]
75%		24.9 [18.2, -]	11.3 [5.7, -]	24.9 [18.2, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI		0.897 [0.643, 1.253]		
Stratified HR, 95% CI		0.967 [0.689, 1.358]		
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value		0.5240		
Two-sided Stratified log-rank p-value		0.8491		

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of Nausea and Vomitting. Patients with missing baseline or follow-up values are censored at randomization date.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Deterioration of Pain (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		130 (53.5%)	61 (58.7%)	191 (55.0%)
Number of patients censored		113 (46.5%)	43 (41.3%)	156 (45.0%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		49.7 [42.7, 56.4]	30.2 [18.8, 42.4]	44.8 [38.8, 50.7]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		37.7 [29.5, 45.9]	14.4 [5.1, 28.2]	31.9 [25.1, 39.0]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		29.5 [20.7, 38.7]	0.0 [- , -]	23.9 [16.7, 31.9]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		22.8 [13.9, 33.1]	0.0 [- , -]	18.5 [11.3, 27.2]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		17.8 [9.3, 28.5]	0.0 [- , -]	14.4 [7.6, 23.4]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		1.6 [1.4, 2.2]	0.9 [0.8, 1.4]	1.4 [1.3, 1.6]
50%		5.7 [4.0, 9.7]	2.9 [1.6, 4.9]	4.6 [3.5, 6.4]
75%		23.5 [14.1, -]	7.3 [5.6, 14.7]	18.0 [12.5, 24.8]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.552 [0.403, 0.756]			
Stratified HR, 95% CI	0.564 [0.407, 0.783]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0002			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0005			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of Pain. Patients with missing baseline or follow-up values are censored at randomization date.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Deterioration of Dyspnoea (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		122 (50.2%)	36 (34.6%)	158 (45.5%)
Number of patients censored		121 (49.8%)	68 (65.4%)	189 (54.5%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		56.6 [49.5, 63.0]	57.1 [44.0, 68.3]	56.4 [50.3, 62.1]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		40.5 [32.3, 48.5]	49.3 [34.0, 62.9]	41.4 [34.0, 48.6]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		34.9 [26.4, 43.6]	49.3 [34.0, 62.9]	36.0 [27.9, 44.0]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		29.4 [20.5, 38.9]	- [- , -]	30.4 [21.8, 39.6]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		23.6 [14.0, 34.6]	- [- , -]	24.4 [14.8, 35.4]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		2.2 [1.6, 3.2]	1.6 [0.9, 3.5]	2.2 [1.6, 2.8]
50%		8.4 [5.6, 10.8]	7.8 [5.1, -]	7.9 [6.1, 10.8]
75%		29.7 [18.0, -]	- [- , -]	29.7 [19.1, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.975 [0.667, 1.425]			
Stratified HR, 95% CI	1.003 [0.677, 1.486]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.8951			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.9891			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of Dyspnoea. Patients with missing baseline or follow-up values are censored at randomization date.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Deterioration of Insomnia (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		109 (44.9%)	53 (51.0%)	162 (46.7%)
Number of patients censored		134 (55.1%)	51 (49.0%)	185 (53.3%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		61.3 [54.3, 67.5]	38.6 [26.8, 50.3]	55.3 [49.3, 61.0]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		49.2 [41.1, 56.8]	28.1 [14.3, 43.7]	44.1 [37.1, 50.8]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		40.6 [31.1, 49.9]	28.1 [14.3, 43.7]	36.7 [28.5, 44.9]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		33.3 [22.8, 44.2]	28.1 [14.3, 43.7]	30.5 [21.4, 40.0]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		22.6 [11.4, 36.1]	28.1 [14.3, 43.7]	21.7 [11.9, 33.3]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		2.3 [1.6, 3.2]	1.1 [0.8, 1.6]	1.8 [1.4, 2.3]
50%		10.4 [7.0, 17.1]	3.2 [1.8, 8.1]	8.1 [5.0, 12.5]
75%		29.9 [22.9, -]	32.7 [8.1, 32.7]	29.9 [21.3, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.539 [0.384, 0.756]			
Stratified HR, 95% CI	0.531 [0.372, 0.757]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0003			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0004			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of Insomnia. Patients with missing baseline or follow-up values are censored at randomization date.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Deterioration of Appetite Loss (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		128 (52.7%)	58 (55.8%)	186 (53.6%)
Number of patients censored		115 (47.3%)	46 (44.2%)	161 (46.4%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		54.6 [47.7, 61.0]	30.7 [19.8, 42.3]	48.6 [42.6, 54.2]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		41.8 [34.0, 49.4]	30.7 [19.8, 42.3]	38.3 [31.7, 44.8]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		35.7 [27.1, 44.3]	30.7 [19.8, 42.3]	33.1 [25.8, 40.6]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		24.3 [15.4, 34.2]	- [- , -]	22.7 [14.8, 31.7]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		22.1 [13.3, 32.2]	- [- , -]	20.7 [12.7, 29.9]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		1.4 [0.9, 1.6]	0.9 [0.8, 1.4]	1.4 [0.9, 1.5]
50%		7.4 [4.9, 11.9]	2.3 [1.5, 4.2]	5.7 [3.5, 7.4]
75%		21.9 [19.3, -]	- [5.7, -]	21.3 [18.2, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	0.616 [0.447, 0.850]			
Stratified HR, 95% CI	0.627 [0.451, 0.873]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0029			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0053			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of Appetite Loss. Patients with missing baseline or follow-up values are censored at randomization date.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Deterioration of Constipation (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		118 (48.6%)	37 (35.6%)	155 (44.7%)
Number of patients censored		125 (51.4%)	67 (64.4%)	192 (55.3%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		55.7 [48.6, 62.1]	57.9 [45.4, 68.6]	56.1 [50.0, 61.7]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		40.6 [32.3, 48.7]	48.4 [32.2, 62.8]	42.0 [34.6, 49.2]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		34.7 [25.5, 44.0]	36.3 [14.6, 58.7]	35.2 [26.7, 43.9]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		28.6 [18.3, 39.7]	- [- , -]	29.4 [19.6, 40.0]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		28.6 [18.3, 39.7]	- [- , -]	29.4 [19.6, 40.0]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		2.1 [1.4, 2.7]	1.5 [1.0, 3.2]	1.6 [1.4, 2.3]
50%		7.2 [5.7, 10.1]	10.1 [3.7, -]	7.5 [6.2, 11.0]
75%		- [19.1, -]	- [15.1, -]	- [19.1, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	1.065 [0.733, 1.548]			
Stratified HR, 95% CI	1.043 [0.711, 1.531]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.7400			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.8286			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of Constipation. Patients with missing baseline or follow-up values are censored at randomization date.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Deterioration of Diarrhea (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		103 (42.4%)	34 (32.7%)	137 (39.5%)
Number of patients censored		140 (57.6%)	70 (67.3%)	210 (60.5%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		61.1 [53.9, 67.5]	52.4 [38.4, 64.7]	58.8 [52.5, 64.6]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		48.2 [39.6, 56.2]	52.4 [38.4, 64.7]	47.3 [39.5, 54.6]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		37.8 [28.4, 47.1]	- [- , -]	37.1 [28.3, 46.0]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		35.8 [26.2, 45.5]	- [- , -]	35.2 [26.1, 44.4]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		35.8 [26.2, 45.5]	- [- , -]	35.2 [26.1, 44.4]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		3.0 [1.8, 4.2]	1.7 [1.4, 3.2]	2.8 [1.7, 3.6]
50%		10.7 [8.2, 16.0]	- [3.5, -]	10.4 [7.7, 15.5]
75%		- [35.9, -]	- [- , -]	- [35.9, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI		0.760 [0.508, 1.137]		
Stratified HR, 95% CI		0.783 [0.519, 1.182]		
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value		0.1803		
Two-sided Stratified log-rank p-value		0.2430		

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of Diarrhea. Patients with missing baseline or follow-up values are censored at randomization date.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-C30 - Summary of Time to Deterioration of Financial Impact (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		74 (30.5%)	32 (30.8%)	106 (30.5%)
Number of patients censored		169 (69.5%)	72 (69.2%)	241 (69.5%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		74.3 [67.8, 79.8]	65.4 [52.9, 75.4]	71.9 [66.2, 76.8]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		62.0 [53.4, 69.6]	57.5 [41.9, 70.3]	60.3 [52.7, 67.1]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		60.5 [51.4, 68.3]	43.1 [17.3, 66.8]	57.5 [49.3, 64.9]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		53.9 [43.0, 63.5]	0.0 [- , -]	49.3 [39.0, 58.9]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		50.0 [37.5, 61.3]	0.0 [- , -]	45.8 [34.1, 56.7]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		5.8 [4.2, 7.6]	2.3 [0.9, 7.5]	4.6 [2.3, 6.4]
50%		32.5 [18.7, -]	14.0 [7.5, 22.1]	22.1 [14.0, -]
75%		- [- , -]	22.1 [14.0, 22.1]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI		0.658 [0.430, 1.007]		
Stratified HR, 95% CI		0.702 [0.449, 1.098]		
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value		0.0523		
Two-sided Stratified log-rank p-value		0.1192		

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of Financial Impact. Patients with missing baseline or follow-up values are censored at randomization date.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Deterioration of Body Image (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		88 (36.2%)	42 (40.4%)	130 (37.5%)
Number of patients censored		155 (63.8%)	62 (59.6%)	217 (62.5%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		65.2 [58.2, 71.3]	45.4 [32.6, 57.3]	60.1 [54.0, 65.7]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		55.8 [47.2, 63.6]	45.4 [32.6, 57.3]	52.2 [44.8, 59.1]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		49.7 [39.6, 59.1]	45.4 [32.6, 57.3]	46.8 [37.9, 55.2]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		47.1 [36.3, 57.2]	- [- , -]	44.5 [34.9, 53.6]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		47.1 [36.3, 57.2]	- [- , -]	44.5 [34.9, 53.6]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		2.9 [2.1, 4.2]	1.4 [0.9, 1.7]	2.1 [1.5, 2.9]
50%		17.7 [11.5, -]	4.9 [2.8, -]	17.2 [7.6, -]
75%		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI		0.560 [0.384, 0.817]		
Stratified HR, 95% CI		0.556 [0.376, 0.820]		
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value		0.0023		
Two-sided Stratified log-rank p-value		0.0027		

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of Body Image. Patients with missing baseline or follow-up values are censored at randomization date.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Deterioration of Sexual Functioning (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		97 (39.9%)	23 (22.1%)	120 (34.6%)
Number of patients censored		146 (60.1%)	81 (77.9%)	227 (65.4%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		55.2 [48.0, 61.9]	73.0 [61.0, 81.8]	59.6 [53.4, 65.3]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		51.1 [43.3, 58.4]	61.0 [41.1, 76.0]	54.1 [46.9, 60.7]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		51.1 [43.3, 58.4]	61.0 [41.1, 76.0]	54.1 [46.9, 60.7]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		51.1 [43.3, 58.4]	- [- , -]	54.1 [46.9, 60.7]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		51.1 [43.3, 58.4]	- [- , -]	54.1 [46.9, 60.7]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		1.5 [0.9, 2.1]	4.2 [1.4, -]	1.6 [1.4, 2.1]
50%		- [5.0, -]	- [9.7, -]	- [8.3, -]
75%		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	1.651 [1.044, 2.612]			
Stratified HR, 95% CI	1.697 [1.057, 2.726]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.0305			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.0269			

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of Sexual Functioning. Patients with missing baseline or follow-up values are censored at randomization date.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Deterioration of Sexual Enjoyment (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		23 (9.5%)	8 (7.7%)	31 (8.9%)
Number of patients censored		220 (90.5%)	96 (92.3%)	316 (91.1%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		71.8 [60.1, 80.6]	74.3 [47.2, 88.9]	72.4 [62.1, 80.4]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		70.0 [58.1, 79.2]	44.6 [12.4, 73.2]	67.1 [55.6, 76.2]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		70.0 [58.1, 79.2]	29.7 [4.9, 61.5]	63.5 [50.5, 74.0]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		70.0 [58.1, 79.2]	- [- , -]	63.5 [50.5, 74.0]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		70.0 [58.1, 79.2]	- [- , -]	63.5 [50.5, 74.0]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		4.3 [2.2, -]	5.0 [1.0, 8.3]	4.9 [2.8, 14.6]
50%		- [- , -]	8.3 [5.0, -]	- [- , -]
75%		- [- , -]	- [7.7, -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI		0.729 [0.324, 1.638]		
Stratified HR, 95% CI		0.840 [0.342, 2.063]		
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value		0.4420		
Two-sided Stratified log-rank p-value		0.7026		

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of Sexual Enjoyment. Patients with missing baseline or follow-up values are censored at randomization date.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Deterioration of Future Perspective (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		68 (28.0%)	27 (26.0%)	95 (27.4%)
Number of patients censored		175 (72.0%)	77 (74.0%)	252 (72.6%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		74.9 [68.4, 80.2]	66.8 [54.0, 76.8]	72.6 [66.9, 77.5]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		69.9 [62.6, 76.1]	63.1 [48.8, 74.4]	68.0 [61.6, 73.5]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		65.5 [56.8, 72.8]	63.1 [48.8, 74.4]	64.0 [56.4, 70.6]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		63.3 [53.8, 71.4]	63.1 [48.8, 74.4]	61.9 [53.4, 69.3]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		51.0 [37.2, 63.2]	63.1 [48.8, 74.4]	50.4 [37.7, 61.9]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		5.8 [3.0, 14.4]	2.2 [1.4, 6.1]	5.0 [2.8, 7.4]
50%		- [24.8, -]	- [6.1, -]	- [24.8, -]
75%		- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI		0.696 [0.441, 1.099]		
Stratified HR, 95% CI		0.667 [0.417, 1.069]		
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value		0.1184		
Two-sided Stratified log-rank p-value		0.0908		

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of Future Perspective. Patients with missing baseline or follow-up values are censored at randomization date.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Deterioration of Side Effects (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		119 (49.0%)	50 (48.1%)	169 (48.7%)
Number of patients censored		124 (51.0%)	54 (51.9%)	178 (51.3%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		56.3 [49.3, 62.7]	38.9 [26.5, 51.2]	52.1 [46.0, 57.8]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		42.8 [34.3, 51.0]	29.2 [12.4, 48.5]	39.9 [32.5, 47.2]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		38.0 [28.9, 47.0]	- [- , -]	34.3 [26.3, 42.5]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		31.7 [22.1, 41.8]	- [- , -]	28.7 [20.1, 37.8]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		24.7 [14.0, 37.0]	- [- , -]	22.3 [12.8, 33.5]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		1.6 [1.4, 2.3]	1.4 [0.8, 1.6]	1.5 [1.4, 2.1]
50%		9.3 [5.8, 12.5]	3.5 [2.1, 10.6]	7.5 [4.9, 11.4]
75%		29.8 [19.1, -]	12.5 [10.6, -]	29.8 [18.4, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI		0.642 [0.456, 0.904]		
Stratified HR, 95% CI		0.654 [0.460, 0.930]		
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value		0.0107		
Two-sided Stratified log-rank p-value		0.0175		

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of Side Effects. Patients with missing baseline or follow-up values are censored at randomization date.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Deterioration of Breast Symptoms (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization
PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		59 (24.3%)	29 (27.9%)	88 (25.4%)
Number of patients censored		184 (75.7%)	75 (72.1%)	259 (74.6%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		78.3 [72.1, 83.3]	64.0 [50.4, 74.9]	74.9 [69.4, 79.7]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		71.1 [62.8, 77.9]	57.6 [39.9, 71.9]	68.0 [60.6, 74.3]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		67.2 [57.4, 75.2]	23.1 [1.8, 58.6]	61.4 [52.0, 69.5]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		61.3 [49.1, 71.5]	- [- , -]	56.0 [44.7, 65.9]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		58.3 [45.1, 69.3]	- [- , -]	53.2 [41.2, 63.9]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		10.4 [4.2, 21.0]	2.9 [1.5, 4.9]	5.8 [3.1, 11.1]
50%		37.4 [23.5, -]	12.5 [8.8, -]	37.4 [21.0, -]
75%		- [- , -]	15.4 [12.5, -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI		0.529 [0.334, 0.839]		
Stratified HR, 95% CI		0.579 [0.359, 0.932]		
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value		0.0059		
Two-sided Stratified log-rank p-value		0.0228		

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of Breast Symptoms. Patients with missing baseline or follow-up values are censored at randomization date.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Deterioration of Arm Symptoms (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		122 (50.2%)	49 (47.1%)	171 (49.3%)
Number of patients censored		121 (49.8%)	55 (52.9%)	176 (50.7%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		51.9 [44.8, 58.4]	37.8 [25.4, 50.0]	48.4 [42.3, 54.2]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		42.8 [34.7, 50.5]	28.3 [12.0, 47.2]	39.8 [32.7, 46.8]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		35.9 [26.9, 44.9]	- [- , -]	32.4 [24.3, 40.7]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		31.9 [22.6, 41.6]	- [- , -]	28.8 [20.4, 37.6]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		29.9 [20.5, 39.8]	- [- , -]	27.0 [18.6, 36.1]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		1.6 [1.4, 2.2]	1.4 [0.9, 1.6]	1.5 [1.4, 2.1]
50%		6.9 [4.2, 14.9]	3.9 [2.1, 11.9]	5.6 [4.2, 10.4]
75%		- [22.8, -]	12.5 [11.9, -]	34.0 [17.5, -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI		0.722 [0.514, 1.015]		
Stratified HR, 95% CI		0.710 [0.497, 1.014]		
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value		0.0603		
Two-sided Stratified log-rank p-value		0.0583		

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-BR23=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module; HR=hazard ratio; MID=minimally important difference; N=number of patients; PCT=physician's choice treatment; PRO=patient-reported outcome.

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Method. [b] Calculated based on Greenwood Method. [c] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a ≥ 10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of Arm Symptoms. Patients with missing baseline or follow-up values are censored at randomization date.

Talazoparib (PF-06944076) C3441009

EORTC QLQ-BR23 - Summary of Time to Deterioration of Upset by Hair Loss (MID=10) with Additional Stratification by Protocol Version used at Randomization

PRO Subpopulation (PRO Population without Gemcitabin patients)

	Talazoparib vs. Overall PCT	Talazoparib (N=243)	Overall PCT (N=104)	Total (N=347)
Number of patients at risk		243 (100.0%)	104 (100.0%)	347 (100.0%)
Number of patients with events		16 (6.6%)	5 (4.8%)	21 (6.1%)
Number of patients censored		227 (93.4%)	99 (95.2%)	326 (93.9%)
Probability of being event-free at Month 6 [a], 95% CI [b]		49.2 [28.6, 67.0]	74.2 [48.6, 88.4]	54.2 [35.8, 69.3]
Probability of being event-free at Month 12 [a], 95% CI [b]		43.8 [23.5, 62.5]	74.2 [48.6, 88.4]	49.7 [31.1, 65.8]
Probability of being event-free at Month 18 [a], 95% CI [b]		43.8 [23.5, 62.5]	- [- , -]	49.7 [31.1, 65.8]
Probability of being event-free at Month 24 [a], 95% CI [b]		43.8 [23.5, 62.5]	- [- , -]	49.7 [31.1, 65.8]
Probability of being event-free at Month 30 [a], 95% CI [b]		43.8 [23.5, 62.5]	- [- , -]	49.7 [31.1, 65.8]
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)				
Quartiles, 95% CI [c]				
25%		3.0 [0.8, 5.6]	0.8 [0.1, -]	3.0 [0.8, 5.6]
50%		5.8 [3.4, -]	- [0.8, -]	6.9 [5.5, -]
75%		- [6.9, -]	- [- , -]	- [- , -]
Cox proportional hazards model				
Unstratified HR, 95% CI	1.272 [0.461, 3.510]			
Stratified HR, 95% CI	1.166 [0.357, 3.806]			
Log-rank test				
Two-sided Unstratified log-rank p-value	0.6417			
Two-sided Stratified log-rank p-value	0.7994			

4. Patienten- und Baselinecharakteristika der mITT-Population

Protocol 673-301

**Table 14.1.2.1.1
Patient Disposition by Treatment Phase
(ITT population without Gemcitabine)**

TreatmentPhase	Talazoparib (N=266)	OverallPCT (N=130)	Total (N=396)
Did not receive studydrug	1 (0.4%)	16 (12.3%)	17 (4.3%)
Treated	265 (99.6%)	114 (87.7%)	379 (95.7%)
Ongoing	15 (5.6%)	1 (0.8%)	16 (4.0%)
Discontinued	250 (94.0%)	113 (86.9%)	363 (91.7%)
Primary reason for discontinuation of study drug			
Adverse event	15 (5.6%)	7 (5.4%)	22 (5.6%)
Death	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
Progressive disease [1]	216 (81.2%)	85 (65.4%)	301 (76.0%)
Withdrawalby subject	6 (2.3%)	24 (18.5%)	30 (7.6%)
Physician decision	13 (4.9%)	11 (8.5%)	24 (6.1%)
Other	1 (0.4%)	1 (0.8%)	2 (0.5%)
Long-term follow-up phase disposition			
Ongoing	53 (19.9%)	19 (14.6%)	72 (18.2%)
Off study	213 (80.1%)	111 (85.4%)	324 (81.8%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies.

Percentages are based on the total number of randomized patients in each treatment group and overall.

[1] Progressive disease is by local investigator assessment.

Protocol 673-301

Table 14.1.2.1.1
Patient Disposition by Treatment Phase
(ITT population without Gemcitabine)

TreatmentPhase	Talazoparib (N=266)	OverallPCT (N=130)	Total (N=396)
Primary reason for discontinuation of study			
Death	193 (72.6%)	89 (68.5%)	282 (71.2%)
Lost to follow-up	11 (4.1%)	6 (4.6%)	17 (4.3%)
Withdrawalof consent	9 (3.4%)	16 (12.3%)	25 (6.3%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies.

Percentages are based on the total number of randomized patients in each treatment group and overall.

[1] Progressive disease is by local investigator assessment.

Protocol 673-301

Table 14.1.4.2.1.2
Medical History and Breast Cancer Disease Characteristics -- Investigator Assessments
(ITT population without Gemcitabine)

Baseline Characteristics	Talazoparib (N=266)	Overall PCT (N=130)	Total (N=396)
Locally advanced breast cancer only	13 (4.9%)	9 (6.9%)	22 (5.6%)
Distant metastases	252 (94.7%)	121 (93.1%)	373 (94.2%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies. Percentages in the BRCA categories are based on the number of patient in that category.

[1] Triple-negative: ER negative, PR negative and HER2 negative; Hormone receptor positive: any of the ER, PR or HER2 positivity.

[2] If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, Myriad result (if positive) will be used. If both a Myriad and a local laboratory result exist in the database, the local result (if the Myriad result is negative) will be used.

[3] Measurable disease is defined as the presence of at least 1 target lesion at baseline identified by the investigator.

[4] Visceral disease is defined as non-nodal target or non-target lesions identified at lung, liver, kidney, heart, stomach, small intestine, colon, rectum, ovary, uterus/endometrium, pancreas, thyroid, adrenal, spleen at baseline.

[5] A patient may be counted in more than one category. Other includes all other prespecified sites as well as location.

Protocol 673-301

Table 14.1.5.1.1
Summary of Prior Anthracycline and/or Taxane Therapies for Breast Cancer
(ITT population without Gemcitabine)

Baseline Characteristics	Talazoparib (N=266)	Overall PCT (N=130)	Total (N=396)
Number of patients who received the following prior therapies	259 (97.4%)	125 (96.2%)	384 (97.0%)
Anthracycline and Taxane	205 (77.1%)	95 (73.1%)	300 (75.8%)
Anthracycline or Taxane	259 (97.4%)	125 (96.2%)	384 (97.0%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies.

All numbers displayed are based on data from Prior Study Cancer Treatment and Prior and Concomitant Radiation Cancer Treatment CRFs.

Table 14.1.5.5.1
Summary of Prior Hormonal Therapies in Hormone Positive (HR+) Breast Cancer Patients
(Hormone Receptor Positive ITT Population without Gemcitabine)

	Talazoparib (N=143)	Overall PCT (N=77)	Total (N=220)
Number of prior hormonal-based regimens in any setting (adjuvant + advanced) derived from eCRF summary			
n	143	77	220
Mean (SD)	2.0(1.25)	2.0(1.47)	2.0(1.33)
Median	2.0	2.0	2.0
Min, Max	0, 6	0, 6	0, 6
0 prior regimen	12 (8.4%)	13 (16.9%)	25 (11.4%)
>=1 regimen	131 (91.6%)	64 (83.1%)	195 (88.6%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies.

Hormone receptor positivity was determined based on the last pathology report. Doublet regimens that contained at least one hormone therapy were considered a regimen.

Protocol 673-301

Table 14.1.8.1.1
Summary of Poststudy Antineoplastic Therapies by Who Drug Classification
(ITT population without Gemcitabine)

ATC Level 2 Description Generic Name	Talazoparib (N=266)	Overall PCT (N=130)	Total (N=396)
Number of patients who received postbaseline antineoplastic therapy	216 (81.2%)	101 (77.7%)	317 (80.1%)
All Other Therapeutic Products	1 (0.4%)	1 (0.8%)	2 (0.5%)
All Other Therapeutic Products	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
Calcium Folate	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Antineoplastic Agents	211 (79.3%)	101 (77.7%)	312 (78.8%)
Carboplatin	104 (39.1%)	47 (36.2%)	151 (38.1%)
Capecitabine	95 (35.7%)	20 (15.4%)	115 (29.0%)
Gemcitabine	69 (25.9%)	37 (28.5%)	106 (26.8%)
Eribulin	71 (26.7%)	24 (18.5%)	95 (24.0%)
Paclitaxel	43 (16.2%)	18 (13.8%)	61 (15.4%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies. ATC= Anatomical Therapeutic Chemical.

For all percentages, the denominator is the number of patients in each treatment group within the ITT population.

Therapeutic class is based on the WHO Drug Dictionary. Patients are counted once at each level of summarization (overall, drug class, and generic name).

Protocol 673-301

Table 14.1.8.1.1
Summary of Poststudy Antineoplastic Therapies by Who Drug Classification
(ITT population without Gemcitabine)

ATC Level 2 Description Generic Name	Talazoparib (N=266)	Overall PCT (N=130)	Total (N=396)
Antineoplastic Agents (cont)			
Palbociclib	35 (13.2%)	14 (10.8%)	49 (12.4%)
Vinorelbine	37 (13.9%)	12 (9.2%)	49 (12.4%)
Olaparib	6 (2.3%)	33 (25.4%)	39 (9.8%)
Cyclophosphamide	24 (9.0%)	13 (10.0%)	37 (9.3%)
Cisplatin	27 (10.2%)	9 (6.9%)	36 (9.1%)
Paclitaxel Albumin	20 (7.5%)	12 (9.2%)	32 (8.1%)
Methotrexate	18 (6.8%)	4 (3.1%)	22 (5.6%)
Doxorubicin	15 (5.6%)	6 (4.6%)	21 (5.3%)
Bevacizumab	13 (4.9%)	3 (2.3%)	16 (4.0%)
Fluorouracil	12 (4.5%)	3 (2.3%)	15 (3.8%)
Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride	6 (2.3%)	9 (6.9%)	15 (3.8%)
Pembrolizumab	9 (3.4%)	3 (2.3%)	12 (3.0%)
Docetaxel	7 (2.6%)	4 (3.1%)	11 (2.8%)
Poly Adp-Ribose Polymerase Inhibitor	3 (1.1%)	8 (6.2%)	11 (2.8%)
Epirubicin	8 (3.0%)	2 (1.5%)	10 (2.5%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies. ATC=Anatomical Therapeutic Chemical.

For all percentages, the denominator is the number of patients in each treatment group within the ITT population.

Therapeutic class is based on the WHO Drug Dictionary. Patients are counted once at each level of summarization (overall, drug class, and generic name).

Protocol 673-301

Table 14.1.8.1.1
Summary of Poststudy Antineoplastic Therapies by Who Drug Classification
(ITT population without Gemcitabine)

ATC Level 2 Description Generic Name	Talazoparib (N=266)	Overall PCT (N=130)	Total (N=396)
Antineoplastic Agents (cont)			
Trastuzumab	6 (2.3%)	1 (0.8%)	7 (1.8%)
Veliparib	2 (0.8%)	5 (3.8%)	7 (1.8%)
Atezolizumab	5 (1.9%)	1 (0.8%)	6 (1.5%)
Everolimus	4 (1.5%)	1 (0.8%)	5 (1.3%)
Irinotecan	3 (1.1%)	2 (1.5%)	5 (1.3%)
Ixabepilone	4 (1.5%)	1 (0.8%)	5 (1.3%)
Liposomal Doxorubicin Hydrochloride	3 (1.1%)	2 (1.5%)	5 (1.3%)
Abemaciclib	2 (0.8%)	2 (1.5%)	4 (1.0%)
Dinaciclib	2 (0.8%)	1 (0.8%)	3 (0.8%)
Lurbinectedin	2 (0.8%)	1 (0.8%)	3 (0.8%)
Pertuzumab	3 (1.1%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
Ribociclib	1 (0.4%)	2 (1.5%)	3 (0.8%)
Antineoplastic Agents	2 (0.8%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
Mitomycin	2 (0.8%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
Other Antineoplastic Agents	0 (0.0%)	2 (1.5%)	2 (0.5%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies. ATC=Anatomical Therapeutic Chemical.

For all percentages, the denominator is the number of patients in each treatment group within the ITT population.

Therapeutic class is based on the WHO Drug Dictionary. Patients are counted once at each level of summarization (overall, drug class, and generic name).

Protocol 673-301

Table 14.1.8.1.1
Summary of Poststudy Antineoplastic Therapies by Who Drug Classification
(ITT population without Gemcitabine)

ATC Level 2 Description Generic Name	Talazoparib (N=266)	Overall PCT (N=130)	Total (N=396)
Antineoplastic Agents (cont)			
Oxaliplatin	0 (0.0%)	2 (1.5%)	2 (0.5%)
Temozolomide	2 (0.8%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
Arsenic Trioxide	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
Avelumab	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Cyclophosphamide W/Fluorouracil/Methotrexate	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
Cytarabine	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Durvalumab	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
Entinostat	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
Etirinotecan Pegol	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Etoposide	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Glembatumumab	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Idasanutlin	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
Ifosfamide	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Lapatinib	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Lomustine	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies. ATC=Anatomical Therapeutic Chemical.

For all percentages, the denominator is the number of patients in each treatment group within the ITT population.

Therapeutic class is based on the WHO Drug Dictionary. Patients are counted once at each level of summarization (overall, drug class, and generic name).

Protocol 673-301

Table 14.1.8.1.1
Summary of Poststudy Antineoplastic Therapies by Who Drug Classification
(ITT population without Gemcitabine)

ATC Level 2 Description Generic Name	Talazoparib (N=266)	Overall PCT (N=130)	Total (N=396)
Antineoplastic Agents (cont)			
Nivolumab	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Orteronel	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
Protein Kinase Inhibitors	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
Sacituzumab Govitecan	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Sapacitabine	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Seliciclib	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Taselisib	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Topotecan	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Trastuzumab Emtansine	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Tretinoin	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
Vinblastine	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Vinblastine Sulfate	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Vincristine	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
Xentuzumab	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies. ATC=Anatomical Therapeutic Chemical.

For all percentages, the denominator is the number of patients in each treatment group within the ITT population.

Therapeutic class is based on the WHO Drug Dictionary. Patients are counted once at each level of summarization (overall, drug class, and generic name).

Protocol 673-301

Table 14.1.8.1.1
Summary of Poststudy Antineoplastic Therapies by Who Drug Classification
(ITT population without Gemcitabine)

ATC Level 2 Description Generic Name	Talazoparib (N=266)	Overall PCT (N=130)	Total (N=396)
Endocrine Therapy	63 (23.7%)	29 (22.3%)	92 (23.2%)
Fulvestrant	32 (12.0%)	17 (13.1%)	49 (12.4%)
Letrozole	26 (9.8%)	7 (5.4%)	33 (8.3%)
Exemestane	20 (7.5%)	8 (6.2%)	28 (7.1%)
Tamoxifen	3 (1.1%)	3 (2.3%)	6 (1.5%)
Anastrozole	4 (1.5%)	1 (0.8%)	5 (1.3%)
Goserelin	3 (1.1%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
Leuprorelin	2 (0.8%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
Bicalutamide	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Buserelin	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Estradiol	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Megestrol Acetate	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
Triptorelin Embonate	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies. ATC=Anatomical Therapeutic Chemical.

For all percentages, the denominator is the number of patients in each treatment group within the ITT population.

Therapeutic class is based on the WHO Drug Dictionary. Patients are counted once at each level of summarization (overall, drug class, and generic name).

Protocol 673-301

Table 14.1.8.1.1
Summary of Poststudy Antineoplastic Therapies by Who Drug Classification
(ITT population without Gemcitabine)

ATC Level 2 Description Generic Name	Talazoparib (N=266)	Overall PCT (N=130)	Total (N=396)
Immunosuppressants	13 (4.9%)	6 (4.6%)	19 (4.8%)
Everolimus	13 (4.9%)	5 (3.8%)	18 (4.5%)
Canakinumab	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
Investigational Drug	11 (4.1%)	11 (8.5%)	22 (5.6%)
Investigational Drug	11 (4.1%)	11 (8.5%)	22 (5.6%)

The analysis data cutoff date is 30SEP2019.

PCT=Physician's Choice Therapies. ATC=Anatomical Therapeutic Chemical.

For all percentages, the denominator is the number of patients in each treatment group within the ITT population.

Therapeutic class is based on the WHO Drug Dictionary. Patients are counted once at each level of summarization (overall, drug class, and generic name).

5. Multiple Imputation

Tabelle 1: Multiple Imputation (mITT-Population, 2. Datenschnitt: 30.09.2019)

Studie EMBRACA	HR [95 %-KI]; p-Wert
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	
mITT Safety-Analyseset	0,746 [0,566; 0,973]; 0,0337
Anämie	
mITT Safety-Analyseset	8,192 [3,011; 15,706]; < 0,0001
Thrombozytopenie	
mITT Safety-Analyseset	8,906 [1,206; 66,785]; 0,0327
Diarrhö	
mITT Safety-Analyseset	0,098 [0,026; 0,653]; 0,0035
Neutropenie	
mITT Safety-Analyseset	0,61 [0,381; 0,971]; 0,0381
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
mITT Safety-Analyseset	0,041 [0,004; 0,277]; 0,003
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	
Globaler Gesundheitszustand	
mITT PRO-Analyseset	0,623 [0,441; 0,85]; 0,0047
Körperliche Funktion	
mITT PRO-Analyseset	0,507 [0,364; 0,725]; 0,0001
Rollenfunktion	
mITT	0,574 [0,41; 0,765]; 0,0005

Studie EMBRACA	HR [95 %-KI]; p-Wert
PRO-Analyseset	
Kognitive Funktion	
mITT PRO-Analyseset	0,721 [0,512; 0,984]; 0,0493
Emotionale Funktion	
mITT PRO-Analyseset	0,536 [0,379; 0,773]; 0,0006
Soziale Funktion	
mITT PRO-Analyseset	0,597 [0,427; 0,834]; 0,0026
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	
Globaler Gesundheitszustand	
mITT PRO-Analyseset	0,354 [0,273; 0,588]; < 0,0001
Körperliche Funktion	
mITT PRO-Analyseset	0,323 [0,228; 0,513]; < 0,0001
Rollenfunktion	
mITT PRO-Analyseset	0,381 [0,276; 0,566]; < 0,0001
Kognitive Funktion	
mITT PRO-Analyseset	0,401 [0,262; 0,571]; < 0,0001
Emotionale Funktion	
mITT PRO-Analyseset	0,294 [0,166; 0,408]; < 0,0001

Studie EMBRACA	HR [95 %-KI]; p-Wert
Soziale Funktion	
mITT PRO-Analyseset	0,452 [0,297; 0,636]; 0,0004

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer

Datum	22. September 2020
Stellungnahme zu	Talazoparib (Mammakarzinom), Nr. 962, A20-48 Version 1.0, Stand: 28.08.2020
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Arzneimittel</u></p> <p>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).</p> <p>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 γH2AX (Histonprotein aus der H2A-Familie, das vom H2AFX-Gen kodiert wird), einem Marker für DNA-Doppelstrangbrüche, sowie zu einer verringerten Zellproliferation und</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 Tumorwachstum und erhöhte die γH2AX-Konzentration und Apoptose im Tumor (1).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung Tab. 4, S. 13	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Talazoparib</p> <table border="1" data-bbox="331 758 1207 965"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 758 891 826">Indikation</th> <th data-bbox="891 758 1207 826">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 826 891 965">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}</td> <td data-bbox="891 826 1207 965">Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Therapie^e</td> </tr> </tbody> </table> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</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 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.</p>	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	
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					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>BRCA: Breast Cancer Gene 1 und 2; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> </div>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 57</p>	<p>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.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>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.</p> <p>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</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde in der vorliegenden Indikation durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde vorausgesetzt, dass für die Patienten eine alleinige endokrine Therapie nicht mehr angezeigt ist. Weiterhin wurde davon ausgegangen, dass die Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Chemotherapie in der Regel eine Taxan- und/oder Anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten haben. Laut Leitlinien wird für chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten mit HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom bei Krankheitsprogression oder Rezidiv eine weitere zytotoxische Chemotherapie empfohlen. Bezüglich der zytotoxischen Chemotherapien sollten primär Monotherapien zur Anwendung kommen. Lediglich bei stärkeren Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten wird eine Polychemotherapie als indiziert angesehen.</p> <p>Aufgrund des hohen Stellenwertes der Anthrazykline und Taxane in der Behandlung des Mammakarzinoms kommen diese bei</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden. Durch die Auswahl der ZVT vom G-BA wird diese Behandlungsoption gewissermaßen „übersprungen“.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Zudem besteht auch eine Zulassung von Olaparib, einem Arzneimittel derselben Wirkstoffgruppe für diese Indikation mit</p>	<p>Patienten in Betracht, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben sollten oder auch als Re-Therapie bei entsprechend individuellen Voraussetzungen.</p> <p>Zusammenfassend wurde daher im vorliegenden Anwendungsgebiet „Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie“ als zweckmäßige Vergleichstherapie für Talazoparib als Monotherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einem Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (3;4).	
	<p><u>Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>	<p>Für den Nachweis des Zusatznutzens von Talazoparib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie EMBRACA vorgelegt.</p> <p>EMBRACA ist eine multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Studie, in der Talazoparib mit einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder Gemcitabin verglichen wird. In die derzeit noch laufende globale Studie, die im Oktober 2014 startete, wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs mit BRCA1/2-Mutation in der Keimbahn eingeschlossen. Die Patienten mussten, außer bei Vorliegen einer Kontraindikation, in der (neo-)adjuvanter oder metastasierter Situation mit einem Anthrazyklin und Taxan vorbehandelt sein. Hormonrezeptor-positive Patienten mussten zudem mindestens eine endokrine Therapie in der adjuvanter oder metastasierter Situation erhalten haben und unter dieser eine Krankheitsprogression erfahren haben oder sie mussten für eine endokrine Therapie ungeeignet sein. Für das lokal fortgeschrittene</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
IQWiG Dossier- bewertung Tab. 9, S. 26	<p>Chemotherapieschemata für die metastasierte Erkrankung erlaubt (nur 60 % vorbehandelt). Ausschlusskriterien waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fortgeschrittenes Krankheitsstadium unter einer platinbasierten Therapie • krankheitsfreies Intervall < 6 Monate nach adjuvanter platinbasierter Therapie • Vorliegen „aktiver“ Hirnmetastasen • Vortherapie mit einem PARPi. <p>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:</p> <table border="1" data-bbox="331 1062 1189 1222"> <thead> <tr> <th>Altersgruppen n (%)</th> <th>Talazoparib</th> <th>Standardtherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 50 Jahre</td> <td>171 (64,3)</td> <td>62 (47,7)</td> </tr> <tr> <td>≥ 50 bis < 65 Jahre</td> <td>70 (26,3)</td> <td>58 (44,6)</td> </tr> <tr> <td>≥ 65 Jahre</td> <td>25 (9,4)</td> <td>10 (7,7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p>	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)	<p>oder metastasierte Stadium der Erkrankung waren maximal drei vorangegangene Chemotherapielinien erlaubt.</p> <p>Die 431 eingeschlossenen Patienten wurden 2:1 in den Talazoparib-Arm (N=287) und in den Arm mit einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes (N=144) randomisiert, wobei die individuelle Therapiewahl vor der Randomisierung getroffen wurde. Gemcitabin, stellt keine Therapieoption gemäß der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Daher legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur sogenannten modifizierten Intention-to-treat (mITT)-Population vor, für die er aus beiden Behandlungsarmen die zu Gemcitabin randomisierten Patienten ausschließt. Der Ausschluss führt zu einer Anzahl von 266 Patienten im Talazoparib-Arm und 130 Patienten im Chemotherapiearm.</p> <p>Die Studie EMBRACA wird in 145 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 2. Datenschnitt vom 30.09.2019 herangezogen.</p>
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)												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 21–22, Tab. 9, S. 26– 28</p> <p>Dossier pU Modul 4 S. 36</p>	<p>Aussage für die Behandler von männlichen Patienten mit Mammakarzinom, aber von geringem Gewicht für die Gesamtpopulation.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung S. 32–36	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung zieht das IQWiG den prädefinierten Datenschnitt vom 30.09.2019 heran.</p> <p>Effektive Behandlungsdauer war 6,9 Monate im Talazoparib-Arm und 3,1 Monate im Standardtherapie-Arm. Die Beobachtungszeit für</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 35–36	<p>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.</p> <p>Angaben für die relevante Teilpopulation liegen nicht vor.</p> <p>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.</p> <p>Im Einzelnen zieht das IQWiG für die Nutzenbewertung folgende Endpunkte heran:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtüberleben • Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ○ 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) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ○ erhoben mit dem globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie den Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 • Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
IQWiG Dossier- bewertung Tab. 14, S. 37–38	<p><u>Ergebnisse: Nutzen</u></p> <p>Mortalität</p> <p>Die Ergebnisse zur Endpunktkategorie Mortalität sind in Tabelle 2 dargestellt.</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse Endpunktkategorie Mortalität</p> <table border="1" data-bbox="331 683 1207 1066"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">Talazoparib</th> <th colspan="2">Chemotherapie nach Wahl des Arztes^a</th> <th rowspan="2">Talazoparib vs. Chemotherapie HR (95 % CI) p-Wert</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) n (%)</th> <th>N</th> <th>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtüberleben</td> <td>266</td> <td>19,6 (16,7–22,7) 199 (74,8)</td> <td>130</td> <td>19,8 (17,6–22,4) 97 (74,6)</td> <td>0,86 (0,67–1,10) 0,236</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p>	Endpunkt	Talazoparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes ^a		Talazoparib vs. Chemotherapie HR (95 % CI) p-Wert	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) n (%)	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	<p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie keinen statistisch signifikanten Effekt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird kein Zusatznutzen festgestellt.</p>
Endpunkt	Talazoparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes ^a		Talazoparib vs. Chemotherapie HR (95 % CI) p-Wert													
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) n (%)														
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													
IQWiG Dossier- bewertung S. 14, S. 37–38	<p>Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Die Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind in Tabelle 3 dargestellt.</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität</p>																	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	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	243	2,1 (1,5–2,8) 166 (68,3)	10 4	1,5 (1,4–1,9) 69 (66,3)	0,74 (0,55–0,99) 0,043
	Übelkeit+ Erbrechen	243	3,8 (2,3–7,5) 139 (57,2)	10 4	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)	10 4	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)	10 4	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)	10 4	3,2 (1,8–8,1) 53 (51,0)	0,54 (0,38–0,76) < 0,001
	Appetivverlust	243	7,4 (4,9–11,9) 128 (52,7)	10 4	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)	10 4	10,1 (3,7; n. b.) 37 (35,6)	1,03 (0,70–1,50) 0,884

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						
	Diarrhö	243	10,7 (8,2–16,0) 103 (42,4)	10 4	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	243	9,3 (5,8–12,5) 119 (49,0)	10 4	3,5 (2,1–10,6) 50 (48,1)	0,65 (0,46–0,92) 0,013	
	Symptome Brustbereich	243	37,4 (23,5; n. b.) 59 (24,3)	10 4	12,5 (8,8; n. b.) 29 (27,9)	0,54 (0,34–0,86) 0,008	
	Symptome Armbereich	243	6,9 (4,2–14,9) 122 (50,2)	10 4	3,9 (2,1–11,9) 49 (47,1)	0,70 (0,50–0,99) 0,044	
	globaler Gesundheitsstatus	243	5,7 (3,8–7,8) 130 (53,5)	10 4	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)	10 4	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)	10 4	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)	10 4	2,8 (1,7–3,7) 56 (53,8)	0,71 (0,51–0,98) 0,038	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung	emotionale Funktion	243	10,7 (6,4–24,3) 101 (41,6)	10 4	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)	10 4	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	243	17,7 (11,5; n. b.) 88 (36,2)	10 4	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)	10 4	14,0 (3,6; n. b.) 33 (31,7)	0,95 (0,63–1,42) 0,799	
	Freude an Sex	keine verwertbaren Daten ^d					
	Zukunfts- perspektive	243	n. e. (24,8; n. b.) 68 (28,0)	10 4	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. Vorteile zeigen sich in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, hier im globalen Gesundheitsstatus sowie allen Funktionsskalen des						Für die Bewertung des Zusatznutzens von Talazoparib liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie EMBRACA Ergebnisse im Vergleich zu Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
Tab. 15, S. 48–50; S. 53	<p>EORTC QLQ-C30 und der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23.</p> <p>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.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie keinen statistisch signifikanten Effekt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird kein Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Die Ergebnisse zur Symptomatik zeigen positive Effekte durch eine Behandlung mit Talazoparib bei mehreren Symptomen sowohl der erhobenen Krebs- als auch Brustkrebs-spezifischen Symptomatik, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung bei der Symptomatik gegenüber einer Behandlung mit Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin bewertet werden.</p> <p>Angesichts positiver Effekte auf mehrere bzw. auf die überwiegende Anzahl der erhobenen Endpunkte zur Krebs- sowie Brustkrebs-spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, mit zudem teils deutlichem Ausmaß, lässt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Talazoparib feststellen, dessen Ausmaß insgesamt als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p>								
IQWiG Dossier- bewertung Tab. 14, S. 38–40	<p><u>Ergebnisse: Schaden</u></p> <p>Die Ergebnisse zu den Schadensendpunkten sind in Tabelle 4 dargestellt.</p> <p>Tabelle 4: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden</p> <table border="1" data-bbox="327 1262 1209 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 1262 535 1385">Endpunkt</th> <th data-bbox="535 1262 775 1385">Talazoparib (N = 265)</th> <th data-bbox="775 1262 1016 1385">Chemotherapie nach Wahl des Arztes^a (N = 114)</th> <th data-bbox="1016 1262 1209 1385">Talazoparib vs. Chemotherapi e^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Talazoparib (N = 265)	Chemotherapie nach Wahl des Arztes ^a (N = 114)	Talazoparib vs. Chemotherapi e ^a					<p>Bei den Nebenwirkungen ist hinsichtlich des Endpunktes schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) ein Vorteil von Talazoparib im Vergleich zu Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin festzustellen. Kein Unterschied zeigte sich für die Endpunkte schwerwiegende UE sowie Abbruchs wegen UE. Bei den spezifischen UE liegen Vor- und Nachteile vor, jedoch überwiegen die positiven Effekte. In der Kategorie Nebenwirkungen ist somit insgesamt ein Vorteil von Talazoparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin festzustellen.</p>
Endpunkt	Talazoparib (N = 265)	Chemotherapie nach Wahl des Arztes ^a (N = 114)	Talazoparib vs. Chemotherapi e ^a							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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)	–
	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	n. e. 2 (0,8)	n. e. (16,5; n. b.) 8 (7,0)	0,04 (0,01–0,32) < 0,001

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1" data-bbox="320 432 1218 643"> <tr> <td>Unterhautgewebe</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Augenerkrankungen (SOC, UE)</td> <td>n. e. 35 (13,2)</td> <td>20,0 (20,0; n. b.) 21 (18,4)</td> <td>0,38 (0,21–0,68) < 0,001</td> </tr> <tr> <td>Parästhesie</td> <td>n. e. 13 (4,9)</td> <td>n. e. 14 (12,3)</td> <td>0,23 (0,10–0,53) < 0,001</td> </tr> </table> <p data-bbox="320 643 1218 900"> 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 </p>	Unterhautgewebe				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	
Unterhautgewebe														
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											
IQWiG Dossierbewertung, Tab. 15, S. 50–52; Tab. 16, S. 53	<p>Schwere Nebenwirkungen traten unter Talazoparib signifikant seltener als im Vergleichsarm auf, während sich bezüglich SUE kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte.</p> <p>Als <u>Nachteile</u> von Talazoparib führt das IQWiG folgende UE auf, die entsprechend eingestuft werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schwere bzw. schwerwiegende Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3) ○ Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) <p>Als <u>Vorteile</u> von Talazoparib führt das IQWiG folgende UE auf, die entsprechend eingestuft werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schwere bzw. schwerwiegende Nebenwirkungen: 	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>Die Erhebung aller Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>In der Studie EMBRACA trat im Interventionsarm bei 98,5 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 97,4 % der Patienten.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p>												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ○ Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) ○ Diarrhoe (CTCAE-Grad ≥ 3) ○ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3) <ul style="list-style-type: none"> ● nicht schwere bzw. schwerwiegende Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hand-Fuß-Syndrom ○ Augenerkrankungen ○ Paraesthesie <p>Nicht detailliert dargestellt wird, auf welche UE genau die Therapieabbrüche aufgrund von UE am häufigsten zurückzuführen sind.</p>	<p>Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.</p> <p><i>Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)</i></p> <p>Es zeigte sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Talazoparib.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p>Die Auswahl spezifischer UE erfolgte durch das IQWiG anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.</p> <p>Es ergaben sich für Talazoparib statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der spezifischen UE Augenerkrankungen, Hand-Fuß-Syndrom und Parästhesie sowie der spezifischen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Neutropenie und Diarrhö. Demgegenüber zeigten sich für Talazoparib statistisch signifikante Nachteile hinsichtlich der spezifischen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Anämie und Thrombozytopenie. In der Gesamtbetrachtung der</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
		Endpunkte zu den spezifischen UE überwiegen die positiven Effekte durch Talazoparib. In der Kategorie Nebenwirkungen ist somit in der Gesamtschau ein Vorteil von Talazoparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin festzustellen.			
IQWiG Dossier- bewertung, Tab. 14, S. 37	<p><u>Klinische Aspekte</u></p> <p>Auch wenn sich bezüglich der Inzidenz von Fatigue ein marginal statistisch signifikanter Behandlungsunterschied <i>zugunsten</i> 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.</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.			
IQWiG Dossier- bewertung Tab. 17, S. 54	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens von Talazoparib durch das IQWiG ist in Tabelle 5 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 5: Bewertung des Zusatznutzens von Talazoparib</p> <table border="1" data-bbox="331 1284 1191 1353"> <tr> <td data-bbox="331 1284 689 1353">Indikation</td> <td data-bbox="689 1284 936 1353">pharmazeutischer Unternehmer</td> <td data-bbox="936 1284 1191 1353">IQWiG</td> </tr> </table>	Indikation	pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG	In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA basierend auf den deutlichen Vorteilen in den Endpunktkategorien Morbidität (Symptomatik) und gesundheitsbezogene Lebensqualität, die in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation darüber hinaus eine besondere Relevanz haben, sowie basierend auf den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen einen beträchtlichen Zusatznutzen für Talazoparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin fest.
Indikation	pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
IQWiG Dossier-	<table border="1" data-bbox="344 440 1193 722"> <tr> <td data-bbox="344 440 683 722"> Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen/Patient*Innen mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2- negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mamma- karzinom aufweisen^{a,b,c} </td> <td data-bbox="683 440 938 722"> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen </td> <td data-bbox="938 440 1193 722"> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen^d </td> </tr> </table> <p data-bbox="344 730 1193 1102"> 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. 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. c. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. 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. BRCA: Breast Cancer Gene 1 und 2; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 </p> <p data-bbox="344 1121 1193 1358"> 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 </p>	Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen/Patient*Innen mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2- negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mamma- karzinom aufweisen ^{a,b,c}	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^d	
Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen/Patient*Innen mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2- negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mamma- karzinom aufweisen ^{a,b,c}	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^d			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bewertung S. 52–54, Tab. 16 u. 17	<p>aus der > 10 % „Drop-out“-Rate durch Zurückziehen der Einwilligung im Standardtherapie-Arm ein weiteres Verzerrungspotenzial.</p> <p>Für das IQWiG zeigen sich insgesamt überwiegend positive und nur wenige negative Effekte von Talazoparib im Vergleich zur ZVT.</p> <p>Vorteile sieht das IQWiG für Talazoparib in dem Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, zum Großteil von beträchtlichem Ausmaß.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 37–39 Tab. 14	<p>Zusammenfassend sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Talazoparib gegenüber der ZVT.</p> <p>Bewertung AkdÄ</p> <p>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.</p> <p>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 Talozoparib im Bereich Schaden.</p> <p>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.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt die eingeschränkte Datenlage jedoch keinen bzw. nur einen sehr geringen Vorteil für Talazoparib erkennen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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).</p> <p>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.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>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.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Talazoparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin festgestellt.</p>

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.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Datum	11. September 2020
Stellungnahme zu	Talazoparib (Mammakarzinom) D20-48
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.
(in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zu Talazoparib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>Im Namen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.) geben wir zur Dossierbewertung A20-48 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab:</p> <p>Das metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare aber behandelbare Erkrankung (Cardoso et al. 2018). Die wesentlichen therapeutischen Ziele sind zum einen die Kontrolle der Erkrankung mit Verzögerung einer Progression und zum anderen die Erhaltung der Lebensqualität (QoL) (Cardoso et al. 2018).</p> <p>Neben einer Chemotherapie werden in dieser palliativen Erkrankungssituation aufgrund des zumeist günstigeren Nebenwirkungsprofil Medikamente eingesetzt, die Zielstrukturen auf den Mammakarzinomzellen angreifen. Neben den Hormonrezeptoren (HR) und dem Humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) hat sich eine defekte DNA-Reparatur als aussichtreiches Ziel für eine individualisierte Behandlung etabliert. In diesem Kontext sind Malignome mit einer Mutation im Breast Cancer-1 (BRCA-1) oder BRCA-2 Gen besonders relevant (Farmer et al. 2005). Diese Keimbahnmutationen treten bei in ca. 5% aller Mammakarzinome auf und sind die am häufigsten vorkommenden Mutationen, die mit einem erblichen Mammakarzinom assoziiert sind (Malone et al. 2006). Darüber hinaus lassen sich in ca. 5-10% der Fälle auch somatische Mutationen in beiden Genen nachweisen. Phänotypisch führen diese Mutationen gehäuft zu triple-negativen Mammakarzinomen (TNBC), die negativ für den Östrogenrezeptor (ER), Progesteronrezeptor (PR) und HER2 sind.</p> <p>Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP) spielt eine wesentliche Rolle bei der Reparatur von DNA Einzelstrangbrüchen durch eine Basen-Exzisionsreparatur (Dantzer et al. 2000). PARP-Inhibitoren (PARPi) wie Talazoparib hemmen diesen Reparaturmechanismus und führen zu einer Akkumulation von DNA Einzelstrangbrüchen und dadurch zu DNA Doppelstrangbrüchen an der Replikationsgabel (Bryant et al. 2005; McCabe et al. 2006). Bei Tumoren, die einen Defekt in der homologen</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.
(in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rekombination, die zur fehlerfreien Reparatur von DNA- Doppelstrangbrüchen dient, aufweisen, führt dies zur sogenannten synthetischen Letalität (Ashworth 2008). Durch die Blockade dieser beiden Reparaturmechanismen können die Tumorzellen DNA Schäden nicht mehr effizient reparieren. Diese „Achillesferse“ ist besonders bei Defekten in der homologen Rekombination durch eine Mutation im BRCA-1 oder -2 Gen relevant. Beim fortgeschrittenen Mammakarzinom mit einer pathogenen Mutation in BRCA-1/2 kann der PARPi Olaparib eingesetzt werden und führt zu einem verbesserten progressionsfreien Überleben (PFS) und bei Patientinnen ohne eine vorherige Chemotherapie in der Metastasierung zu einem verbesserten Gesamtüberleben (OS) sowie länger erhaltener QoL (Robson et al. 2017; 2019a; 2019b).</p> <p>Das begrüßenswerte Ziel des vorliegenden Berichts des IQWiG ist die Bewertung des Zusatznutzens des PARPi Talazoparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit einem <i>BRCA-1/2</i> mutierten, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>1) Fragestellung</p> <p><i>Das IQWiG nennt als Ziel die Bewertung des Zusatznutzens von Talazoparib bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2-negativem Mammakarzinom und einer Keimbahnmutation in BRCA-1 oder BRCA-2 im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (s. Tabelle 2 Dossierbewertung A20-48):</i></p> <p>Fragestellung</p> <p>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.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p>Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Talazoparib</p> <table border="1" data-bbox="311 496 1485 699"> <thead> <tr> <th data-bbox="311 496 898 539">Indikation</th> <th data-bbox="898 496 1485 539">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="311 539 898 699">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}</td> <td data-bbox="898 539 1485 699">Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie^e</td> </tr> </tbody> </table> <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> <p>Wir begrüßen die gewählte Fragestellung und die vom IQWiG genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien, die sich auch in internationalen und nationalen Leitlinien und Empfehlungen finden (Leitlinienprogramm Onkologie 2018; Cardoso et al. 2018; Thill et al. 2019).</p>	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	
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					

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: keine	
	<p>Anmerkung:</p> <p>1) Ergebnisse</p> <p><i>Das IQWiG zieht für die Fragestellung die EMBRACA-Studie heran, berücksichtigt allerdings nicht die Patientinnen, die in der Studie mit Gemcitabine behandelt worden waren.</i></p> <p>Ergebnisse</p> <p><i>Studienpool und Studiencharakteristika</i></p> <p>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.</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 Prüferin oder dem Prüfer 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.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Die Behandlung mit Talazoparib, sowie den Chemotherapien Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin erfolgte gemäß Fachinformation, wobei im Chemotherapiearm Dosisanpassungen entsprechend lokalen Richtlinien möglich waren.</p> <p>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.</p> <p>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).</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Für die Fragestellung relevante Teilpopulation und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>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</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Talazoparib im Vergleich zu den weiteren vom G-BA festgelegten Therapieoptionen wurden nicht identifiziert.</p> <p>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.</p> <p>Es ergeben sich allerdings in der Studie EMBRACA und auch für die relevante Teilpopulation Unsicherheiten in Bezug auf die durchgeführten Vortherapien.</p> <p>Der PARPi Talazoparib wurde in einer Phase-III Studie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom untersucht (Litton et al. 2018). In dieser Studie wurden ausschließlich Patientinnen mit einer Keimbahnmutation von BRCA-1/-2 untersucht. Insgesamt 431 Patientinnen wurden zwischen Talazoparib (1 mg täglich) und einer palliativen Chemotherapie (entweder Capecitabine oder Eribulin oder Gemcitabine oder Vinorelbin) randomisiert. Talazoparib führte zu einer signifikanten Verlängerung des medianen PFS (8,6 vs. 5,6 Monate; Hazard Ratio [HR] 0.54; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,41 - 0,71; P<0,001). Bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) fand sich bei 57% der projizierten Ereignisse ein Trend zugunsten von Talazoparib (HR 0,76; 95% CI 0,55 – 1,06; P=0.11. Die Ansprechraten waren im Vergleich zur Standardtherapie durch Talazoparib signifikant erhöht (62,6% vs. 27,2%). Bezüglich des Nebenwirkungsprofils fanden sich höhergradige (≥Grad 3) hämatologische Toxizitäten vermehrt bei Talazoparib (55% vs. 38%) während höhergradige nichthämatologische Nebenwirkungen vergleichbar waren (32% vs. 38%). Des Weiteren</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>konnte ein verzögerter Abfall der QoL bei Gabe des PARPi verglichen mit der Standardtherapie beobachtet werden (Litton et al. 2018).</p> <p>Rugo und Mitarbeiter berichteten in einer Analyse klinisch relevanter und präspezifizierter Subgruppen sowohl bei triple-negativen (HR 0.60; 95% CI 0,41-0,87) als auch bei hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen (HR 0,47; 95% CI 0,32-0,71) Mammakarzinompatientinnen eine vergleichbare Überlegenheit von Talazoparib gegenüber der Vergleichstherapie bezüglich des progressionsfreien Überlebens (Rugo et al. 2019).</p> <p>Wir begrüßen die Berücksichtigung der EMBRACA-Studie. Des Weiteren können wir nachvollziehen, dass das IQWiG Gemcitabine, das in dieser Indikation nicht zugelassen ist, nicht berücksichtigt. Allerdings kann die vom IQWiG angesprochene Unsicherheit in Bezug auf die Vortherapie nicht nachvollzogen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>2.1. Verzerrungspotential</p> <p><i>Das IQWiG sieht für Talazoparib ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotential sowie ein hohes endpunktspezifische Verzerrungspotential für alle Endpunkte.</i></p> <p><i>Verzerrungspotenzial</i></p> <p>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.</p>	<p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für alle Endpunkte als hoch eingeschätzt. Insbesondere die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23, werden aufgrund des offenen Studiendesigns und</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es ist nachvollziehbar, dass bei einer nicht-verblindeten Studie mehr Patientinnen, die in den Standardarm randomisiert worden waren, die protokollgerechte Therapie nicht durchführen lassen. Außerdem ist die Therapiedauer bei Patientinnen im Standardarm zwangsläufig dadurch verkürzt, da es hier häufiger zum Progress und damit zur Beendigung der Studie kommt.</p> <p>Das vom IQWiG gesehene hohe endpunktspezifische Verzerrungspotential kann anhand der durch das IQWiG gegebenen Begründungen nicht nachvollzogen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Kein hohes Verzerrungspotential</p>	<p>damit der fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Darüber hinaus trägt zusätzlich zur Unsicherheit bei, dass in der Studie EMBRACA ein hoher Anteil an Patienten im Chemotherapiearm nach der Randomisierung ihre Einwilligung zurückzogen und folglich keine Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird aus diesen Gründen die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>2.1. Gesamtüberleben</p> <p><i>Das IQWiG sieht bezüglich des Gesamtüberlebens keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib.</i></p>	<p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie keinen statistisch signifikanten Effekt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird kein Zusatznutzen festgestellt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Mortalität</i></p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>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.</p> <p>In der finalen Analyse des Gesamtüberlebens zeigte sich kein signifikanter Vorteil für Talazoparib (HR 0,848; 95% CI 0,670-1,073; P = 0,17). Im Standardarm erhielten mehr Patientinnen nach Progress einen PARPi (32,6% vs. 4,5%). Auch in der dementsprechend kontrollierten OS-Analyse zeigte sich für Talazoparib kein signifikanter Trend für ein verbessertes Gesamtüberleben (HR 0,756; 95% bootstrap CI 0,503-1,029) (Litton et al. 2020). Grundsätzlich muss hier angemerkt werden, dass Vorteile für das Gesamtüberleben beim metastasierten Mammakarzinom durch die sequentielle Gabe von Therapien nur sehr selten bemerkt werden. Außerdem wurde in der EMBRACA-Studie nicht eine zusätzliche Therapie zur Standardtherapie mit der alleinigen Standardtherapie sondern ein zwei unterschiedliche Therapiemodalitäten miteinander verglichen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>2.1. Morbidität</p> <p><i>Das IQWiG sieht für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, sowie die Symptomskalen Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 jeweils einen signifikanten Unterschied zum Vorteil von Talazoparib, der allerdings gering ausfällt. Für die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Obstipation und Diarrhö des EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Symptomskalen Schmerzen, Schlaflosigkeit und Appetitverlust des EORTC QLQ-C30, sowie die Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib. Für die Skala globaler Gesundheitsstatus, sowie die genannten Funktionsskalen sieht das IQWiG jeweils einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Funktionsskalen sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive erhoben über den EORTC QLQ-BR23 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, so dass das IQWiG dafür keinen Zusatznutzen konstatiert.</i></p> <p><i>Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Für schwere UEs und die spezifischen UEs Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Neutropenie, Diarrhö, Augenerkrankungen, Hand-Fuß-Syndrom und Parästhesie sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Talazoparib. Demgegenüber konstatiert das IQWiG bei den spezifischen UEs Anämie und Thrombozytopenie einen höheren Schaden von Talazoparib.</i></p>	<p>Die Ergebnisse zur Symptomatik zeigen positive Effekte durch eine Behandlung mit Talazoparib bei mehreren Symptomen sowohl der erhobenen Krebs- als auch Brustkrebs-spezifischen Symptomatik, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung bei der Symptomatik gegenüber einer Behandlung mit Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin bewertet werden.</p> <p>Angesichts positiver Effekte auf mehrere bzw. auf die überwiegende Anzahl der erhobenen Endpunkte zur Krebs- sowie Brustkrebs-spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, mit zudem teils deutlichem Ausmaß, lässt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Talazoparib feststellen, dessen Ausmaß insgesamt als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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])</i></p> <p>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.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Fatigue (EORTC QLQ-C30), Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23)</i></p> <p>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.</p> <p><i>Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Obstipation und Diarrhö (EORTC QLQ-C30)</i></p> <p>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.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust (EORTC QLQ-C30) und Symptome im Brustbereich (EORTC QLQ-BR23)</i></p> <p>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.</p> <p><i>Belastung durch Haarausfall (EORTC QLQ-BR23)</i></p> <p>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.</p> <p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen, Skala zum globalen Gesundheitsstatus) und EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)</i></p> <p>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.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Körperbild (EORTC QLQ-BR23)</i></p> <p>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.</p> <p><i>Sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23)</i></p> <p>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.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Freude an Sex (EORTC QLQ-BR23)</i></p> <p>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.</p> <p><i>Nebenwirkungen</i></p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</i></p> <p>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.</p> <p><i>Schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)</i></p> <p>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</p> <p><i>Abbruch wegen UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren</p>	<p>Bei den Nebenwirkungen ist hinsichtlich des Endpunktes schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) ein Vorteil von Talazoparib im Vergleich zu Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin festzustellen. Kein Unterschied zeigte sich für die Endpunkte schwerwiegende UE sowie Abbruchs wegen UE. Bei den spezifischen UE liegen Vor- und Nachteile vor, jedoch überwiegen die positiven Effekte. In der Kategorie Nebenwirkungen ist somit insgesamt ein Vorteil von Talazoparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin festzustellen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oder geringeren Schaden von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.</p> <p><i>Spezifische UEs</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Hurvitz und Mitarbeiter konnten in einer Analyse der unerwünschten Wirkungen in der EMBRACA-Studie zeigen, dass unter Talazoparib hämatologische Nebenwirkungen dominierten (68,2%). Die hämatologischen Nebenwirkungen führten allerdings nur selten (<2%) zu einem Abbruch der Therapie, erforderten allerdings in 52,4% eine Dosisreduktion. Die hämatologischen Nebenwirkungen wurden mit Supportivmaßnahmen wie Erythrozytenkonzentraten behandelt. Bezüglich der Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen favorisierten die patient-reported outcomes (PROs) Talazoparib. Nach Kontrolle auf die Therapiedauer führte Talazoparib zu einer geringeren Rate an Hospitalisierung und Einsatz von supportiver Therapie (Hurvitz et al. 2020).</p> <p>Bezüglich der Einschätzung der unerwünschten Ereignisse teilen wir die Einschätzung des IQWiG. Nebenwirkungen wie Anämie lassen sich durch adäquate supportive</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapemaßnahmen gut behandeln (Leitlinienprogramm Onkologie 2018). Bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom spielt die Balance aus therapeutischer Effektivität und therapiebedingten unerwünschten Wirkungen eine entscheidende Rolle für die Lebensqualität. In einer dezidierten Analyse der QoL mittels PROs konnten Ettl und Mitarbeiter zeigen, dass es durch Talazoparib zu einer klinisch relevanten Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der QoL kam (HR 0,38; 95% CI 0,26-0,55; im Median 24,3 versus 6,3 Monate; P < 0.0001) (Ettl et al, 2018). Diese verzögerte Verschlechterung durch Talazoparib konnte in allen Funktionen und Symptomen beobachtet werden.</p> <p>Wir teilen die Einschätzung des IQWiG bezüglich der Unterschiede in der Symptomatik zwischen beiden Studienarmen und unterstreichen die klinische Bedeutung der Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um eineinhalb Jahre durch Talazoparib.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>3. Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p><i>In der Gesamtschau konstatiert das IQWiG überwiegend positive und nur wenig negative Effekte von Talazoparib. Das IQWiG leitet daher einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Talazoparib ab.</i></p>	<p>In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA basierend auf den deutlichen Vorteilen in den Endpunktkategorien Morbidität (Symptomatik) und gesundheitsbezogene Lebensqualität, die in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation darüber hinaus eine besondere Relevanz haben, sowie basierend auf den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen einen beträchtlichen Zusatznutzen für Talazoparib</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:</p> <p>In der Gesamtschau zeigen sich überwiegend positive und nur wenige negative Effekte von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p>	gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin fest.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>Tabelle 3: Talazoparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p> <table border="1" data-bbox="300 491 1491 762"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 491 763 564">Indikation</th> <th data-bbox="763 491 1155 564">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> <th data-bbox="1155 491 1491 564">Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 564 763 762">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}</td> <td data-bbox="763 564 1155 762">Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie^e</td> <td data-bbox="1155 564 1491 762">Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen^f</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="300 762 1491 1284"> 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. 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 data-bbox="300 1300 1491 1364">Wir teilen die in Tabelle 3 der Dossierbewertung A20-48 dargestellten Einschätzung des IQWiG und sehen einen Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Talazoparib</p>	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	
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						

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen HER2-negativen Mammakarzinom mit BRCA-1/2 Mutationen in der Keimbahn.</p> <p>Nach kritischer Diskussion der vorliegenden Literatur plädieren wir daher auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Talazoparib bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen HER2-negativen Mammakarzinom mit BRCA-1/2 Mutationen in der Keimbahn.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	

Literaturverzeichnis

Ashworth A (2008) A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol* 26:3785–3790. doi: 10.1200/JCO.2008.16.0812

Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, Kyle S, Meuth M, Curtin NJ, Helleday T (2005) Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 434:913–917. doi: 10.1038/nature03443

Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, Andre F, Harbeck N, Aguilar Lopez B, Barrios CH, Bergh J, Biganzoli L, Boers-Doets CB, Cardoso MJ, Carey LA, Cortes J, Curigliano G, Dieras V, El Saghir NS, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Johnston SRD, Kaufman B, Koppikar S, Krop IE, Mayer M, Nakigudde G, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Paluch-Shimon S, Penault-Llorca F, Prat A, Rugo HS, Sledge GW, Spence D, Thomssen C, Vorobiof DA, Xu B, Norton L, Winer EP (2018) 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) dagger. *Ann Oncol* 29:1634–1657. doi: 10.1093/annonc/mdy192

Dantzer F, La Rubia G de, Menissier-De Murcia J, Hostomsky Z, Murcia G de, Schreiber V (2000) Base excision repair is impaired in mammalian cells lacking Poly(ADP-ribose) polymerase-1. *Biochemistry* 39:7559–7569

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2018) S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>. Accessed 06 September 2020

Ettl J, Quek RGW, Lee KH, Rugo HS, Hurvitz S, Gonçalves A, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, Roché H, Im YH, Markova D, Bhattacharyya H, Hannah AL, Eiermann W, Blum JL, Litton JK (2018) 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* 29(9):1939-1947. doi: 10.1093/annonc/mdy257

Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt ANJ, Johnson DA, Richardson TB, Santarosa M, Dillon KJ, Hickson I, Knights C, Martin NMB, Jackson SP, Smith GCM, Ashworth A (2005) Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 434:917–921. doi: 10.1038/nature03445

Hurvitz SA, Gonçalves A, Rugo HS, Lee KH, Fehrenbacher L, Mina LA, Diab S, Blum JL, Chakrabarti J, Elmeliogy M, DeAnnuntis L, Gauthier E, Czibere A, Tudor IC, Quek RGW, Litton JK, Ettl J (2020) Talazoparib in Patients with a Germline BRCA-Mutated Advanced Breast Cancer: Detailed Safety Analyses from the Phase III EMBRACA Trial *Oncologist* (3):e439-e450. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0493. Epub 2019 Nov 25.

Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, Roché H, Im YH, Quek RGW, Markova D, Tudor IC, Hannah AL, Eiermann W, Blum JL (2018) Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 379(8):753-763. doi: 10.1056/NEJMoa1802905. Epub 2018 Aug 15.

Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, Diab S, Woodward N, Goodwin A, Yerushalmi R, Roché H, Im YH, Eiermann W, Quek RGW, Usari T, Lanzalone S, Czibere A, Blum JL, Martin M, Ettl J (2020) Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol* S0923-7534(20)42106-4. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2098. Online ahead of print.

Malone KE, Daling JR, Doody DR, Hsu L, Bernstein L, Coates RJ, Marchbanks PA, Simon MS, McDonald JA, Norman SA, Strom BL, Burkman RT, Ursin G, Deapen D, Weiss LK, Folger S, Madeoy JJ, Friedrichsen DM, Suter NM, Humphrey MC, Spirtas R, Ostrander EA (2006) Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res* 66:8297–8308. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0503

McCabe N, Turner NC, Lord CJ, Kluzek K, Bialkowska A, Swift S, Giavara S, O'Connor MJ, Tutt AN, Zdzienicka MZ, Smith GCM, Ashworth A (2006) Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition. *Cancer Res* 66:8109–8115. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0140

Robson M, Im S, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P (2017) Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 377:523–533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450

Robson M, Ruddy KJ, Im S, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Li W, Tung N, Armstrong A, Delaloge S, Bannister W, Goessl C, Degboe A, Hettle R, Conte P (2019a) Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. *Eur J Cancer* 120:20–30. doi: 10.1016/j.ejca.2019.06.023

Robson ME, Tung N, Conte P, Im S, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delaloge S, Li W, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Domchek SM (2019b) OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 30:558–566. doi: 10.1093/annonc/mdz012

Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, Fehrenbacher L, Mina LA, Diab S, Woodward NE, Yerushalmi R, Goodwin A, Blum JL, Martin M, Quek RGW, Tudor IC, Bhattacharyya H, Gauthier E, Litton JK, Eiermann W (2019) Outcomes in Clinically Relevant Patient Subgroups From the EMBRACA Study: Talazoparib vs Physician's Choice Standard-of-Care Chemotherapy. *JNCI Cancer Spectr* 4(1):pkz085. doi: 10.1093/jncics/pkz085. eCollection 2020 Feb.

Thill M, Jackisch C, Janni W, Muller V, Albert U, Bauerfeind I, Blohmer J, Budach W, Dall P, Diel I, Fasching PA, Fehm T, Friedrich M, Gerber B, Hanf V, Harbeck N, Huober J, Kolberg-Liedtke C, Kreipe H, Krug D, Kuhn T, Kummel S, Loibl S, Luftner D, Lux MP, Maass N, Mobus V, Muller-Schimpfle M, Mundhenke C, Nitz U, Rhiem K, Rody A, Schmidt M, Schneeweiss A, Schutz F, Sinn H, Solbach C, Solomayer E, Stickeler E, Thomssen C, Untch M, Wenz F, Witzel I, Wockel A, Ditsch N (2019) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care (Basel)* 14:247–255. doi: 10.1159/000500999

5.4 **Stellungnahme der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie**

Datum	22. September 2020
Stellungnahme zu	Talazoparib
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Talazoparib (Talzenna®) ist das zweite Verfahren zu einem PARP-Inhibitor in der Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms. Die Zulassung ist beschränkt auf Patienten* mit HER2 negativem, Keimbahn-<i>BRCA(gBRCA)</i>-mutiertem Mammakarzinom nach Vortherapie mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan in der (neo-)adjuvanten oder metastasierten Situation. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Die etwas unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Capecitabin, oder Eribulin oder Vinorelbin oder Anthrazyklin-haltige Therapie oder</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table>				Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Capecitabin, oder Eribulin oder Vinorelbin oder Anthrazyklin-haltige Therapie oder	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.	
Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG																	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																	
-	Capecitabin, oder Eribulin oder Vinorelbin oder Anthrazyklin-haltige Therapie oder	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt																	

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Taxan-haltige Therapie					
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht weitgehend den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Die zunehmend häufig eingesetzten Platinderivate sind eine chemotherapeutische Alternative, formal jedoch in dieser Indikation nicht zugelassen. • Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Talazoparib vs Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes (Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin) beim <i>gBRCA</i>-mutierten, fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinom nach Chemotherapie mit Anthrazyklin und Taxanen ist EMBRACA. • Talazoparib führt zu einer Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Steigerung der Lebensqualität. Die Überlebenszeit wurde nicht verlängert. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Olaparib den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Wir begrüßen, dass Talazoparib nach der EU-Zulassung im Juni 2019 jetzt auch auf dem deutschen Markt eingeführt wurde. Hiermit steht ein weiterer PARP-Inhibitor in einer molekularbiologisch definierten Subgruppe des metastasierten Mammakarzinoms zur Verfügung.</p> <p>* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.</p>						
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktales Karzinom. In Deutschland liegt die Zahl der Neuerkrankungen bei etwa 70.000/Jahr. Das Mammakarzinom macht ein Drittel aller Krebserkrankungen bei Frauen mit einem mittleren</p>						Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkrankungsalter von 65 Jahren aus [1]. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms [2, 3, 4]</p> <p>Die Heilungsraten und die Überlebenszeit haben sich durch Fortschritte in der Therapie in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Die krebsspezifische 5-Jahresüberlebensrate liegt in Deutschland bei 79% [1], in der Schweiz bei 82%, und ist in Österreich für zwischen 2004 und 2008 neuerkrankte Frauen mit 84,7% berechnet [2].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Das Mammakarzinom ist eine biologische heterogene Erkrankung. Eine distinkte Gruppe Gruppe sind Patienten mit einer Mutation in den <i>BRCA1</i>- oder <i>BRCA2</i>-Genen. <i>BRCA1/2</i> haben eine zentrale Funktion in der Reparatur von Defekten der homologen DNA-Rekombination. Ein Funktionsverlust von <i>BRCA1/2</i> aufgrund von Mutationen führt zu genomischer Instabilität.</p> <p>Bei 25-30% der Frauen mit hereditärer Brustkrebsbelastung werden Keimbahnmutationen in den <i>BRCA1</i>- oder <i>2</i>-Genen nachgewiesen. Für diese Risikopersonen wurde in Deutschland ein eigenes Früherkennungsprogramm über die gesetzlichen Krankenkassen, und ein Register über das Deutsche Konsortium für hereditären Brust- und Eierstockkrebs etabliert.</p> <p>Inzwischen wurde auch deutlich, dass das Mammakarzinom bei <i>gBRCA</i>-Mutationsträgerinnen eine biologisch distinkte Entität ist [5]. Histologisch werden über 80% der Mammakarzinome bei diesen Patienten als invasiv duktal klassifiziert, mit einem relativ höheren Anteil von G2- und G3 Tumoren [6]. 75-80% der Karzinome bei <i>BRCA-1</i>- und 25-30% der Karzinome bei <i>BRCA-2</i>-Mutationsträgerinnen sind HR-negativ. HER-2-Überexpression wird nur bei etwa 10% der invasiven Karzinome diagnostiziert. Damit ergibt sich bei den <i>BRCA-1</i>-Mutationsträgerinnen eine Rate von etwa 70% triple negativer Karzinome, bei <i>BRCA-2</i>-Mutationsträgerinnen von 15-20%. Der Anteil der als medulläre Karzinome klassifizierten Tumore ist bei <i>BRCA-1</i>-Mutationsträgerinnen mit etwa 9% deutlich erhöht, während invasive lobuläre und tubuläre Karzinome häufiger bei <i>BRCA-2</i>-Mutationsträgerinnen auftreten.</p> <p>2005 wurde erstmals <i>in vitro</i> an <i>BRCA</i>-mutierten Zellen gezeigt, dass ein Inhibitor der Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP) durch Zytostatika induzierte DNS-Schäden reparieren kann [7, 8]. Olaparib war</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
<p>der erste zugelassene PARP-Inhibitor in der Onkologie, allerdings nicht beim Mamma- sondern beim Ovarialkarzinom.</p> <p>Daten aus Phase 3-Studien zur Wirksamkeit von PARPi beim fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: PARPi beim fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³ HR⁴</th> <th>ÜL⁵ HR⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OlympiAD [9, 10]</td> <td>gBRCAmut⁶ nach Taxanen und Anthrazyklinen</td> <td>Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin</td> <td>Olaparib</td> <td>302</td> <td>22 vs 58 p < 0,0001</td> <td>4,2 vs 7,0⁷ 0,58⁶ p < 0,001</td> <td>19,6 vs 19,3 0,90 n. s.⁹</td> </tr> <tr> <td>EMBRACA [11] Dossier</td> <td>gBRCAmut⁶ ≤ 3 Vortherapien</td> <td>Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Vinorelbin</td> <td>Olaparib</td> <td>431</td> <td>27,2 vs 62,6 p < 0,001</td> <td>5,6 vs 8,6⁷ 0,54⁶ p < 0,001</td> <td>19,8 vs 19,6 0,861 n. s.⁹</td> </tr> <tr> <td>BROCADE3 [12]</td> <td>gBRCAmut⁶ ≤ 2 Vortherapien</td> <td>Carboplatin + Paclitaxel</td> <td>Carboplatin + Paclitaxel + Veliparib</td> <td>513</td> <td>28,8 vs 59,9</td> <td>12,6 vs 14,5 0,71⁶ p = 0,0016</td> <td>n. s.⁹</td> </tr> </tbody> </table>		Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ HR ⁴	ÜL ⁵ HR ⁴	OlympiAD [9, 10]	gBRCAmut ⁶ nach Taxanen und Anthrazyklinen	Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin	Olaparib	302	22 vs 58 p < 0,0001	4,2 vs 7,0 ⁷ 0,58 ⁶ p < 0,001	19,6 vs 19,3 0,90 n. s. ⁹	EMBRACA [11] Dossier	gBRCAmut ⁶ ≤ 3 Vortherapien	Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Vinorelbin	Olaparib	431	27,2 vs 62,6 p < 0,001	5,6 vs 8,6 ⁷ 0,54 ⁶ p < 0,001	19,8 vs 19,6 0,861 n. s. ⁹	BROCADE3 [12]	gBRCAmut ⁶ ≤ 2 Vortherapien	Carboplatin + Paclitaxel	Carboplatin + Paclitaxel + Veliparib	513	28,8 vs 59,9	12,6 vs 14,5 0,71 ⁶ p = 0,0016	n. s. ⁹	
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ HR ⁴	ÜL ⁵ HR ⁴																											
OlympiAD [9, 10]	gBRCAmut ⁶ nach Taxanen und Anthrazyklinen	Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin	Olaparib	302	22 vs 58 p < 0,0001	4,2 vs 7,0 ⁷ 0,58 ⁶ p < 0,001	19,6 vs 19,3 0,90 n. s. ⁹																											
EMBRACA [11] Dossier	gBRCAmut ⁶ ≤ 3 Vortherapien	Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Vinorelbin	Olaparib	431	27,2 vs 62,6 p < 0,001	5,6 vs 8,6 ⁷ 0,54 ⁶ p < 0,001	19,8 vs 19,6 0,861 n. s. ⁹																											
BROCADE3 [12]	gBRCAmut ⁶ ≤ 2 Vortherapien	Carboplatin + Paclitaxel	Carboplatin + Paclitaxel + Veliparib	513	28,8 vs 59,9	12,6 vs 14,5 0,71 ⁶ p = 0,0016	n. s. ⁹																											
<p>¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷</p>																																		

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸n. s. - nicht signifikant;</p> <p>Die Daten für Talazoparib führten im Oktober 2018 zur Zulassung durch die FDA, im Juni 2019 zur Zulassung für die EU.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Talazoparib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgen den Zulassungsbestimmungen und weitgehend den Empfehlungen der Fachgesellschaften [2-5]. Gemcitabin wurde in EMBRACA ebenfalls verwendet, ist aber in Deutschland für die Monotherapie beim metastasierten Mammakarzinom nicht zugelassen.</p> <p>Über die ZVT (Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin) hinaus werden aktuell beim BRCA-mutierten Mammakarzinom zunehmend Platinderivate eingesetzt.</p>	<p>Daher wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet „Capecitabin der Vinorelbin oder Eribulin oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie“ als zweckmäßige Vergleichstherapie für Talazoparib als Monotherapie bestimmt.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie EMBRACA zum Vergleich von Talazoparib vs Chemotherapie. Die Verteilung der als Chemotherapie zugelassenen Zytostatika ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Capecitabin 55 Patienten - Eribulin 50 - Gemcitabin 12 - Vinorelbin 9 	<p>Für den Nachweis des Zusatznutzens von Talazoparib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie EMBRACA vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten von Talazoparib. Männer waren ebenfalls in der Studie zugelassen. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [11, 13].</p> <p>Datenschnitt war der 30. 9. 2019 mit der finale OS-Analyse.</p>	
	<p>4. 3. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Der finale Datenschnitt zeigt keine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Allerdings sind die Langzeitüberlebensraten nach 4 Jahren deutlich besser im Talazoparib-als im Kontrollarm.</p> <p>Eine ausführliche Darstellung der Postprogressionstherapie ist in den vorliegenden Unterlagen nicht enthalten.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie keinen statistisch signifikanten Effekt.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Talazoparib führt zu einer signifikanten Verlängerung</p>	<p>Für das progressionsfreie Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Talazoparib.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,54 und einem Median von 3 Monaten.</p> <p>Die Ansprechraten waren im Talazoparib-Arm mehr als doppelt so hoch als im Kontroll-Arm.</p>	
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in EMBRACA mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-B23 erhoben. Hier zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten des Talazoparib-Arms beim allgemeinen Gesundheitszustand, bei der Zeit bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes, status, bei den Funktionskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion, sowie bei der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie.</p>	<p>Angesichts positiver Effekte auf mehrere bzw. auf die überwiegende Anzahl der erhobenen Endpunkte zur Krebs- sowie Brustkrebs-spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, mit zudem teils deutlichem Ausmaß, lässt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Talazoparib gegenüber einer Behandlung mit Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität feststellen, dessen Ausmaß insgesamt als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 war in den beiden Studienarmen gleich: 25,5 vs 25,4%. Nebenwirkungen, die häufiger als im Kontroll-Arm auftraten, waren Anämie (52,8%) und Thrombozytopenie (34,6%). Febrile Neutropenien traten im Talazoparib-Arm nicht erhöht.</p>	<p>In der Kategorie Nebenwirkungen ist somit in der Gesamtschau ein Vorteil von Talazoparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin festzustellen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Rate von Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, war unter Talazoparib niedriger als im Kontroll-Arm mit 5,9 vs 8,7% [11].	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die patientenrelevanten Endpunkte werden weitgehend aufgenommen.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Olaparib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [14, 15].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Talazoparib Mammakarzinom 4</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>PARP-Inhibitoren gehören zu den Hoffnungsträgern der zielgerichteten Therapie. Das Konzept einer Hemmung der intrazellulären Reparatur von Chemotherapie-induzierten DNS-Schäden ist klinisch relevant und vielfältig anwendbar. Die hohen Erwartungen werden zunehmend erfüllt.</p> <p>In der Indikation des fortgeschrittenen oder metastasierten, HER2 negativen, BRCA mutierten Mammakarzinoms nach Vortherapie mit einem Anthrazyklin und einem Taxan sind jetzt mit Olaparib und Talazoparib zwei PARP-Inhibitoren zugelassen. Olaparib wurde bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung diskutiert.</p> <p>Talazoparib führt gegenüber Chemotherapie zur Steigerung der Remissionsraten, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, zur Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie und zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität.</p> <p>Offen ist die Frage, welcher der beiden verfügbaren PARP-Inhibitoren eingesetzt/empfohlen werden sollte. Mangels Head-to-Head-Studien können nur indirekte Vergleiche gezogen werden. Beide PARP-Inhibitoren haben eine vergleichbare Wirksamkeit. Beide PARP-Inhibitoren führen nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Das Nebenwirkungsspektrum ist etwas unterschiedlich. Bei beiden PARP-Inhibitoren steht die Hämatotoxizität im Vordergrund, bei Talazoparib etwas stärker die Anämie, bei Olaparib die Neutropenie.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA basierend auf den deutlichen Vorteilen in den Endpunktkategorien Morbidität (Symptomatik) und gesundheitsbezogene Lebensqualität, die in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation darüber hinaus eine besondere Relevanz haben, sowie basierend auf den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen einen beträchtlichen Zusatznutzen für Talazoparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin fest.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Patientenversorgung ergibt sich eine weitere Diversifikation der Therapieoptionen.</p> <ul style="list-style-type: none">- Beim metastasierten, triple negative Mammakarzinom (TNBC) mit <i>gBRCA</i>-Mutationen sind die PARP-Inhibitoren der Chemotherapie überlegen, und mit weniger Nebenwirkungen belastet.- Beim metastasierten, HR+ Mammakarzinom (mit <i>gBRCA</i>-Mutationen) verlängert die Kombination der endokrinen Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor zur Verbesserung der Überlebenszeit gegenüber der alleinigen endokrinen Therapie. Hier kann der PARP-Inhibitor in der ersten oder der zweiten Therapielinie eingesetzt werden.	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 2015. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_20_Chemotherapie_mit_oder_ohne_zielgerichtete_Substanzen_beim_metastasierten_Mammakarzinom.pdf
3. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
4. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
5. Cardoso F, Senkus E, Costa A et al.: 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Ann Oncol 29:1634–1657, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy192](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192)
6. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL et al.: Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 31:134-147, 2012. DOI: [10.1158/1055-9965](https://doi.org/10.1158/1055-9965)
7. Bryant HE et al.: Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. Nature 434(7035): 913-917, 2005. DOI:
8. Farmer H et al.: Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature 434(7035): 917-921, 2005. DOI:
9. Robson M, Im SA, Senkus E et al.: Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA mutation. N Engl J Med 377:523-533, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1706450](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450)
10. Robson ME, Tung N, Conte P et al.: OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Ann Oncol 30:558-566, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz012](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012)
11. Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al.: Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 379:753-763, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1802905](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905)
12. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA et al.: Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. Ann Oncol Aug 20, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.08.2098](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2098)
13. Dieras V, Han HS, Kaufman B et al.: Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol Aug 27, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30447-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30447-2)
14. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
15. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann

Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

5.5 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	22.09.2020
Stellungnahme zu	Talazoparib/Talzenna® Verfahrensnummer 2020-06-01-D-545
Stellungnahme von	Eisai GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der nicht-taxan-basierte Inhibitor der Mikrotubuli-Dynamik Halaven® (Wirkstoff Eribulin) in Deutschland.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Halaven® umfasst u.a.:</p> <p>„HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.“ (Eisai GmbH 2020)</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Talzena® lautet:</p> <p>„Talzena wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten 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. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.“ (Pfizer Europe MA EEIG 2020)</p> <p>Aus diesem Grund und weil Eribulin als eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
diesem Verfahren festgelegt wurde, sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Talazenna® (Wirkstoff Talazoparib) betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.	
<p><u>Stellungnahme</u></p> <p>1.) <u>PFS als patientenrelevanter Endpunkt</u></p> <p>Im Bericht Nr. 962 des IQWiG zu Talazoparib wird das progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS), welches den primären Endpunkt der Studie EMBRACA darstellt, nicht unter den vom IQWiG in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten aufgeführt. Eine Begründung für die fehlende Berücksichtigung des PFS findet sich nicht in dem Bericht.</p> <p>Demgegenüber führt der pharmazeutische Unternehmer unter Bezugnahme der direkt vergleichenden Studie EMBRACA aus, dass sich für das progressionsfreie Überleben ein statistisch signifikanter Vorteil für Talazoparib ergab. Das mediane progressionsfreie Überleben konnte um 2,9 Monate von 5,6 Monaten im PCT-Arm (Physician´s Choice Treatment; Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes) auf 8,5 Monate im Talazoparib-Arm verlängert werden, was einer Senkung des Risikos für Progression um 45,9 % entspricht (HR = 0,541 [0,406; 0,721]; p < 0,0001).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer sieht in der vorgelegten Nutzenbewertung für Talazoparib eine nicht nur statistisch signifikante, sondern ebenso klinisch relevante erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.</p> <p>Das PFS ist ein in vielen Verfahren zur Nutzenbewertung kontrovers diskutierter Endpunkt. Grundsätzlich zählt das PFS zu den am häufigsten verwendeten primären Endpunkten bei Studien zur Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel in der palliativen Therapie. PFS als primärer Endpunkt wird in zahlreichen Fällen von Zulassungsbehörden wie EMA oder FDA nicht nur gefordert, sondern auch als pivotaler Endpunkt für die Nutzen-Risiko-Abwägung zur</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war in der Studie EMBRACA der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch ein zentrales, unabhängiges und verblindetes radiologisches Komitee (IRF)) anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Für das progressionsfreie Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Talazoparib.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zulassung von Onkologika im palliativen Setting herangezogen. Wie auch schon im Rahmen von eigenen Nutzenbewertungsverfahren ausführlich dargelegt, erachtet Eisai den Endpunkt PFS als unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Das PFS dient nicht nur als Parameter des Tumoransprechens im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen, sondern ist ebenfalls entscheidend für den Nachweis der Wirksamkeit und besitzt somit im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung. Das PFS bildet hierbei zum einen die Aktivität des Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt darüber hinaus zum anderen Aufschluss über die Remission, die Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung.</p> <p>Nicht zuletzt hat das Tumoransprechen Konsequenzen auf Therapieentscheidungen, die dem radiologischen Befund nachfolgen. Auch der G-BA führt hierzu in seinen Empfehlungen für „Strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs“ aus, dass ein Progress weitere therapeutische Konsequenzen nach sich zieht. So findet sich in Anlage 3 der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V folgende Aussage:</p> <p>„Das Ansprechen der therapeutischen Verfahren muss in angemessenen Abständen kontrolliert und die geeigneten therapeutischen Konsequenzen müssen ergriffen werden, um im Hinblick auf die oben genannten Therapieziele das Optimum erreichen zu können.“ (G-BA 2018)</p> <p>Diese therapeutischen Konsequenzen betreffen die Patientin unmittelbar und sind demnach als patientenrelevant einzustufen.</p> <p>Ein Progress – also eine mindestens 20%-ige Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen (bei einem Wachstum von insgesamt mindestens 5 mm) oder die Bildung neuer Läsionen bzw. Metastasen laut RECIST-Kriterien (Eisenhauer et al. 2009) – kann für die Patientin unmittelbar mit einer</p>	<p>Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verschlechterung der Tumor-assoziierten Symptomatik verbunden sein. Im Fall neuer Metastasen geht der Progress mit einer direkten Verschlechterung der Krankheitsprognose einher. Die Feststellung des Eintritts eines Progresses kann daher für die Patientin mit unmittelbarer Angst verbunden sein. Konkret bedeutet dies für die Patientin, dass sie wie im vorliegenden Beispiel über einen Zeitraum von im Median 8,5 Monaten durch ihren Arzt nicht über ein Fortschreiten ihrer Erkrankung und der oben genannten, gegebenenfalls unmittelbar erlebbaren, Auswirkungen informiert werden muss. Nicht zuletzt bleibt der Patientin hierdurch eine gegebenenfalls weitere Therapieumstellung erspart. Auch wegen der für die Patientin direkt erlebbaren Vorteile eines hinausgezögerten bzw. verhinderten Krankheitsprogresses erachten sowohl die EMA als auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte das PFS als klinisch relevanten Endpunkt, vorausgesetzt, dass der Behandlungseffekt bezüglich des PFS ausreichend groß ist, um etwaige Verträglichkeitsprobleme zu überwiegen (EMA 2012) . Diese Meinung wird von diversen Fachgesellschaften geteilt, so z.B. der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO 2012) sowie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO 2013).</p> <p>Eisai teilt die Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers sowie der medizinischen Fachgesellschaften bezüglich der Patientenrelevanz des PFS und bittet den G-BA daher, die Ergebnisse zum PFS im Rahmen der Nutzenbewertung onkologischer Präparate zur Behandlung von Patienten mit Brustkrebs in diesem sowie in zukünftigen Verfahren als patientenrelevant anzuerkennen und entsprechend bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.</p>	
<p>2.) <u>Angaben zum Behandlungsmodus von Eribulin</u></p> <p>Auf S. 57 des Modul 3 seines Dossiers führt der pU aus, dass die Verabreichung von Eribulin an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus jeweils über eine Dauer von 25 Minuten i.v. erfolgt.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation wird die empfohlene Dosis Eribulin jedoch als gebrauchsfertige Lösung jeweils über eine Dauer von 2-5 Minuten i.v. verabreicht. (Eisai GmbH 2020)</p> <p>Eisai bittet, dies zu berücksichtigen.</p>	
<p>3.) <u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Eribulin</u></p> <p>Im Kapitel 3.2.4 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) der Dossierbewertung merkt das IQWiG an, dass der pU für Eribulin generell eine Zubereitungspauschale ansetzt. Dieses Vorgehen kritisiert das IQWiG, da dies zwar für diejenigen Fälle korrekt ist, in denen eine Verdünnung erfolgt, die Verdünnung für Eribulin jedoch nicht zwingend ist.</p> <p>In den Beschlüssen zu den zwei bisherigen Verfahren zu Eribulin beim fortgeschrittenen, metastasierten Brustkrebs (Vorgangsnummern 2011-05-01-D-005 und 2014-08-01-D-125) sowie zum Verfahren zu Olaparib beim fortgeschrittenen, metastasierten Brustkrebs (Vorgangsnummer 2019-07-15-D-459), in dem Eribulin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde, hat der G-BA entschieden, dass bei Eribulin keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen.</p> <p>Eisai schließt sich diesen Beschlüssen des G-BA an.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

6. ADO. 2012. "Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß §35a SGB V: "Vemurafenib". Verfügbar unter: https://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme_ado_iqwig_vemurafenib_fi nal.pdf. Abgerufen am: 21.01.2019."
7. DGHO. 2013. "Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf. Abgerufen am: 21.01.2019."
8. Eisai GmbH. 2020. "Fachinformation Halaven® 0,44 mg/ml Injektionslösung: Stand Mai 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Abgerufen am 10.09.2020."
9. Eisenhauer, E. A., P. Therasse, J. Bogaerts, L. H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, and J. Verweij. 2009. 'New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)', *European Journal of Cancer*, 45: 228-47.
10. EMA. 2012. "Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/W_C500137128.pdf. Abgerufen am: 21.01.2019."
11. G-BA. 2018. "Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1694/DMP-A-RL_2018-05-17_iK-2019-01-01.pdf. Abgerufen am: 21.01.2019."
12. Pfizer Europe MA EEIG. 2020. 'Fachinformation Talzena® 0,25 mg Hartkapseln Talzena® 1 mg Hartkapseln: Stand Juni 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Abgerufen am 10.09.2020'.

5.6 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	15. September 2020
Stellungnahme zu	Talazoparib (Talzenna®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Silke Dannemann, Dr. Selina Riplinger

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Silke Dannemann, Dr. Selina Riplinger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 7, Zeile 28ff.,</p> <p>S. 25, Tab. 8,</p> <p>S. 32, Zeile 17 ff.,</p> <p>S. 33, Tab. 12,</p> <p>S. 37, Tab. 14,</p> <p>S. 41, Zeile 10</p>	<p>Anmerkung: <u>Nichtberücksichtigung des progressionsfreien Überlebens (PFS) als patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie Morbidität</u></p> <p>In der Dossierbewertung A20-48, Stand vom 28.08.2020, zu Talazoparib (Mammakarzinom) berücksichtigt das IQWiG anders als der pU den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) nicht für die Bewertung des Zusatznutzens(1, 2) .</p> <p>Nach der Auffassung von Roche ist PFS ein patientenrelevanter Endpunkt, der für die Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität berücksichtigt werden sollte. Die Patientenrelevanz des gewählten Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) für die Morbidität begründet sich nach Auffassung von Roche folgendermaßen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für Patienten im untersuchten Anwendungsgebiet stellen eine Lebensverlängerung unter möglichst langem Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit, einer akzeptablen Lebensqualität und Linderung tumorbedingter Beschwerden zentrale Therapieziele dar. Um diese Ziele zu erreichen, ist eine optimale Behandlung des Patienten zu jedem Zeitpunkt unabdingbar. Roche sieht das progressionsfreie Überleben als patientenrelevanten Endpunkt, da die Therapieentscheidung in der Onkologie maßgeblich von der 	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war in der Studie EMBRACA der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch ein zentrales, unabhängiges und verblindetes radiologisches Komitee (IRF)) anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Für das progressionsfreie Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Talazoparib.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die</p>

Stellungnehmer: Silke Dannemann, Dr. Selina Riplinger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 48, Tab. 15	<p>Krankheitsprogression abhängig gemacht wird und häufig das Kriterium für einen Wechsel des Therapieschemas darstellt (3, 4).</p> <ul style="list-style-type: none"> - In der Studie EMBRACA ist das Fortschreiten der Erkrankung im Sinne eines progressionsfreien Überlebens definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod durch jedwede Ursache. Die Beurteilung des PFS erfolgt mittels bildgebender Methoden auf Basis der standardisierten und etablierten RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien (2). - Gerade die systematische Beurteilung von Ansprechen und Progression nach den RECIST-Kriterien durch unabhängige, verblindete Reviewer, aber auch durch den Prüfarzt selbst, ist eine robuste Operationalisierung des Krankheitsverlaufs und entspricht dem klinischen Alltag. - Die Verwendung bildgebender Methoden entspricht den Vorgaben der Zulassungsbehörden (5–7) und entspricht auch den Empfehlungen in den relevanten Leitlinien (4, 8, 9) . So definiert die S3-Leitlinie ausdrücklich die Bildgebung als Steuerungsmaßnahme einer systemischen Therapie im metastasierten Stadium. Daher wird die robuste Operationalisierung des Endpunktes PFS mittels bildgebender Verfahren und anhand der standardisierten und etablierten RECIST-Kriterien im vorliegenden Fall als adäquat angesehen. Diese Einschätzung wird von nationalen und internationalen Fachgesellschaften geteilt, die PFS als relevanten Endpunkt betrachten, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. Dies gilt insbesondere dann, wenn nachfolgende Therapien Einfluss auf das Gesamtüberleben 	Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Silke Dannemann, Dr. Selina Riplinger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nehmen können (10–12). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat z. B. die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie mehrfach auf diesen Sachverhalt verwiesen (12).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Relevanz einer verlängerten progressionsfreien Zeit für den Patienten ergibt sich aus den Belastungen, die mit einem Fortschreiten der Erkrankungen verbunden sind. Eine Progression der Erkrankung bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs ist mit einer Verschlechterung der Lebensqualität assoziiert (13). Die Progression führt zu einer Zunahme der Symptomlast durch die Erkrankung als solche (14), aber auch durch Nebenwirkungen der Folgetherapien. Zusätzlich notwendige therapeutische Maßnahmen in Folge der Progression wie z.B. eine erhöhte Anzahl Kontrolluntersuchungen stellen eine weitere Belastung für den Patienten dar. Dagegen zeigen Studien bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen einen positiven Effekt einer verzögerten Krankheitsprogression auf die Lebensqualität der Patienten (13–16). - Schließlich erachten auch Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs ein verlängertes progressionsfreies Überleben als wichtiges Therapieziel, das mit einer insgesamt besseren Lebensqualität, der körperlichen Funktion und dem emotionalen Wohlbefinden korreliert (17). <p>Zusammenfassend zeigt die EMBRACA eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Eintreten einer Progression:</p> <ul style="list-style-type: none"> • von 5,6 auf 8,5 Monate (HR 0,541; 95% KI [0,406; 0,721], p <0,0001), 	

Stellungnehmer: Silke Dannemann, Dr. Selina Riplinger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nach Auffassung von Roche ist diese signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und daher das PFS als Morbiditätsparameter zu betrachten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Progressionsfreies Überleben (PFS) ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens von Talazoparib in der Kategorie Morbidität zu berücksichtigen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. IQWiG-Berichte - Nr. 962, Talazoparib (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag: A20-48, Version: 1.0, Stand: 28.08.2020: 2020-06-01-D-545; 28.8.2020.
2. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Talazoparib (Talzenna®), Pfizer GmbH GmbH, Modul 4A: Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen: 2020-06-01-D-545; 27.5.2020.
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Stand: 02.03.2020; 2020. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2020.pdf [aufgerufen am: 19.06.2020].
4. DGHO. Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3, 2020: AWMF Registernummer: 032-045OL; 2020. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf [aufgerufen am: 19.06.2020].
5. EMA. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012); 2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf [aufgerufen am: 21.06.2020].
6. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 2017. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [aufgerufen am: 21.06.2020].
7. FDA. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry; 2018. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
8. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018; 29(8):1634–57. doi: 10.1093/annonc/mdy192.
9. DGHO. Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau: Stand: 01.2018; 2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html> [aufgerufen am: 19.06.2020].
10. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Blayney DW, Dicker AP, Ganz PA et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *J Clin Oncol* 2016; 34(24):2925–34. doi: 10.1200/JCO.2016.68.2518.
11. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015; 26(8):1547–73. doi: 10.1093/annonc/mdv249.
12. DGHO. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010; 2010. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf [aufgerufen am: 21.06.2020].

13. Müller V, Nabieva N, Häberle L, Taran F-A, Hartkopf AD, Volz B et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast* 2018; 37:154–60. doi: 10.1016/j.breast.2017.08.008.
14. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9:46. doi: 10.1186/1477-7525-9-46.
15. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psycho-oncology : journal of the psychological, social and behavioral dimensions of cancer* 2009; 18(12):1273–80.
16. Thong MSY, Mols F, Coebergh J-WW, Roukema JA, van de Poll-Franse LV. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2009; 3(3):164–73. doi: 10.1007/s11764-009-0094-1.
17. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142(3):603–9. doi: 10.1007/s10549-013-2734-4.

5.7 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22.September 2020
Stellungnahme zu	Talazoparib / Talzenna®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 33, Zeile 1-2	<p>Anmerkung:</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) berücksichtigt in seiner Nutzenbewertung zu Talazoparib den Endpunkt Zeit bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Therapie nicht als patientenrelevanten Endpunkt. [1]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von MSD ist der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Therapie“ als Endpunkt in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die Relevanz des Endpunktes lässt sich wie folgt begründen:</p> <p>Eine Folgetherapie wird nur dann eingeleitet, wenn es zu einem Fortschreiten der Tumorerkrankung unter Therapie kommt. Daher ist die Zeit bis zur nachfolgenden Therapie als ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit einer Therapie zu betrachten.</p> <p>Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie bedeutet für die Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist daher in hohem Maße patientenrelevant.</p> <p>Gerade auch für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom spielt die Verzögerung der Verschlechterung der</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Symptomatik eine große Rolle, da die Symptome häufig mit schwerwiegenden Folgen einhergehen und im fortgeschrittenen Stadium nach Therapieumstellung meist nur noch weniger wirksame Therapien zur Verfügung stehen und sich die Auswahl an möglichen Therapieoptionen mit jedem Therapiewechsel reduziert.</p> <p>In einem Verfahren zu Olaparib vom September 2015 stellt der G-BA bzgl. der Patientenrelevanz des Endpunktes „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ (TFST) zudem fest:</p> <p><i>„Der TFST kann als patientenrelevanter Endpunkt gewertet werden, weil der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist. Auch in der Versorgungspraxis werden Entscheidungen über den Beginn einer Folgetherapie von Patientin und Arzt gemeinsam getroffen“. [2]</i></p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 962 Talazoparib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 28.08.2020. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3753/2020-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Talazoparib_D-545.pdf [letzter Zugriff: 21.09.2020]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35y SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerF. Wirkstoff: Olaparib 2015. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-868/2015-08-28_Nutzenbewertung%20G-BA_Olaparib.pdf [letzter Zugriff: 21.09.2020]

5.8 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.09.2020
Stellungnahme zu	Talazoparib (Talzenna®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. September 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Talazoparib (Talzenna®) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Der PARP-Inhibitor Talazoparib ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patientinnen 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. Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA fest:</p> <p>Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt).</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für die Bewertung wird die Zulassungsstudie mit einem Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin herangezogen. Die Einstufung des Zusatznutzens folgt aus einer Gesamtabwägung der Vorteile bei Lebensqualität sowie überwiegenden Vorteilen bei Nebenwirkungen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fehlende Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, z. B.</p> <ul style="list-style-type: none">• zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie,• zu Fragestellungen und Einschlusskriterien,• zur Informationsbeschaffung,• zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise,• zu den Ergebnissen der Studien (aus direkten, nicht direkten und sonstigen Studien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel <p>hier insb. zur Methodik der Informationssynthese und -analyse, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zu Subgruppenmerkmalen und andere Effektmodifikatoren,</p> <ul style="list-style-type: none">• zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte. <p>Das IQWiG begründet sein Vorgehen mit „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“ sowie der Folge, dass Bewertungen „ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU“ erfolgen. Die in den Nutzenbewertungen verwendete Begründung des IQWiG steht jedoch im Widerspruch zu den Aussagen der IQWiG-Vertretung, die darauf hindeuten, dass das IQWiG Einsicht in Modul 5 der Dossiers hat (siehe Stenografisches Wortprotokoll zum Wirkstoff Darolutamid (D-543)</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vom am 8. September 2020). Insgesamt bleibt somit intransparent, ob das IQWiG keinen Zugriff auf die Daten in Modul 5 der eingereichten Dossiers hat.</p> <p>Der vfa erkennt an, dass die Corona-Situation eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Dennoch ist ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, nicht vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung sicherstellen. Auch sind diese Kommentare eine notwendige Voraussetzung für die Sicherstellung eines fairen Stellungnahmeverfahrens für pharmazeutische Unternehmen, denn nur nachvollziehbare Angaben können auch entsprechend adressiert werden.</p> <p>Mit dem Wegfall des Abschnittes fällt im vorliegenden Verfahren auch ein wesentlicher Teil dieser Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weg und gefährdet damit die Transparenz und Fairness des Verfahrens.</p> <p>So wurden im vorliegenden Verfahren der Ausschluss von Endpunkten nicht näher begründet, wobei insb. die große Anzahl von UE-Endpunkten heraussticht:</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS) Zeit bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Therapie</p> <p>umfangreiche UE-Auswertung zu unerwünschten Ereignissen auf MedDRA SOC- und PT-Ebene sowie zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse.</p> <p>Des Weiteren ist der Wegfall von Begründungen im Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen zu kritisieren. Das IQWiG beschränkt sich lediglich auf die Nennung der als relevant erachteten Subgruppenmerkmals (Alter, Geschlecht) ohne eine Begründung zum Ausschluss anderer Subgruppenmerkmale zu liefern.</p> <p>Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung somit in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent. Der pharmazeutische</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unternehmer wird zu-dem im Ergebnis der Möglichkeit einer Stellungnahme und wohlmöglich eines besseren Bewertungsergebnisses beraubt, da nicht nachvollzogen werden kann aus welchen Gründen vorgelegte Daten nicht eingeschlossen wurden. Ein solches Ergebnis ist auch in der besonderen Corona-Situation nicht annehmbar.</p> <p>Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und schnellstmöglich zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.</p> <p>Dies ist insb. vor dem Hintergrund der neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen bedeutsam, die insb. im Be-reich der Endpunkte (unerwünschte Ereignisse der SOC/PT-Ebene) bzw. auch Subgruppen massiv ausgeweitet wurden und nun eine Vielzahl zusätzlicher Auswertungen vorsehen. Die Vorlage dieser zusätzlichen Auswertungen sind auf Seiten der pharmazeutischen Unternehmen mit einem hohen Aufwand verbunden. Dadurch besteht auch ein entsprechend höheres Begründungserfordernis auf Seiten der Bewertungsinstitutionen. Aus Sicht des vfa müssen alle vorgelegten Daten nachvollziehbar gewürdigt werden. Anderenfalls wären die neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen in Ihrer Notwendigkeit für die Nutzenbewertung und ihre Verhältnismäßigkeit zu hinterfragen. Auch vor diesem Hintergrund ist aus Sicht des vfa das IQWiG-Vorgehen nicht vertretbar. In keinem Fall darf sich die Schere zwischen Dossier-Anforderungen und begründenden Kommentaren zur Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weiter öffnen.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherche-strategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde in der vorliegenden Indikation durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Literatur:

5.9 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS)

Datum	21. September. 2020
Stellungnahme zu	Talazoparib/Talzenna(metastasiertes Mammakarzinom)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Heilung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist nicht möglich [1]. In Hinblick auf den palliativen Charakter der Erkrankung beinhalten die therapeutischen Ziele neben einer Verlängerung des gesamten Überlebens vor allem auch eine Symptom-Kontrolle, d.h. die Verzögerung einer Progression, eine Vermeidung toxischer Therapien und den Erhalt der Lebensqualität [1, 2].</p> <p>Bei ca. 8 % aller Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom findet sich eine pathologische Keimbahnmutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 [3]. Abhängig von der Familienanamnese (weitere Angehörige insbesondere mit Mamma- oder Ovarialkarzinom) der Tumorbiologie (triple-negativer Brustkrebs) oder dem Erkrankungsalter der Patientin (junges Erkrankungsalter) steigt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Mutation [3]. Die BRCA-1 und -2 Gene kodieren für Proteine, die für die DNA-Reparatur von Doppelstrangbrüchen und Strangvernetzungen wesentlich sind (sog. homologe Rekombination) [4]. Patientin mit einer Keimbahnmutation in den BRCA1- oder 2 Genen haben daher einen angeborenen Funktionsverlust der homologen Rekombination. Poly(ADP-ribose)-Polymerasen (PARP) sind ebenfalls Schlüsselenzyme bei der DNA-Reparatur. PARP-Inhibitoren (Niraparib, Olaparib, Rucaparib, Talazoparib und Veliparib) verhindern eine effiziente DNA-Reparatur und treiben vor allem Zellen mit defekter homologer Rekombination (z.B. aufgrund einer BRCA 1- oder 2 Mutation), d.h. genetisch instabile Zellen in die Apoptose [5].</p> <p>Die PARP-Inhibitoren Niraparib, Olaparib und Rucaparib sind unter anderem zur Behandlung des Ovarialkarzinoms durch die EMA zugelassen, da sich hier häufig genetisch instabile Tumoren finden [6-8]. Für das metastasierte BRCA-1 oder BRCA-2 mutierte HER2-negative Mammakarzinom liegen zwei Studien vor, welche</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einen Vorteil von PARP-Inhibitoren im Vergleich zu einer Chemotherapie aufzeigen: in der OlympiAD Studie führte die Gabe von Olaparib zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überleben (PFS) um etwa 2,8 Monate (Hazard-Ratio 0,58; 95%-Konfidenzintervall 0,43-0,80) und in der EMBRACA-Studie verbesserte Talazoparib das PFS um 3 Monate (Hazard-Ratio 0,54; 95%-Konfidenzintervall 0,41-0,71 [9, 10]. Es liegt eine EMA-Zulassung für Olaparib und Talazoparib zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem HER2-negativem Mammakarzinom und Vorhandensein einer pathogenen BRCA 1- oder BRCA 2 Keimbahnmutation vor [6, 11]. Die Behandlung des BRCA 1 oder BRCA 2 keimbahnmutierten metastasierten HER2-negativen Mammakarzinom mit einem PARP-inhibitor wird von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen [1, 12].</p>	
<p>Die deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) unterstützt die Nutzenbewertung des IQWiG und geht ebenfalls von einem beträchtlichen Zusatznutzen aus.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA basierend auf den deutlichen Vorteilen in den Endpunktkategorien Morbidität (Symptomatik) und gesundheitsbezogene Lebensqualität, die in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation darüber hinaus eine besondere Relevanz haben, sowie basierend auf den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen einen beträchtlichen Zusatznutzen für Talazoparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin fest.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6	<p>Das IQWiG nennt bei der Bewertung des Zusatznutzen von Olaparib als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) die Substanzen Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin, anthrazyklinhaltige Therapie oder eine taxanhaltige Therapie. Diese entsprechen einerseits der klinischen Behandlungsrealität in Deutschland und werden andererseits von nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlen [13]. In der EMBRACA-Studie, welche die Datengrundlage für die Bewertung des Zusatznutzen darstellt, kommen im Vergleichsarm Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin zum Einsatz. Patientinnen, die mit Gemcitabin behandelt wurden oder hätten behandelt werden sollen, wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen da für Gemcitabin als Monotherapie keine Zulassung in der vorliegenden Behandlungsindikation besteht.</p> <p>Die deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) begrüßt die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie und die Berücksichtigung der entsprechenden Studienpopulation der EMBRACA Studie.</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 10	<p>Bei der Beurteilung des Zusatznutzen zeigen sich aus Sicht des IQWiG überwiegend positive und nur wenige negative Effekte von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. In Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Körperbild, körperliche Funktion, kognitive Funktion), schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen (Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Symptome im Brustbereich), schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (Hand-Fuß-Syndrom, Augenerkrankungen und Parästhesie) und einige schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (Neutropenie, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Diarrhö) wird ein Zusatznutzen beschrieben. Dies entspricht unserer klinischen Erfahrung, nach der PARP-Inhibitoren in der Regel deutlich besser verträglich sind als eine Chemotherapie.</p> <p>Einen größeren Schaden sieht das IQWiG bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen Anämie und Thrombozytopenie. Hierbei handelt es sich (ebenso wie bei der oben aufgeführten Neutropenie) um Laborveränderungen, die für die Patientinnen nicht spürbar sind und durch entsprechendes Therapiemanagement gut beherrschbar und reversibel sind (hämatologische Nebenwirkungen</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	führten in der EMBRACA Studie in weniger als 2% der Fälle zu einem Abbruch der Therapie) [14]. Entsprechend der Graduierung dieser Nebenwirkungen bezeichnet das IQWiG das <i>Ausmaß</i> als erheblich; aus klinischer Sicht sollten dies jedoch nicht mit einem erheblichen <i>Schaden</i> gleichgesetzt werden.	
	Zusammenfassend begrüßen wir die Entscheidung des IQWiG, dass Talazoparib im Vergleich zur ZVT einen beträchtlichen Zusatznutzen habe. Da wir das Verzerrungspotential der EMBRACA-Studie anders als das IQWiG nicht als hoch bewerten, und Studien mit anderen PARP-Inhibitoren zu ähnliche Ergebnissen wie EMBRACA geführt haben, schätzen wir die Wahrscheinlichkeit für den beträchtlichen Zusatznutzen höher ein und sehen hier zumindest einen „Hinweis“ [9, 14, 15].	In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA basierend auf den deutlichen Vorteilen in den Endpunktkategorien Morbidität (Symptomatik) und gesundheitsbezogene Lebensqualität, die in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation darüber hinaus eine besondere Relevanz haben, sowie basierend auf den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen einen beträchtlichen Zusatznutzen für Talazoparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin fest.
	Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben stellt aus klinischer Sicht einen eigenständigen Endpunkt dar, der von hoher Relevanz für die Patientinnen und den therapeutischen Alltag ist. Vor dem Hintergrund einer nicht kurablen Situation ist Symptomfreiheit neben dem Erhalt der Lebensqualität ein primäres Behandlungsziel welches auch von S3-Leitlinien und AGO-Empfehlungen so formuliert wird [12, 13]. Daher erfolgt in der klinischen Praxis bei	<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i> Das progressionsfreie Überleben war in der Studie EMBRACA der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch ein zentrales, unabhängiges und verblindetes radiologisches Komitee (IRF))

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bildgebendem Progress eine Therapieumstellung. Mit einer Krankheitsprogression verschlechtert sich die Lebensqualität der Patienten, sei es durch zunehmend toxischere Therapien oder durch krankheitsbedingte Symptome [16, 17]. Das Progressionsfreie Überleben wird daher sowohl von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) als auch von der European Society of Medical Oncology (ESMO) als klinisch relevanter Endpunkt angesehen [18, 19]. Im Rahmen der EMBRACA Studie konnte durch den Einsatz von Olaparib im Vergleich zu einer Chemotherapie eine signifikante Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens um 3 Monate gezeigt werden [10]. Wesentlich ist in diesem Zusammenhang auch die verbesserte Lebensqualität verbunden mit dem geringeren Spektrum an Nebenwirkungen.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben sollte daher als wesentlicher patientenrelevanter Endpunkt anerkannt werden.</p>	<p>anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Für das progressionsfreie Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Talazoparib.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Cardoso, F, Senkus, E, Costa, A, Papadopoulos, E, Aapro, M, Andre, F, Harbeck, N, Aguilar Lopez, B, Barrios, CH, Bergh, J, Biganzoli, L, Boers-Doets, CB, Cardoso, MJ, Carey, LA, Cortes, J, Curigliano, G, Dieras, V, El Saghir, NS, Eniu, A, Fallowfield, L, Francis, PA, Gelmon, K, Johnston, SRD, Kaufman, B, Koppikar, S, Krop, IE, Mayer, M, Nakigudde, G, Offersen, BV, Ohno, S, Pagani, O, Paluch-Shimon, S, Penault-Llorca, F, Prat, A, Rugo, HS, Sledge, GW, Spence, D, Thomssen, C, Vorobiof, DA, Xu, B, Norton, L and Winer, EP, 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) dagger. *Ann Oncol*, 2018. 29(8): p. 1634-1657.
2. Gennari, A, Conte, P, Rosso, R, Orlandini, C and Bruzzi, P, Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer*, 2005. 104(8): p. 1742-50.
3. Fasching, P, Hu, C, Hart, SN, Polley, EC, Lee, KY, Gnanolivu, RD, Lilyquist, J, Hartkopf, AD, Taran, FA, Janni, W, Hadji, P, Tesch, H, Haerberle, L, Ettl, J, Lux, M, Lueftner, D, Wallwiener, M, Mueller, V, Beckmann, MW, Belleville, E, Wimberger, P, Untch, M, Kolberg, HC, Fehm, T, Overkamp, F, Wallwiener, D, Brucker, S, Schneeweiss, A and Couch, F, Cancer predisposition genes in metastatic breast cancer – Association with metastatic pattern, prognosis, patient and tumor characteristics. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, 2019.
4. Sung, P and Klein, H, Mechanism of homologous recombination: mediators and helicases take on regulatory functions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2006. 7(10): p. 739-750.
5. O'Connor, MJ, Targeting the DNA damage response in cancer. *Molecular cell*, 2015. 60(4): p. 547-560.
6. AstraZeneca, Fachinformation Lynparza (Stand 06/2020).
7. Oncology, C, Fachinformation Rubraca (Stand 02/2019).
8. GSK, Fachinformation Zejula (Stand 06/2020).
9. Robson, M, Im, SA, Senkus, E, Xu, B, Domchek, SM, Masuda, N, Delaloge, S, Li, W, Tung, N, Armstrong, A, Wu, W, Goessl, C, Runswick, S and Conte, P, Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*, 2017. 377(6): p. 523-533.
10. Litton, JK, Rugo, HS, Ettl, J, Hurvitz, SA, Goncalves, A, Lee, KH, Fehrenbacher, L, Yerushalmi, R, Mina, LA, Martin, M, Roche, H, Im, YH, Quek, RGW, Markova, D, Tudor, IC, Hannah, AL, Eiermann, W and Blum, JL, Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*, 2018. 379(8): p. 753-763.
11. Pfizer, Fachinformation Talzenna (Stand 06/2019).
12. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020 AWMF, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
13. Onkologie, AG, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2020.
14. Hurvitz, SA, Goncalves, A, Rugo, HS, Lee, KH, Fehrenbacher, L, Mina, LA, Diab, S, Blum, JL, Chakrabarti, J, Elmeliogy, M, DeAnnuntis, L, Gauthier, E, Czibere, A, Tudor, IC, Quek, RGW, Litton, JK and Ettl, J, Talazoparib in Patients with a Germline BRCA-Mutated Advanced Breast Cancer: Detailed Safety Analyses from the Phase III EMBRACA Trial. *Oncologist*, 2020. 25(3): p. e439-e450.
15. Dieras, V, Han, HS, Kaufman, B, Wildiers, H, Friedlander, M, Ayoub, JP, Puhalla, SL, Bondarenko, I, Campone, M, Jakobsen, EH, Jalving, M, Oprean, C, Palacova, M, Park, YH,

Shparyk, Y, Yanez, E, Khandelwal, N, Kundu, MG, Dudley, M, Ratajczak, CK, Maag, D and Arun, BK, Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020.

16. Muller, V, Nabieva, N, Haberle, L, Taran, FA, Hartkopf, AD, Volz, B, Overkamp, F, Brandl, AL, Kolberg, HC, Hadji, P, Tesch, H, Ettl, J, Lux, MP, Luftner, D, Belleville, E, Fasching, PA, Janni, W, Beckmann, MW, Wimberger, P, Hielscher, C, Fehm, TN, Brucker, SY, Wallwiener, D, Schneeweiss, A and Wallwiener, M, Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*, 2018. 37: p. 154-160.

17. Fasching, PA, Esteva, FJ, Pivot, X, Nusch, A, Beck, JT, Chan, A, Gunatilaka, AP, Wang, Y, Lanoue, B, Chandiwana, D and Neven, P, Patient-reported outcomes in advanced breast cancer treated with ribociclib + fulvestrant: results from MONALEESA-3. *ESMO Jahrestagung*, 2018.

18. Schnipper, LE, Davidson, NE, Wollins, DS, Blayney, DW, Dicker, AP, Ganz, PA, Hoverman, JR, Langdon, R, Lyman, GH, Meropol, NJ, Mulvey, T, Newcomer, L, Peppercorn, J, Polite, B, Raghavan, D, Rossi, G, Saltz, L, Schrag, D, Smith, TJ, Yu, PP, Hudis, CA, Vose, JM and Schilsky, RL, Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *J Clin Oncol*, 2016. 34(24): p. 2925-34.

19. Cherny, NI, Sullivan, R, Dafni, U, Kerst, JM, Sobrero, A, Zielinski, C, De Vries, EGE and Piccart, MJ, A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). 2015. 26(8): p. 1547-1573.

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Talazoparib D-545

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 5. Oktober 2020

von 10.01 Uhr bis 11.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Dr. Glastetter
Frau Dr. Runkel
Frau Schmitter
Herr Kullack

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Dr. Höller
Frau Dahlems

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Dannemann
Frau Dr. Riplinger

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Silberbach
Frau Miller

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Wille

Angemeldeter Teilnehmer der **DGGG + AGO:**

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Urologie:**

Frau Prof. Dr. Lüftner
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Senologie e. V.:**

Herr Prof. Hartkopf

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:01 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Schönen guten Morgen, meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf Sie herzlich zu unserer heutigen Anhörung begrüßen. Ich heiße Christian Zahn, bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und muss heute Herrn Professor Hecken vertreten, der nicht anwesend sein kann. Wir beginnen mit unserer mündlichen Anhörung gemäß § 35 a Absatz 3 Satz 2 mit dem Wirkstoff Talazoparib zu dem Ergebnis des IQWiG vom 28. August 2020. Stellungnehmer waren Pfizer Pharma GmbH als Hersteller, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und die Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Senologie, Eisai, MSD Sharp & Dohme, Roche Pharma und vfa, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Da wir, wie Sie wissen, ein Wortprotokoll führen, bin ich gehalten, formell die Anwesenheit festzustellen. Vom pharmazeutischen Unternehmer, Pfizer, müssten da sein Frau Dr. Glastetter, Frau Dr. Runkel, Frau Schmitter und Herr Kullack, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Ludwig, von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologie und Onkologie Herr Professor Schmidt, von der DGHO Herr Professor Wörmann und Frau Professor Lüftner – Frau Professor Lüftner ist noch nicht anwesend –, dann von Eisai Herr Dr. Höller und Frau Dahlems und von Roche Frau Dr. Dannemann und Frau Dr. Riplinger, von MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Silberbach und Frau Miller und Herr Dr. Rasch vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Darf ich fragen: Habe ich Herrn Professor Hartkopfs Anwesenheit schon geprüft? Ist er da? – Ja. Wunderbar. Seien Sie herzlich begrüßt, Herr Professor Hartkopf. Für das Protokoll: Frau Lüftner ist inzwischen auch da.

Wir beginnen mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen? – Frau Schmitter, dann haben Sie das Wort, bitte schön.

Frau Schmitter (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Mein Name ist Sarah Schmitter, und ich leite bei Pfizer das Team, das für alle Projekte im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung verantwortlich ist. Wenn Sie einverstanden sind, würden sich aufgrund der Videokonferenzsituation zuerst meine Kollegen, die heute mit mir an der Anhörung teilnehmen, selbst vorstellen. Im Anschluss würde Frau Glastetter Talazoparib und dessen Bedeutung in der Versorgung darstellen, bevor ich auf die wichtigsten Punkte aus der Nutzenbewertung eingehe.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay.

Herr Kullack (Pfizer): Ich bin Max Kullack und verantwortlich für den statistischen Teil des Talazoparib-Profiles.

Frau Dr. Runkel (Pfizer): Guten Morgen! Mein Name ist Eva Runkel, ich bin Molekularmedizinerin und aus der Medizin für Talazoparib verantwortlich.

Frau Dr. Glastetter (Pfizer): Guten Morgen! Ich bin Esther Glastetter und leite bei Pfizer Deutschland das medizinische Brustkrebsteam. – Ich werde Ihnen nun einleitend gerne kurz den klinischen Stellenwert von Talazoparib darstellen. Der PARP-Inhibitor ist eine neue und

spezifische Therapieoption für Patienten und Patientinnen mit einer BRCA-Keimbahn-Mutation und einem HER2-negativen Mammakarzinom in Deutschland. Talazoparib ist zugelassen für die Situation nach Vorbehandlung mit Anthrazyklin- oder Taxan-basierter Chemotherapie und bei hormonrezeptorpositivem Brustkrebs einer zusätzlichen endokrinen Vortherapie. Diese Kriterien waren in der EMBRCA-Studie umgesetzt und spiegeln auch sehr gut die Versorgungsrealität in Deutschland wider.

Die Patientinnen befinden sich hier in einer weit fortgeschrittenen Erkrankungssituation, in der Heilung äußerst unwahrscheinlich ist. Hinzu kommt, dass dieser Brustkrebstyp familiär bedingt ist, also vererbt wird. Durch die familiäre Prädisposition haben die Betroffenen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko und erkranken im Schnitt etwa 20 Jahre früher, das heißt, in der Regel sind sie jünger als 50 Jahre. Das bedeutet auch: Sie sind häufig berufstätig, haben Kinder in der Schule, und entsprechend ihrer Lebenssituation leiden sie besonders unter ihrer Arbeitsunfähigkeit und dem zurückgestellten sozialen Leben. Therapieziel in dieser Situation ist eine möglichst lange Tumorstabilisierung bei Symptom- und Schmerzfreiheit, und vor allen Dingen der Erhalt einer guten Lebensqualität spielt eine besonders wichtige Rolle.

Talazoparib hat in der EMBRCA-Studie – wie im Dossier detailliert dargelegt – seine starke und anhaltende Wirksamkeit, ein handhabbares Sicherheitsprofil sowie die klinisch bedeutsame Verbesserung von Lebensqualität eindrucksvoll gezeigt. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verlängerte Talazoparib signifikant die Zeit beim Fortschreiten der Tumorerkrankung, und mehr als doppelt so viele Patienten sprachen auf die Therapie mit einem Rückgang der Tumorlast an. Für einen Teil der Patientinnen konnte sogar eine Komplettremission erreicht werden.

Beim Sicherheitsprofil traten erwartungsgemäß für Tumorthérapien in beiden Studienarmen unerwünschte Ereignisse auf. Die häufigsten unter Talazoparib berichteten Nebenwirkungen waren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, insbesondere die Anämie und die Thrombozytopenie, während sich bei der Neutropenie signifikante Vorteile für Talazoparib zeigten. Insgesamt gab es weitere Vorteile für Talazoparib gegenüber der Chemotherapie. Die Behandlung führte zu einer statistisch signifikanten Vermeidung von schweren Nebenwirkungen. Bei der Bewertung einzelner spezifischer Nebenwirkungen sind die für die Patientinnen bedeutsame Vermeidung von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, beispielsweise Diarrhöen und Abdominalschmerz, sowie das Hand- und Fußsyndrom zu nennen.

Da ich eingangs vom hohen Stellenwert der Lebensqualität in der Zielpopulation sprach: Die Patientinnen bestätigten selbst über die erfassten Patientenfragebogen ihre Erleichterung von Symptomen und eine deutlich verbesserte Lebensqualität unter Talazoparib-Behandlung, verglichen mit Patientinnen unter Chemotherapie. So profitierten die Patientinnen unter Talazoparib von einer zumeist klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und krankheitsassoziierten Symptomen und ergänzend von einer längeren Zeit bis zur Verschlechterung, das heißt pragmatisch übersetzt: Den Patientinnen ging es unter Talazoparib besser und das auch deutlich länger als unter Chemotherapie. Mit Talazoparib werden die verfügbaren Therapiemöglichkeiten um ein modernes, einfach einzunehmendes Medikament sowie eine wirksame und lebensqualitätserhaltende Option erweitert. Die PARP-Inhibitoren werden in der nationalen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische

Onkologie bereits als neue Therapieoption für Patientinnen mit BRCA-Keimbahn-Mutationen und fortgeschrittenem HER2-negativen Brustkrebs empfohlen.

Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit. Meine Kollegin, Sarah Schmitter, wird nun auf einige Aspekte der IQWiG-Nutzenbewertung eingehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank.

Frau Schmitter (Pfizer): In vielen Punkten stimmen das IQWiG und Pfizer überein, was die Nutzenbewertung von Talazoparib betrifft. Ein Dissens besteht im Hinblick auf das Verzerrungspotenzial. Unserer Ansicht nach weist die randomisiert kontrollierte Studie EMBRCA, die die Grundlage der Bewertung ist, ein geringes Verzerrungspotenzial auf. Dass die Ergebnisse der Studie EMBRCA valide sind, haben zwei Analysen gezeigt, die wir mit der Stellungnahme eingereicht haben. Zum einen sind die Charakteristika der relevanten Studienpopulation und der 17 Patienten, die ihre Studienteilnahme vor der ersten Gabe der Studienmedikation vorzeitig beendet haben, vergleichbar. Die vorzeitige Beendigung der Studienteilnahme der Patienten hat somit keinen Einfluss auf die Effekte. Zum anderen werden die beobachteten Effekte durch eine weitere Sensitivitätsanalyse bestätigt. Das IQWiG und Pfizer sind sich einig, dass die positiven Effekte von Talazoparib über mehrere Endpunkte hinweg in den Kategorien Lebensqualität, schwere Nebenwirkungen sowie nicht schwere Symptome und Nebenwirkungen die negativen Effekte deutlich überwiegen. Wir sehen insgesamt für Talazoparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Nun freuen wir uns, Ihre noch offenen Fragen beantworten zu können. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für Ihre Stellungnahme. – Ich habe zwei Fragen an die Kliniker. Es ist darauf hingewiesen worden, dass andere PARP-Inhibitoren wie Olaparib eine vergleichbare Wirksamkeit haben, wohl aber unterschiedliche Nebenwirkungen. Meine Frage ist: Würde ein bestimmter Patientenkreis eher von Talazoparib oder eher von Olaparib profitieren? Gibt es darüber Erkenntnisse?

Meine zweite Frage ist: Sind aufgrund der Ungleichverteilung im Bereich der Altersgruppen und der geringen Anzahl von Patienten mit ECOG-Status 2 bei den Nebenwirkungen für diese Patienten gegebenenfalls besondere Aspekte zu berücksichtigen? – Das sind meine beiden Fragen. Wer kann dazu von den Klinikern vielleicht etwas sagen? – Herr Professor Schmidt, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Das sind berechtigte Fragen, kein Zweifel. Tatsächlich ist es so, dass sich die PARP-Inhibitoren graduell unterscheiden. Ein Problem ist sicherlich, wenn man so will, eine gesteigerte Rate an Anämie, die letzten Endes bei Olaparib etwas stärker ausgeprägt zu sein scheint als bei Talazoparib, wenn man sich auf das Glatteis der Zwischenstudienvergleiche begibt, aber vom Prinzip her geht es in eine ähnliche Richtung. Letzten Endes haben wir das auch bei anderen Medikamentenklassen, wie bei den CDK-46-Inhibitoren, die uns die letzten Monate oder die letzten Jahre eng begleitet haben, sodass von Medikamentenklassen unterschiedliche Medikamente mit nur graduellen Unterschieden auftreten.

Zu Ihrer zweiten Frage mit den Patienten im EGOC-2 würde ich persönlich schätzen, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Bewertung der Studienergebnisse gibt. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ergänzend dazu Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Ich wollte vor allen Dingen kurz auf die zweite Frage eingehen. Patienten mit einem EGO-2 sind generell fragiler und können im Sinne von Nebenwirkungen akzentuierter auf Arzneimittel reagieren. Ich denke, es gibt keine verbindlichen Daten dazu, dass man diese nicht so führen kann. Aber ich glaube, der kultivierte Onkologe und Gynäkologe wird sie enghemmer führen, um sicherzustellen, dass man nichts übersieht. Ich glaube, wie gesagt, jeder mit ECOG-2 ist etwas anfälliger für Nebenwirkungen, braucht ein enghemmes Monitoring. Das ist aber kein Grund, a priori zum Beispiel eine Dosisreduktion herbeizuführen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Lüftner. – Frau Müller von der KBV.

Frau Dr. Müller: Guten Morgen erst mal. Ich hoffe, Sie können mich gut hören. Ich habe zwischendurch immer Probleme mit der Verbindung; ich weiß nicht warum.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wir können Sie gut hören, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Sehr schön. – Wenn keine anderen von den medizinischen Experten zu den von Ihnen gestellten Fragen noch Bemerkungen haben, würde ich gerne allgemein die medizinischen Experten fragen, wie sie den Stellenwert von Talazoparib, nicht nur im Vergleich zu Olaparib – dazu haben sie sich eben geäußert –, ... (akustisch unverständlich) unterschiedliche Ausprägungsgrade, sondern auch im Vergleich zur Chemotherapie, die in der Studie untersucht wurde, und auch zu weiteren Therapieoptionen, wie zum Beispiel – darauf hatte die AkdÄ in ihrer Stellungnahme hingewiesen – die Möglichkeit einer endokrin basierten Therapie, also einer erneuten Therapie nach Progress, und auch Karboplatin. Darauf hatten sowohl die DGHO als auch die AkdÄ hingewiesen, insbesondere beim Triple-negativem Brustkrebs. Könnten Sie bezüglich Wirksamkeit, Lebensqualität, Nebenwirkungen etwas aus der Praxis sagen? Welche Rolle spielen die in der untersuchten Therapiesituation?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller. – Dazu haben sich Herr Professor Ludwig und Herr Professor Schmidt gemeldet. – Bitte schön, Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Vielen Dank, Herr Zahn. – Ich wollte zunächst erwähnen, dass Herr Dr. Wille von der AkdÄ auch anwesend ist; Sie haben ihn am Anfang nicht aufgerufen, vielleicht ist er nicht gemeldet worden. – An unserer Stellungnahme haben sich zwei onkologischen Fachärztinnen beteiligt, und wir sind letztlich doch zu unserer anderen Einschätzung gekommen als die, die am Anfang von Pfizer und auch vom IQWiG geäußert wurde. Wir halten einen Zusatznutzen eindeutig für belegt, sehen aber nur einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Ich möchte beginnen, das kurz zu begründen, und Herr Dr. Wille wird das fortsetzen.

Zweifelsfrei ist es so, dass es verschiedene Punkte gibt, die ein Verzerrungspotenzial induzieren. Dazu zählt aus unserer Sicht vor allen Dingen das Karboplatin, das sicherlich eine wirksame Substanz bei dieser Entität des Mammakarzinoms ist, aber nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in ausreichendem Umfang eingesetzt wurde. Wir halten auch die Angaben zu den endokrinen Vortherapien bei den hormonrezeptorpositiven Patientinnen mit

Mammakarzinom für sehr ungenügend. Auch daraus resultiert aus unserer Sicht ein hohes Verzerrungspotenzial, und wir glauben, dass letztlich die Betrachtung von Metastasierungsmustern in den Altersgruppen < 50 und ≥ 50 Jahre sehr wichtig gewesen wäre. Zweifellos ist es so, dass hinsichtlich Mortalität kein Zusatznutzen gezeigt werden konnte. Bei der Morbidität sehen wir den Zusatznutzen durch den verzögerten radiologischen Progress als eindeutig bewertbar. Aber völlig ungenügend ist aus unserer Sicht die Nachverfolgung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen über einen Zeitraum von 30 Tagen. Das ist sicherlich nicht ausreichend. Von daher ist die Einschätzung der AkdÄ eindeutig: Zusatznutzen ja, Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen – genauso, wie wir damals Olaparib beurteilt haben. – Ich würde gerne an Herrn Wille weiterleiten, der sich sehr intensiv mit den biometrischen und statistischen Daten beschäftigt hat – wenn das für Sie okay ist, Herr Zahn.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): So machen wir das, Herr Professor Ludwig. – Herr Dr. Wille, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Schönen guten Morgen noch von meiner Seite. Ich wurde übersehen. – Herr Ludwig hat schon etwas zum Verzerrungspotenzial gesagt. Wir sehen es tatsächlich als einen Anhalt. Das hat mehrere Gründe, die zum Teil schon genannt wurden. Es ist zwar eine randomisierte, aber offen durchgeführte Studie und im Grunde überall, wo wir Vorteile sehen, sind es doch Vorteile aus dem Bereich der Symptomatik, aus dem Bereich der Verträglichkeit und der Funktionsparameter, die gerade bei einer offenen Studie für Verzerrungen sehr anfällig sind – das ist ein Punkt – zum anderen die verkürzte Nachbeobachtungszeit für alle diese Parameter von nur 30 Tagen über die Behandlung hinaus; ein weiterer Punkt, der dazu führt, dass das Verzerrungspotenzial für alle hier relevanten Endpunkte hoch ist. Was auch schon erwähnt wurde, was wir ein wenig anders sehen, ist, dass nach der Randomisierung der Gruppenunterschied doch sehr deutlich war von den Patienten, die ausgeschieden sind. Das war prozentual ein Unterschied zwischen den Gruppen von 12 Prozent, die ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial für die Gesamtstudie, also über alle Endpunkte, beinhaltet. – Das vielleicht zum Verzerrungspotenzial.

Natürlich geht auch ein, dass wir die Vortherapie, die die Patienten erhalten haben, zum Teil nicht ausreichend nachvollziehen können. Zum Beispiel gibt es schon Unklarheiten, wie viele Patienten tatsächlich eine Anthrazyklin- oder Taxan-Vortherapie erhalten haben und denen, die sie es erhalten könnten, das ist im Grunde unklar. Es variieren auch die Angaben recht stark vom EPAR. Es werden Zahlen genannt, die bei etwa 77 Prozent liegen. Wenn man sich die Angaben zur Vortherapie in der Dossierbewertung des IQWiG anschaut, findet man nur, dass Taxan-Vorbehandlungen bei ungefähr 40 Prozent der Patienten und Anthrazyklin-Behandlungen bei 10 bis 17 Prozent der Patientinnen durchgeführt worden sind. Wie diese Diskrepanzen zustandekommen, können wir uns nicht ganz erklären, zumindest ist das in unseren Augen offen. Insofern ist allein die Vorbehandlung der Patienten, was die Chemotherapie anbelangt, unklar. Weiterhin auch die endokrine Therapie, wo in der relevanten Teilpopulation unter den Patientinnen, die tatsächlich hormonrezeptorpositiv waren, nur ungefähr 60 Prozent – in beiden Gruppen etwas unterschiedlich, 64 Prozent und 59 Prozent –, wenn die eine Hormontherapie erhalten haben, hinterher, nach Progress, sind dann noch mal 15 Patientinnen jeweils dazugekommen. Zum Weiteren, um die schwierige Einordnung der Befunde zu bekräftigen: Bei den Platinbehandlungen, die erlaubt waren,

zumindest für solche Patientinnen, die noch nicht platinresistent waren, finden wir auch, dass es in der Vortherapie nur 15 bis 20 Prozent waren, aber nach Progress haben es noch bis zu 40, 42 oder 46 Prozent der Patientinnen erhalten. Also, alle Kriterien, die uns veranlassen haben, zumindest das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte schon mal als hoch anzusehen, und deshalb maximal auch nur einen Anhalt für den Vorteil zu sehen.

Wenn wir zu dem Ausmaß kommen, ist es so, dass die Bewertung der Kriterien, die einen Vorteil gezeigt haben, oder die Endpunkte, die einen Vorteil gezeigt haben, sämtlich durch das offene Studiendesign relativiert werden müssen. Viele der Kriterien, der Endpunkte, die bei den Symptomen Verbesserungsvorteile gezeigt haben, sind überschneidend mit denen, die auch bei der Funktion einen Vorteil gezeigt haben. Auf der anderen Seite sehen wir diese deutlich höhere Rate einer Thrombopenie, die ebenfalls unter Talazoparib 38 Prozent häufiger waren als unter der Chemotherapie, auch transfusionsbedürftig waren.

Für die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens, den wir generell anerkennen, haben wir uns nach Diskussionen innerhalb der Bewertungsgruppe dazu entschieden, dass wir im Vergleich zur Vergleichstherapie insgesamt nur einen geringen Zusatznutzen sehen; das sicherlich in einem Gesamtzusammenhang mit den genannten Problemen, die wir bei der Vortherapie sehen. Diese war in unseren Augen zumindest nicht ausreichend transparent, vielleicht sogar tatsächlich nicht ausreichend. Außerdem hätte es bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie sicherlich noch einige andere Optionen gegeben, die vom pharmazeutischen Unternehmer nicht aufgegriffen worden sind und auch nicht in der Definition oder Festlegung der Vergleichstherapie auftauchen. – Das vielleicht zunächst zu unserer Einschätzung, mit der Folge, dass wir einen Anhalt für einen geringen Zusatznutzen sehen. – Danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Wille, für diese wichtige Darstellung. Ich wollte nur der guten Ordnung halber sagen: Wir haben Sie selbstverständlich nicht übersehen, sondern Sie standen nicht auf der Anwesenheitsliste. Also, entschuldigen Sie bitte, dass wir das möglicherweise übersehen haben.

Dann würde ich Sie herzlich bitten, dass, wenn Sie sich zu Wort melden, das über den Chat machen, einfach über ein X im Chat. Das ist für uns etwas leichter, weil wir so viele Teilnehmer sind, als durch Handzeichen. Das wäre ganz nett. – Dann ist Herr Professor Schmidt, der hatte sich über Handzeichen gemeldet, an der Reihe. – Bitte schön, Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich habe die Argumente der Ärzte durchaus vernommen, in manchem nachvollziehbar, in manchem allerdings nicht wirklich nachvollziehbar. Man muss sagen, dass ein offenes Design in einem solchen Kontext durchaus häufig ist. Das erklärt gewisse Diskussionspunkte. Das ist auch irgendwie verständlich, wenn man einen Patienten behandelt. Patienten, die wissen, dass sie nicht die experimentelle Therapie bekommen, scheiden dann öfter aus der Studie aus. Dennoch denke ich, dass in dieser doch großen Phasen-III-Studie die Ergebnisse belastbar sind und das mögliche Verzerrungspotenzial nicht überbewertet werden sollte.

Ich hatte mich auf Ihre initiale Frage gemeldet, ohne zunächst auf die Argumente meiner Vorredner eingehen zu wollen. Was ich für relevant halte als jemand, der jeden Tag Patienten in dieser Situation therapiert und behandelt, ist vor allen Dingen die Lebensqualität. Die deutliche Verlängerung des Abfalls bis zum Beginn der Lebensqualität, das sind beinahe

anderthalb Jahre, das ist in realiter für die Patienten ein extrem großer Vorteil, den man in dieser Form nur sehr selten beim fortgeschrittenen Mammakarzinom sieht. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Schmidt. – Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Vielen Dank. – Ich muss sagen, dass ich die Wortmeldung der AkdÄ gehört, aber kaum verstanden habe. Ich würde einiges aus meiner Perspektive darstellen. Ich weiß nicht, warum man eine noch detailliertere Angabe des Metastasierungsmusters braucht, um ein Verzerrungspotenzial auszuschließen, weil ich keinerlei Daten zum Mammakarzinom in den letzten 25 Jahren kenne, bei denen das Metastasierungsmuster wirklich eine Prädiktion für die Effektivität einer Therapie war. Des Weiteren muss ich sagen, Sie fügen an, dass 60 Prozent der Patienten im Vorfeld eine Hormontherapie erhalten haben und die anderen nicht. Ich gehe davon aus, dass die Therapeuten keine Indikation für eine Hormontherapie gesehen und gerade deshalb die Patientinnen in diese Studie eingebracht haben. Dass danach Menschen noch irgendetwas erhalten, was sie vorher nicht erhalten haben, ist der Natur der Erkrankung und der Verzweigung von Patient und Doktor geschuldet.

Sehr wichtig ist die Angabe oder der Verweis auf Platin, das sehe ich durchaus auch so, dass man sich gewünscht hätte, im Vergleichsarm Platin drin zu haben, wenn es noch nicht vorgegeben ist. Andererseits muss man sagen, dass wir in Deutschland immerhin einen Standard haben, der bei allen Leitlinien Platinvorbehandlung vorschlägt, sodass es da passen würde. Was für mich der wichtigste Aspekt ist: Es wird darauf verwiesen, dass in unterschiedlichen Armen unterschiedliche Dropouts waren. Das spiegelt exakt den Patientenwunsch wider. Wenn ich heute in eine Studie randomisiere, wo die Patientin genau weiß, dass sie nicht das bekommt, was sie eigentlich will, dann geht sie da wieder raus. Das kann ich nicht beeinflussen; das liegt in der Natur der Dinge und ist dem Wunsch der Patientin geschuldet. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Lüftner. – Herr Professor Hartkopf, bitte.

Herr Prof. Hartkopf (DGS): Ich wollte mich dem, was Frau Lüftner gesagt hat, anschließen. Es geht vor allen Dingen um die Verbesserung der Lebensqualität. Sie können einer Patientin eine Chemotherapie ersparen und machen eine orale Therapie, die – das sieht man auch in den Ergebnissen, aber aus der ärztlichen Erfahrung – einfach eine gut verträgliche Therapie ist. Die Thrombozytopenien, die aufgeführt wurden – die Diskussion hatten wir schon häufiger – sind Laborveränderungen. Die sind für die Patientin nicht spürbar. Das ist das, was wir im Alltag sehr oft unter sehr vielen Therapien sehen und wo wir mit dem Management auch gute Erfahrungen haben. Von daher: Sie machen eine Behandlung – Verzerrungspotenzial hin oder her, da möchte ich einfach mal aus unserer Erfahrung sprechen –, die deutlich besser verträglich ist als eine Chemotherapie. Das ist nicht die erste Studie, die das zeigt, sondern bei einem anderen PARP-Inhibitor, bei Olaparib, war das genauso, dass man sehen konnte, dass die Lebensqualität besser ist, und das entspricht, wie gesagt, dem, was wir im klinischen Alltag sehen. Das ist das eine, und das andere: Sie können diese Therapie wahrscheinlich – das PFS ist etwas höher – länger machen als eine Chemotherapie. Das sind alles Punkte, die

deutlich dafür sprechen, wenn man die Wahl hat, eine Chemotherapie oder einen PARP-Inhibitor zu geben, dass man dann den PARP-Inhibitor verwendet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Hartkopf. – Es folgen jetzt Herr Professor Ludwig, Frau Müller und Herr Kullack. – Bitte schön, Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Vielleicht kurz noch etwas zur präziseren Erklärung, warum sich unsere Expertinnen, die durchaus, Frau Lüftner, jahrzehntelange Erfahrung in der Behandlung von Frauen mit Brustkrebs haben, eine etwas differenziertere Aufteilung des Metastasierungsmusters gewünscht haben, und zwar zwischen lokal fortgeschrittenen metastasiert und viszeral bzw. versus rein ossär. Das sind Faktoren, die sicherlich eine Rolle spielen und die man nicht einfach mit seiner eigenen Erfahrung vom Tisch wischen kann. – Das hierzu.

Das Zweite: Die Frage des Verzerrungspotenzials hat Herr Wille sehr ausführlich dargestellt, und sie ist, glaube ich, nicht durch das, was eben gesagt wurde, widerlegt worden. Wenn jemand eine Neutropenie oder Thrombopenie hat, und das haben auch die Hämatologen als häufiges Problem einer Therapie, bedeutet das durchaus einen Faktor, der die Patienten psychisch belastet. Außerdem, wenn man sich das *New England Paper* anschaut, wurde dort klar erwähnt, dass aufgrund der Nebenwirkungen die Dosis reduziert bzw. angepasst wurde. Das heißt, es erfolgte eine Umstellung der Therapie, die auch eine Beeinträchtigung ist. So zu tun, als ob eine Neutro- und Thrombopenie und die Notwendigkeit wiederholter Laboruntersuchungen keinen Einfluss auf die Patienten hat, halte ich für unseriös und würde ich als jemand, der mit derartigen Komplikationen in der Therapie jahrzehntelang zu tun hat, widersprechen. – Das ist nur ganz kurz die Position der AkdÄ, die übrigens keine Ärztekammer ist, sondern der Fachausschuss der Bundesärztekammer.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für die recht ausführlichen Antworten. – Sie haben eben einen Punkt angesprochen, das kam offensichtlich von der AkdÄ, die Imbalance bei Patienten, die bereits vor der ersten Studienmedikation die Studie abgebrochen haben – Frau Lüftner hat darauf hingewiesen, dass es vermutlich – das wäre auch eine Frage von mir gewesen – einfach dem Patientenwunsch entsprach. Jetzt habe ich dazu eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer und eine an die Fachgesellschaften. An den pharmazeutischen Unternehmer: Die Möglichkeit, vor der ersten Gabe der Studienmedikation abzubrechen, war nur da, weil es sich um eine offene Studie handelte. Das ist einer der Gründe, warum das IQWiG ein anderes Verzerrungspotenzial sieht. Meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer ist: Warum haben Sie nicht eines der ... (akustisch unverständlich) verblindet? Meine Frage an die Experten ist: Hier haben wir ein sehr unterschiedliches Nebenwirkungsspektrum. Bei Talazoparib haben wir hauptsächlich hämatologische Nebenwirkungen, wenn man sich die Adverse Events of Special Interest ansieht, unter der Chemotherapie diverse andere, die der Patient auch merkt. Ich könnte mir vorstellen, dass bei solch unterschiedlichem Nebenwirkungsspektrum spätestens nach der ersten oder zweiten Gabe der Studienmedikation trotzdem eine de facto Entblindung eingetreten wäre, wenn die Studie verblindet gewesen wäre. Dazu hätte ich gern noch Informationen von den medizinischen Experten. Hätte man das mit einem offenen Studiendesign verhindern können, oder hätte man vielleicht nach einem oder zwei Zyklen im

Therapiearm einen Abbruch von den Patientinnen gehabt, die scheinbar trotz Randomisierung in die Studie keine Chemotherapie erhalten wollten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für diese beiden Fragen. – Die eine Frage richtete sich an den pU. Wer macht das? – Herr Kullack, bitte schön.

Herr Kullack (Pfizer): Vielen Dank. – Noch einmal kurz zu dem, was vorher zu den Vortherapien besprochen wurde: Die hormonalen Vortherapien – das waren 91 bzw. 83 Patienten –, was wir in der Stellungnahme nachgereicht haben. Zum anderen zeigen auch die Subgruppen keine Effekte, sodass wir nicht davon ausgehen, dass das für die von der Wirksamkeit her einen Effekt hat. – Zu der Frage von Frau Müller: Zu den 17 Patienten, die keine Therapie bekommen haben, haben wir in der Stellungnahme zum einen nachgereicht, dass diese Patienten eine ähnliche Baseline-Charakterisierung haben wie die ITT und dementsprechend da nicht von einer Verzerrung auszugehen ist und zum anderen die Sensitivitätsanalyse, die das bestätigt hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Müller, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Nicht ganz. – Ich habe gefragt, warum der pU eine offene Studie gewählt hat und kein Double-Dummy-Design.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Kullack.

Herr Kullack (Pfizer): Frau Runkel möchte antworten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Gut. Bitte schön.

Frau Dr. Runkel (Pfizer): Das offene Studiendesign ist in dieser Indikation und randomisiert von der oralen Therapie auf eine Chemotherapie tatsächlich sehr häufig genutzt – ich mag nicht Standards sagen –, weil es zum einen – das haben Sie selber angesprochen, Frau Müller – durch die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der untersuchten Medikationen sich noch mal in gewisser Weise der Sache selbst geschuldet entblindet hätte. Es wurden Routinechemotherapien verwendet, die seit Jahren bekannt sind und deren Nebenwirkungen auch entsprechend bekannt sind.

Ein zweiter Aspekt, der zu beachten ist, ist die Patientenbelastung. Wir haben einmal eine orale Therapie gegen verschiedene intravenöse Therapien und eine orale Chemotherapie verglichen. Das würde bedeuten, dass sämtliche Parameter als Placebo hätten dargestellt werden müssen bzw. dem Patienten gegeben werden müssen, und die unterschiedlichen Chemotherapeutika haben auch verschiedene Abweichungsschemata. Das würde bedeuten, dass die Patienten häufige Placebospritzen, i.v.-Gaben bekämen plus die Tabletten einnehmen müssten. Es wäre auch nicht gut mit den Pausen vereinbar gewesen. Insofern sei zusammenfassend gesagt, dass die Nichtverblindung für den Patienten und auch durch diese Entblindung der Nebenwirkungen Vorteile bei dieser Studie zeigt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ist Ihre Frage abschließend beantwortet?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe mich gemeldet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja. Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich weiß nicht, ob es gerade passt, aber ich glaube, der kritische Punkt hier ist, dass die Applikation unterschiedlich ist. Es gibt bei den Vergleichstherapien intravenöse Applikationen. Das würde bedeuten haben, dass man eine Studie mit intravenösen Applikationen nur zum Zwecke der Verblindung hätte machen müssen. Ich glaube, dass das in einem solchen Design in dieser fortgeschrittenen Situation nicht angemessen ist. Wir haben es schon einmal diskutiert, ich glaube, bei Olaparib. Ich glaube, dass das Design durchaus angemessen ist. Damit muss man das Verzerrungspotenzial in Kauf nehmen. Aber eine Placebo-Blindinfusion nur zu einer Verblindung zu machen, erscheint mir schwierig. Dazu kommt, dass im speziellen Nebenwirkungsprofil die Hand-Fuß-Syndrom-Symptomatik bei einer Chemotherapie relevant ist, und zwar sowohl bei der Chemotherapie vor allem mit dem Cabecitabin in der oralen Therapie, das heißt, dann wäre relativ schnell die Verblindung aufgehoben gewesen.

Ich glaube, der kritischste Punkt ist hier nach unserer Meinung, dass wir zum einen dahin kommen, dass wir in der Tat beim progressionsfreien Überleben einen Vorteil haben und jetzt das, was wir immer gefordert haben, ein PFS plus haben. Das heißt, wir haben nicht nur ein progressionsfreies Überleben, sondern einen Gewinn an Lebensqualität in einer ganzen Reihe von Parametern. Deshalb scheint mir das sehr vergleichbar mit der Situation bei Olaparib zu sein. Es gibt vielleicht einen kleinen Extrapunkt: Wenn man sich die Kurven in der Langzeitüberlebensanalyse von Talazoparib anschaut, hat man den Eindruck, dass es eine längere und bessere Überlebensrate nach vielen Jahren gibt. Da sind wir etwas vorsichtig, weil die Kurven jetzt auseinandergehen, zum Zeitpunkt, wo Olaparib noch nicht ausgewertet wurde. Aber es wäre schon eine kritische Frage, ob potenziell für eine kleine Gruppe von Patienten mit dieser genetischen Aberration vielleicht ein besseres Langzeitergebnis herauskommen könnte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Es ist schon Vieles gesagt worden. Ich möchte noch einmal auf den Punkt zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene eingehen. Dass die Studie nicht verblindet ist, haben wir, glaube ich, gerade gehört. Das macht in dieser Situation mit den vielen verschiedenen Therapien auch Sinn – Herr Wörmann hat das gerade ausgeführt. Trotzdem – und das hat Herr Wörmann auch gesagt – muss man in so einer Situation in Kauf nehmen, dass das Verzerrungspotenzial einfach höher ist, weil die Patienten nun mal in Kenntnis ihrer Therapie sind. Sie haben eben gesagt, Frau Lüftner, dass es der Patientenwunsch ist, dass sie, sobald sie wissen, welche Therapie sie bekommen, die Studie abbrechen. Das ist richtig. Aber auch das führt dazu, dass man bezogen auf die ITT-Analyse eine Unsicherheit in Kauf nehmen muss. Das begründet erst einmal das hohe Verzerrungspotenzial. Da hilft es auch nicht – wie der pU eben ausgeführt hat –, dass die Patientencharakteristika vergleichbar sind. Das ist kein Anhaltspunkt dafür, dass hier keine Verzerrung vorliegt. Was man nicht vergessen darf, ist, dass dieser Punkt, der nur einer von vielen ist – – Wir haben eine offene Studie, wir haben subjektive Endpunkte, und in einer solchen Situation haben wir nun mal inhärent ein hohes Verzerrungspotenzial. Da sind die Patientinnen, die zu Beginn die Studie abbrechen. Das ist nur einer von vielen Punkten.

Ich habe mir gerade, um auf Herrn Wörmanns Statement einzugehen, die Kaplan-Meier-Kurve angeschaut. Zu dem Zeitpunkt, an dem die Kurven auseinandergehen, sind nur noch sehr wenige Patienten unter Risiko. Ich bin nicht ganz sicher, ob ich Ihre Einschätzung teilen würde, dass man da vielleicht von Langzeitvorteilen ausgehen kann, weil das in dieser Situation doch sehr unzahl ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Vervölgyi. – Herr Dr. Wille, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Auf das Verzerrungspotenzial und das offenen Design brauche ich, glaube ich, jetzt nicht mehr einzugehen. Ich bin über die Angabe gestolpert, die offenbar jetzt durch neue Zahlen korrigiert worden ist mit der Vortherapie, mit der endokrinen Vortherapie, also mit Ihren eigenen Einreichungen. Da war es zumindest so, dass unter den hormonrezeptorpositiven Patientinnen der relevanten Teilpopulation der Anteil der Patientinnen, die eine Hormontherapie vorher bekommen haben, 64 bzw. 60 Prozent war. Wenn Sie neue Zahlen haben, können wir das nicht nachvollziehen. Ich frage mich im Grunde auch, wo diese neuen Zahlen jetzt herkommen.

Dann wollte ich noch mal kurz zu dem im Langzeitverlauf – – Es gibt von dieser Studie eine Auswertung, publiziert im August 2020, wo das Overall Survival prozentual etwa gleich war. Insofern hat sich dieses Auseinanderdriften der Kurven, das vielleicht bei dem früheren Datenschnitt noch zu vermuten oder zu erhoffen war, offenbar nicht bestätigt. – Ich glaube, das war es erst mal mit der offenen Studie. Es ist, wie Herr Wörmann gesagt hat, nachvollziehbar, dass man so eine Studie offen durchführt, aber man muss dann dieses höhere Verzerrungspotenzial in Kauf nehmen, auch die Einschätzung, die wir haben. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Wille. – Frau Professor Lüftner, Sie haben sich direkt dazu gemeldet.

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Ich hatte mich eigentlich schon die ganze Zeit gemeldet. – Es ist ein wenig redundant, aber vielleicht ausreichend plakativ, um das darzustellen. Eribulininfusionen sind fünf Minuten, Vinorelbine sind 15 Minuten, Gemcitabine sind 30 Minuten, und wäre Platin drin, dann wäre es eine Stunde. Das heißt mit anderen Worten: Ich kann sehr gut nachvollziehen, dass das letztendlich eine offene Studie geworden ist, zumal die Prämedikationen, die Vor- und Nachmessungen usw. komplett unterschiedlich sind. Das geht einfach nicht anders. Dann ist es immer so: Ich nehme einmal die Patientin an der anderen Seite des Schreibtisches, die jetzt weiß, was da ist. Wissen Sie, was die mir sagt? Ich will keine Chemotherapie, die kann ich immer noch haben, gehen Sie weg damit, da gehe ich nicht ran. Das ist die normale gesunde Reaktion einer Patientin.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank. – Herr Marx, bitte.

Herr Kullack (Pfizer): Noch einmal zu einer Anmerkung von Herrn Wille: Die Zahlen kommen daher, die endokrinen Vortherapien von jeglichem Setting, also 91 und 83 Prozent, das war jegliches Setting, ob nun adjuvant oder neoadjuvant; daher der Unterschied.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank. – Jetzt ist Herr Marx vom GKV-Spitzenverband an der Reihe.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Bevor ich meine Frage stelle, möchte ich gern an etwas erinnern. Es wurde gerade der Terminus Vermeidung einer Chemotherapie in den Raum geworfen. Ich möchte in Erinnerung rufen, dass wir hier in dem Zustand sind, dass die Zulassung von Talazoparib ist, dass es nach einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie angewendet werden soll, es sei denn, diese Arzneistoffe kommen nicht infrage. Das heißt, eine Vermeidung von Chemotherapie in der Form, dass man eine Wahl hat, steht in der Form jetzt nicht in Rede; daran möchte ich noch einmal erinnern, dass wir, wie die Zulassung von dem Arzneistoff ist, über den wir jetzt gerade sprechen.

In diesem Hinblick formuliere ich meine Frage direkt an den pU –: Es ist so, dass bezüglich der Patientendaten, die in der Nutzenbewertung dargestellt sind, 40 Prozent der Patienten keine vorhergehende Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben. Können Sie kurz darauf eingehen, warum nicht, und können Sie auf die vom IQWiG festgestellte Diskrepanz zwischen den Angaben im Modul 4 a und dem von Ihnen eingereichten Anhang 4 g eingehen? Das ist mir in der Nutzenbewertung besonders aufgefallen. Können Sie das vielleicht aufklären?

Darüber hinaus habe ich eine weitere Frage an den pU, um deren Beantwortung ich bitte. Es ist aufgefallen, dass 60 Prozent der Patienten im Talazoparibarm eine Therapieunterbrechung hatten. Können Sie Angaben dazu liefern, wie lange die im Median gedauert hat? – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Marx. – Wer beantwortet das vom pU? – Herr Kullack.

Herr Kullack (Pfizer): Zu den Zahlen, die im Anhang 4 a und 4 g unterschiedlich sind: Der Unterschied kommt daher, dass im Anhang 4 g der erste Datenschnitt noch zusätzlich dargestellt ist, und durch Datencleaning können da leichte Abweichungen auftreten. Nach jedem Datenschnitt wird jeder einzelne Dateneintrag überprüft, ob er sinnhaftig ist und mit dem übereinstimmt, was im elektronischen Fragebogen ausgefüllt wurde. Daher kann es sein, dass sich im Nachgang Zahlen ändern.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank. – Beantwortet das Ihre Frage, Herr Marx?

Herr Dr. Marx: Ja, die eine Frage. – Die andere Frage: Wie lang war im Median die durchschnittliche Therapieunterbrechung im Talazoparib-Arm?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Kullack? – Frau Runkel, bitte.

Frau Dr. Runkel (Pfizer): Die durchschnittliche Therapieunterbrechung dauerte zehn Tage im Median.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank. – Jetzt Herr Professor Hartkopf, bitte.

Herr Prof. Hartkopf (DGS): Ich habe mich eigentlich nicht noch mal gemeldet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dann Herr Professor Schmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Vielen Dank. – Allerdings muss ich ganz ehrlich sagen, dass die Diskussion – dieses X hatte ich schon vor einigen Minuten gesetzt – schon etwas darüber hinweggegangen ist. Dennoch möchte ich vom Standpunkt des Kliniklers noch einmal den Punkt machen, dass die Einwände, die von der AkdÄ und anderen Experten angesprochen wurden, zu berücksichtigen sind. Dennoch müssen wir uns immer wieder überlegen: Wir sind bei den Patienten in einer palliativen, in einer chronischen Erkrankungssituation, die Lebensqualität neben Krankheitskontrolle ist essenziell. Wir wissen zumindest über das PFS, dass die Krankheitskontrolle deutlich verbessert ist, und wir wissen, was sicherlich vom IQWiG und auch vom G-BA mehr anerkannt wird als das PFS, dass die Lebensqualität länger erhalten ist. Da muss ich ganz ehrlich sagen, es ist für unsere Patienten ein großer Vorteil mit einer verhältnismäßig gut verträglichen endokrinen Therapie, eine deutlich längere, nämlich um eineinhalb Jahre längere Zeit bis zum Abfall der Lebensqualität, wenn Sie so wollen, „geschenkt“ zu bekommen. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Es hat sich jetzt Herr Dr. Wille gemeldet.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Noch mal zu dieser Hormonvorthherapie: Ich habe gerade gehört: 90 oder 95 Prozent, die jetzt von Herrn Kullack korrigiert wurden. Das ist aber offenbar die Rate der Patientinnen, die insgesamt diese Therapie bekommen haben. Es geht dabei um das fortgeschrittene Stadium, und da waren es dann offenbar nur diese 60 Prozent. Das ist ein ganz wesentlicher Punkt; denn ich kenne keine Leitlinie, in der diese initiale Hormontherapie übersprungen wird. Das heißt, dass bei etwa 40 Prozent der Patientinnen diese Hormontherapie, die möglich war, übersprungen wurde, sodass zum einen dieses Gesamtsetting zu dieser Studie, wie sie durchgeführt worden ist und weshalb wir diese Herabstufung, Anhalt und geringer Zusatznutzen gewählt haben – – Wir haben auch noch nichts weiter über diese Vortherapie mit Taxan und Anthrazyklin gehört, die für uns nicht ganz klar war, wo es unterschiedliche Angaben gab, die im Grunde sogar für die Eingangskriterien der Studie selber und für die Zulassungen der Vergleichschemotherapien wichtig ist. Vielleicht kann dazu noch etwas gesagt werden. Für uns war zumindest unklar, wie diese Vortherapien bei Taxan und Anthrazyklin waren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Wille. – Dazu Frau Dr. Runkel.

Frau Dr. Runkel (Pfizer): Ich gehe kurz auf die Punkte ein und beginne mit der Hormonvorthherapie. Es sind immer verschiedene Kategorien dargestellt. Zum einen stellen wir die endokrine Therapie im neoadjuvanten/adjuvanten Setting dar, die im fortgeschrittenen Setting und die im Any-Setting. Die im Any-Setting ist diese Zahl, die Herr Kullack in der Stellungnahme nachgereicht und gerade benannt hat. Diese ist auch die entscheidende für die Versorgung, weil diese Zahl die Fachinformation widerspiegelt. In der Fachinformation soll eine endokrine Vortherapie gegeben worden sein; es sei denn, diese war kontraindiziert und das in jedwedem Setting. Das heißt, es ist eine patientenindividuelle Entscheidung, ob tatsächlich als erste Linie, gerade bei den BRCA-Positiven, eine Chemotherapie indiziert gewesen wäre. Das ist in der Realität tatsächlich fast der Fall und passiert. Insofern hat in dieser Studie ein Teil der Patienten in der ersten Linie Talazoparib bekommen, aber ein Teil auch in der zweiten und in der dritten. Insofern sehen wir hier keine Diskrepanz von der Studienpopulation zu der laut Fachinformation und Indikation für die Versorgung relevanter Populationen in Deutschland.

Die gleiche Argumentation bzw. die gleichen Punkte sehen wir für die Anthrazyklin- und Taxanvortherapie; denn auch hier haben wir das in diesen verschiedenen Kategorien angegeben, einfach um die Transparenz darzustellen, wann genau die Therapien gegeben wurden. Hier ist es so, dass 99,8 Prozent der Patienten eine Anthrazyklin-Taxan-Vortherapie hatten, Entschuldigung, eine Vortherapie hatten. Anthrazyklin-Taxantherapie war in der Studie ein Einschlusskriterium, dass sie als Vortherapie gegeben worden sein musste, es sei denn klinisch kontraindiziert. Auch hier war es nur ein kleiner Teil der Patienten, der es nicht bekam, und dieser würde auch in der Realität genauso widergespiegelt sein. Auch in der Fachinformation ist dargelegt, dass eine Anthrazyklin-Taxan-basierte Therapie gegeben worden sein sollte, so sie denn nicht klinisch kontraindiziert sei. Daher hoffe ich, dass das die Fragen geklärt hat und würde das jetzt erst einmal so stehenlassen. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ergänzend Herr Kullack.

Herr Kullack (Pfizer): Frau Runkel hat alles gesagt. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Sie hatten sich noch mal dazu zu Wort gemeldet. – Weitere Fragen? – Herr Marx noch mal. Bitte schön.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Ich habe eine Rückfrage an Frau Runkel, die gerade deutlich auf die Vortherapien mit Anthrazyklin und Taxan und deren eventuelle Nichteignung eingegangen ist. Können Sie Angaben dazu machen, warum die Patienten, die diese Vortherapien nicht erhalten haben, nicht geeignet waren? Waren das kardiale Vorerkrankungen oder andere? Können Sie dazu etwas sagen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Runkel.

Frau Dr. Runkel (Pfizer): Ich habe gerade noch einmal geschaut, die Anthrazyklin- oder Taxantherapie haben 97 Prozent der Patienten in der Studie entsprechend des Labels erhalten, wie es auch dargestellt ist. Warum ein Teil der Patienten das Anthrazyklin oder das Taxan nicht erhalten hat, ist von dem behandelnden Arzt so entschieden worden, dass eine Kontraindikation vorlag. Genauso, wie Sie es beschreiben, sind die jeweiligen Nebenwirkungen und die Kontraindikation gegeben. In der Studie ist aber nicht explizit erfasst worden, warum es nicht infrage kam. Darin sehen wir ehrlicherweise nicht das Problem, denn der Prüfarzt hat das in dem Fall für die Patientinnen individuell festgelegt, wie es auch der behandelnde Arzt in der Realität machen würde.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich hoffe, Sie können mich hören und sehen. Ich habe heute tatsächlich Probleme. Können Sie mich hören?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja, wir können Sie sehen.

Frau Dr. Müller: – und sehen. Das ist wichtiger. – Ich habe dazu noch eine ganz kleine Nachfrage, weil das mit den Taxan- und Anthrazyklinvortherapien jetzt so ausführlich diskutiert wurde. Da gibt es durchaus Kontraindikationen, auch wenn ... (akustisch unverständlich) der Standard ist in der Chemotherapie. Jetzt an die Kliniker: Welche Kontraindikationen gibt es? Was schätzen Sie – ich meine, das ist vielleicht schwer zu sagen, aber aus der klinischen

Praxis –, wie viel Prozent der Patienten für eine Taxantherapie ungeeignet sind und wie viele umgekehrt für eine Anthrazyklintherapie? Anthrazyklin ist noch das besondere Problem der Kardiotoxizität, was hinzukommt. Möchten Sie dazu etwas sagen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller. – Frau Professor Lüftner, bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Das ist relativ einfach. Die Kontraindikation gegen das Taxan ist eine vorbestehende Polyneuropathie aus der Adjuvanz/Neoadjuvanz. Die Kontraindikation gegen das Anthrazyklin ist die kardiale Vorbelastung. Bei dem Altersprofil der Patientinnen, die wir hier haben, sind beides Ereignisse unter 5 Prozent. Dass beides auftritt, ist wirklich extrem selten; umso wichtiger wäre, dann wahrscheinlich, dass man keine Chemotherapie nutzen muss. Das sind an sich Einzelfälle, dann sind sie allerdings ... (akustisch unverständlich).

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Lüftner. – Weitere Fragen? – Herr Marx, bitte.

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Rückfrage an Frau Runkel zu den von Ihnen genannten Zahlen. Sie haben, wenn ich Sie richtig verstanden habe, gesagt, dass 97 Prozent der Patienten mit Anthrazyklin und Taxan vorbehandelt waren. Bei den Daten, die mir vorliegen, waren das 40 Prozent, die keine Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben. Beziehen sich die von Ihnen genannten Zahlen auf alle Stadien, und können Sie auch Angaben dazu machen, wie viele Patienten zum Beispiel diese Therapien neoadjuvant und nicht im fortgeschrittenen Stadium bekommen haben, weil das durchaus andere Situationen sind? Können Sie genau erläutern, wo diese 97 Prozent, die Sie erwähnt haben, herkommen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Marx. – Frau Dr. Runkel bitte noch einmal.

Frau Dr. Runkel (Pfizer): Ich kann gerne noch einmal darauf eingehen. Die Anthrazyklin-Taxantherapie mit den 97 Prozent, die ich nannte, das sind die Patienten, die im Rahmen der Studie in jedwedem Setting ein Anthrazyklin oder ein Taxan erhalten haben. Das ist exakt die Formulierung, die in der Fachinformation steht. Deshalb haben wir die explizit noch einmal nachgeschaut und in der Stellungnahme nachgereicht, damit ganz klar dargelegt wird, wie sich die Population, die in der Fachinformation, in der Indikation beschrieben ist, in dieser Studie wiederfindet, und das sind die 97 Prozent, die ich nannte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Reicht Ihnen die Antwort, Herr Marx?

Herr Dr. Marx: Ja, vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Weitere Fragen oder Anmerkungen? – Herr Dr. Wille, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Vielleicht geht das auch zu viel ins Detail, aber diese Zahlen von den 97 Prozent, das sind im Grunde nicht die relevanten. Im Grunde muss man fordern, dass eine Vortherapie von Taxan plus Anthrazyklin erfolgt ist und das ist nach Angaben vom EPAR, die mir zumindest vorliegen, nur bei 76 Prozent der Patientinnen gewesen. Das ist insofern von

Bedeutung, weil die Vergleichstherapie, also die Chemotherapie, genau diese Kombination erforderlich macht, also nur eingesetzt werden soll, darf, wenn beides zusammen vorgegeben worden ist. Das noch mal als Anmerkung. Für uns war, wie gesagt, die Aufbereitung der Vortherapie, gerade bezüglich der Taxane und Anthrazykline zumindest in der Form, wie wir sie gesehen haben, einfach nicht ausreichend. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Wille. – Weitere Fragen? – Frau Runkel, bitte.

Frau Dr. Runkel (Pfizer): Ich wollte nur kurz zur Klarstellung darlegen, dass in der Fachinformation eine Und/oder-Verknüpfung für Taxane dargelegt wird. Deshalb haben wir uns speziell diese Population angesehen. Wir haben in der Stellungnahme die Und-Verknüpfung nachgereicht, und das sind 76 Prozent. Allerdings möchte ich betonen, dass die Fachinformation eine Und/oder-Verknüpfung vorsieht. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Da das jetzt so ausführlich diskutiert wurde, habe ich dann doch noch eine Rückfrage. ... (akustisch unverständlich). Wir haben das in der Vergleichstherapie so formuliert, dass das infrage kommt, wenn keine anthrazyklin- und taxanhaltige Therapie gegeben wurde, dann allerdings mit einer Oderverknüpfung, oder für die eine erneute Anthrazyklin-, wohlgermerkt oder Taxantherapie infrage kommt. Jetzt ist meine Frage, weil das darauf teilweise abgehoben hat: In welcher Phase wurden Anthrazykline und Taxane gegeben? Wie häufig stellt eine Anthrazyklin- oder Taxanretherapie in der klinischen Praxis eine relevante Option dar?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das? – Frau Professor Lüftner, bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Reinduktionen sind immer sinnvoll, wenn die entsprechenden monatlichen Dosen noch nicht ausgeschöpft sind – das bezieht sich auf die Anthrazykline – oder wenn keine Neuropathie ... (akustisch unverständlich). Das bezieht sich auf die Taxane. Die meisten dieser Patienten haben das eine oder das andere gehabt. Wir dürfen eines nicht vergessen: Intuitiv denken wir so, als müssten die das alle gehabt haben. Das sind rezeptorpositive Patientinnen. Die müssen das nicht unbedingt. Sie können gegebenenfalls auch nur ein Taxan erhalten haben, aber üblicherweise nehmen wir an, sie haben das gehabt, haben dann schlecht Anthrazykline reexponierende ... (akustisch unverständlich). Und bei kurzen rezidivfreien Intervallen hat man gerne noch eine vorbestehende Polyneuropathie, wo man das gegebenenfalls nicht reinduzieren kann. Da gebe ich eines zu bedenken, weil das auch von den Klinikern die adäquate Reaktion wäre, einige der Vergleichstherapien in ... (akustisch unverständlich) sind selbstverständlich auch neurotoxisch. Aber das sind sie fast alle.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Lüftner. – Herr Dr. Wille noch mal, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich will jetzt nicht so sehr darauf herumhacken, aber in der Fachinformation steht zum Beispiel für Vinorelbin ausdrücklich: wenn eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie keinen Erfolg hat. Es steht da eindeutig

nur, und das wird natürlich für alle Patienten gelten, die überhaupt zur Randomisierung – – Nur noch mal als Klarstellung, weil das immer wieder anders dargestellt wird. – Danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Wille. – Dazu Herr Professor Hartkopf.

Herr Prof. Hartkopf (DGS): Das steht so in der Fachinformation, entspricht aber nicht in jeder Situation dem Standard, wie wir Patienten behandeln. Wir haben, wie Frau Lüftner schon gesagt hat, viele hormonrezeptorpositive Patienten, bei denen es nicht zwangsläufig so ist, dass man in der Adjuvanz oder in der Neoadjuvanz eine Chemotherapie machen musste. Da möchten Sie eigentlich diese eher toxischen Chemotherapien in der metastasierten Situation vermeiden, sodass es unrealistisch ist, zu fordern, dass die in der metastasierten Situation zwei Chemotherapielinien vorher gehabt haben müssen. Sie würden es in der metastasierten Situation auch ungern in irgendeiner Form kombinieren, Polychemotherapien wollen wir vermeiden. Das Gleiche gilt für alle Patienten, die primär erkrankt sind. Da haben wir das Gleiche: Die haben quasi auch nicht die Möglichkeit gehabt, solche Therapien in der Primärsituation zu sehen und da wollen Sie auch in der metastasierten Situation – das sind eher toxische Chemotherapien – versuchen, das nicht zu machen und die vor allen Dingen nicht zu kombinieren, sodass das die Umforderung des Patientenkollektivs erheblich einschränken würde, für das diese Therapien geeignet wären.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Hartkopf. – Weitere Fragen? – Wir haben jetzt 70 Minuten, wir sollten langsam zum Ende kommen. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Eine letzte Rückfrage dazu an Herrn Professor Hartkopf: Gehe ich richtig in der Annahme, dass früher, als die Fachinformation formuliert wurde und auf die die AkdÄ abgehoben hat, sozusagen Taxane und Anthrazykline der absolute Standard waren und dass man inzwischen etwas flexibler wird? Ist das richtig, nur was die Anthrazykline betrifft?

Herr Prof. Hartkopf (DGS): Es hängt immer von der Patientin ab. Es sind verschiedene Faktoren, die man nicht so pauschalisieren kann, dass wir jetzt allen Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom immer eine anthrazyklin- und als Nächstes eine taxanhaltige Chemotherapie geben möchten. Wie gesagt, bei den hormonrezeptorpositiven Patienten versuchen wir, die Chemotherapie zu vermeiden. Das ist in der Regel so, dass eine Patientin, die ein hormonrezeptorpositives Mammakarzinom hat, beide Therapien in diesen Linien, um die es geht, in der Realität häufig nicht gesehen hat, und bei den Triple-negativen Patientinnen würden wir das einsetzen. Aber dann muss ein entsprechender Allgemeinzustand gegeben sein, bei dem man solche Therapien machen kann. Bei Anthrazyklinen und Taxanen gibt es häufiger Kontraindikationen, sodass wir das in der Realität nicht einsetzen können, vor allem nicht hintereinander weg.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Hartkopf. – Weitere Fragen? – Liegen nicht vor. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal zu einer zusammenfassenden Stellungnahme Gelegenheit geben. Wer macht das? – Frau Schmitter, dann haben Sie das Wort, bitte schön.

Frau Schmitter (Pfizer): Vielen Dank an alle für die Diskussion, die wir heute führen konnten. Es wurde deutlich, dass die Vortherapie in der EMBRACA-Studie die aktuelle Versorgung und

die Fachinformation von Talazoparib widerspiegelt. Die Ergebnisse aus der EMBRACA-Studie sind belastbar und das offene Studiendesign stellt kein Problem dar. Die Ergebnisse zur Lebensqualität zeigen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung deutliche Vorteile für Talazoparib. Ebenso zeigt sich die gute Verträglichkeit von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Talazoparib besteht somit zweifellos ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Schmitter, für diese abschließende Stellungnahme. Sie können sicher sein, dass die gesamte sehr interessante Anhörung nun in die abschließende Beratung des Unterausschusses und des G-BA einfließen wird. Ich bedanke mich bei Ihnen allen für Ihre Beiträge. Die Anhörung ist hiermit geschlossen. – Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 11:12 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-255 Talazoparib

Stand: Mai 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Talazoparib

[zur Behandlung des HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungs-überschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung § 4 Ausgeschlossene Methoden:

- Protonentherapie bei Hirnmetastasen
- Protonentherapie beim Mammakarzinom

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Talazoparib N.N. N.N.	Zugelassenes Anwendungsgebiet: „Talazoparib wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten 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. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.“
Monoklonale Antikörper	
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Zu weiteren Informationen wie auch zum humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)- Status siehe Abschnitt 5.1. Bevacizumab wird in Kombination mit Capecitabin zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthracyclin-haltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Avastin in Kombination mit Capecitabin therapiert werden. Zu weiteren Informationen wie auch zum HER2-Status siehe Abschnitt 5.1.
Zytostatika	
5-Fluorouracil L01BC02 5-FU medac	- Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom
Capecitabin L01BC06 Xeloda®	Xeloda wird angewendet: <ul style="list-style-type: none"> - in Kombination mit Docetaxel (siehe Abschnitt 5.1) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. - als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.

<p>Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan</p>	<p>Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:</p> <p>Endoxan Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms <p>Endoxan überzogene Tabletten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Palliative Therapie des metastasierten Mammakarzinoms
<p>Docetaxel L01CD02 TAXOTERE®</p>	<p><u>Brustkrebs</u></p> <p>TAXOTERE ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.</p> <p>Die TAXOTERE-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben.</p> <p>TAXOTERE ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben.</p>
<p>Doxorubicin L01DB01 Doxorubicin- hydrochlorid Teva®</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mammakarzinom
<p>Doxorubicin (liposomal) L01DB01 Caelyx®</p>	<p>Caelyx ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.
<p>Doxorubicin (liposomal) L01DB01 Myocet®</p>	<p>Myocet in Kombination mit Cyclophosphamid wird angewendet bei der First-line -Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen.</p>
<p>Epirubicin L01DB03 Riboepi®</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mammakarzinom

Eribulin L01XX41 HALAVEN®	HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.
Gemcitabin L01BC05 Gemzar®	Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Mammakarzinom Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.
Methotrexat L01BA01 Methotrexat- GRY®	Methotrexat in niedriger (Einzeldosis < 100 mg/m ² Körperoberfläche [KOF]) und mittelhoher Dosierung (Einzeldosis 100-1.000 mg/m ² KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen: <u>Mammakarzinome</u> <ul style="list-style-type: none"> - in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium.
Mitomycin L01DC03 Mitomycin medac	Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom
Mitoxantron L01DB07 Onkotrone	<ul style="list-style-type: none"> - Onkotrone ist indiziert zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms.
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane®	Abraxane-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4).
Paclitaxel L01CD01 Paclitaxel- GRY®	Mammakarzinom Paclitaxel-GRY® ist zur Anfangsbehandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom angezeigt, entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, bei denen eine Anthracyclintherapie in Betracht kommt oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen, die den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER-2) – ermittelt durch immunhistochemische Methoden – mit Grad 3+ überexprimieren und für die eine Therapie mit Anthracyclinen nicht geeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Als Monotherapie ist Paclitaxel-GRY® indiziert zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, bei denen eine anthracyclinhaltige Standardtherapie erfolglos war oder nicht geeignet ist.

<p>Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®</p>	<p>Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war)
<p>Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat -TEVA®</p>	<p>Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> - soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom, [...]
<p>Vinorelbin L01CA04 Navelbine®</p>	<p>Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> - als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-255 (Talazoparib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 17. Januar 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	6
2 Systematische Recherche.....	6
3 Ergebnisse.....	7
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	7
3.2 Cochrane Reviews	10
3.3 Systematische Reviews.....	10
3.4 Leitlinien.....	30
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	59
Referenzen	61

Abkürzungsverzeichnis

5´-FU	5'-fluorouracil
ABC	Advanced Breast Cancer
ADR	Adverse drug reactions
ADs	adverse events
AI	aromatase inhibitors
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BEV	Bevacizumab
CAP	capecitabine
CBR	Clinical benefit rate
CDK	cyclin-dependent kinase
CR	complete response CR
CR	Complete response
CT	Chemotherapy
DAHTA	DAHTA Datenbank
DCR	Disease Control Rate
DOC	docetaxel
DTX	Docetaxel
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ER	Estrogene rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEM	gemcitabine
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HDAC	Histone deacetylase
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hormonrezeptor
HR	Hazard Ratio

IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	In-situ-Hybridisierung
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
LoE	Level of Evidence
MBC	Metastatic breast cancer
MBC	Metastatic breast cancer
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
n.s.	Not significant
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PAC	paclitaxel
PAL	Palbociclib
PLD	pegylated liposomal doxorubicin
PFS	Progression free survival
PgR	progesterone receptor
PR	Partial response
RR	Relatives Risiko
SD	Stable disease
SERD	Selective estrogen receptor degrader
SERM	Selective estrogen receptor modulators
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosine kinase inhibitors

TRIP	Turn Research into Practice Database
TRZ	trastuzumab
TT	targeted therapies
TTF	Time to treatment failure
TTP	Time to progression
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VIN	vinorelbine
WHO	World Health Organization

1 Indikation

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.

[Hinweis: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patienten eine alleinige endokrin-basierte Therapie nicht mehr angezeigt ist und eine Indikation für eine Chemotherapie besteht.]

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 18.07.2017 durchgeführt, die Folgerecherchen am 20.04.2018 und am 30.11.2018. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherchen übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 3683 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 20 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2015 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. Januar 2015 – Eribulin.

Anwendungsgebiet

HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

[Neues Anwendungsgebiet: Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebietes auf Patienten, bei denen nach einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (Anwendung in einer früheren Therapielinie). Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das gesamte Anwendungsgebiet.]

Vergleichstherapie

Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können:

- patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin

Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen:

- patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie

Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2-Therapie angezeigt ist:

Es wird davon ausgegangen, dass in der Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist. Sofern angezeigt:

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

- gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen

- gegenüber einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2-Therapie angezeigt ist:

- gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

G-BA, 2017 [5].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung): in der Fassung vom 21. März 2006; veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466); in Kraft getreten am 01. April 2006; zuletzt geändert am 15. Juni 2017; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 28.08.2017 B2); in Kraft getreten am 29. August 2017.

§ 4 Ausgeschlossene Methoden

(1) Im Rahmen der Krankenhausbehandlung sind folgende Methoden von der Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen, wobei die Durchführung klinischer Studien hiervon unberührt bleibt:

- **3 Protonentherapie**
 - 3.1 Protonentherapie bei Hirnmetastasen
 - 3.5 Protonentherapie beim Mammakarzinom

G-BA, 2017 [4].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach § 137f Abs. 2 SGB V: in der Fassung vom 16. Februar 2012; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 18. Juli 2012 B3); in Kraft getreten am 19. Juli 2012; zuletzt geändert am 21. Juli 2016; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 14. Oktober 2016 B3); in Kraft getreten am 1. Januar 2017.

Fazit

1.4.6.2 Lokal fortgeschrittener Brustkrebs

Essentielle Bestandteile der Therapie des inflammatorischen und/oder primär inoperablen Brustkrebses sind die systemische Therapie, Sekundäroperation und die Strahlentherapie. Die therapeutische Sequenz wird durch die individuellen Gegebenheiten festgelegt.

1.6.1.1 Therapie des Lokalrezidivs

Die Therapie intramammärer Rezidive besteht in der Regel in einer operativen Intervention. Die Mastektomie erzielt hierbei die beste Tumorkontrolle. Ein Thoraxwandrezidiv ist nach Möglichkeit operativ vollständig zu entfernen.

Bei lokoregionärem Rezidiv nach Mastektomie sollte eine postoperative Bestrahlung durchgeführt werden, sofern es auf Grund der bisherigen Strahlenbelastung vertretbar ist. Darüber hinaus soll ergänzend die Notwendigkeit und Möglichkeit zusätzlicher Behandlungen

(systemische endokrine und/oder chemotherapeutische Behandlungsverfahren) geprüft werden.

1.6.1.2 Therapie bei metastasierten Erkrankungen

Bei nachgewiesenen Fernmetastasen steht die Lebensqualität der betroffenen Patientin im Vordergrund der therapeutischen Maßnahmen. Diese haben sich darauf auszurichten, eine Lebensverlängerung unter möglichst langem Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit, einer akzeptablen Lebensqualität und Linderung tumorbedingter Beschwerden zu erreichen. Die individualisierte Therapiestrategie hat die krankheitsspezifischen Risikofaktoren (viszerale Metastasierung, Knochenmetastasierung, Hirnmetastasierung) sowie die persönliche Situation der Patientin zu beachten. Zur Therapie einer Fernmetastasierung kommen in Abhängigkeit von der individuellen Befundkonstellation medikamentöse, strahlentherapeutische und operative Maßnahmen allein oder in Kombination zum Einsatz.

Eine endokrine Therapie ist bei positivem Hormonrezeptorstatus zu empfehlen.

Eine Chemotherapie sollte unter Berücksichtigung der individuellen Risikosituation und des Therapieziels in Erwägung gezogen werden, insb. bei negativem Rezeptorstatus, Resistenz auf eine endokrine Therapie, schnell progredientem Verlauf, viszeralem Befall und/oder erheblichen Beschwerden. In diesen Situationen kann eine Chemotherapie trotz ihrer Nebenwirkungen die Lebensqualität erhöhen.

Eine Therapie mit Bisphosphonaten ist bei Patientinnen mit Knochenmetastasen indiziert. Bei Schmerzen, Frakturgefahr oder drohenden bzw. bereits bestehenden neurologischen Ausfällen in Folge von Knochenmetastasen kann zusätzlich eine lokale Therapie (Strahlentherapie, Operation) indiziert sein.

Bei standardisierter immunhistologisch oder molekularbiologisch geprüfter Positivität für HER2/neu besteht die Indikation einer zielgerichteten Therapie gegen HER2/neu.

Bei der Feststellung von Hirnmetastasen ist eine Strahlentherapie indiziert. Eine stereotaktisch geführte Strahlentherapie wird bei einer limitierten Hirnmetastasierung in Ergänzung zur Ganzhirnbestrahlung empfohlen. Bei solitärer Hirnmetastase soll eine Metastasektomie erwogen werden.

Das Ansprechen der therapeutischen Verfahren muss in angemessenen Abständen kontrolliert und die geeigneten therapeutischen Konsequenzen müssen ergriffen werden, um im Hinblick auf die oben genannten Therapieziele das Optimum erreichen zu können.

G-BA, 2010 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau vom 20. Mai 2010.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Die Anlage VI wird im Teil B (Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off -Label -Use) nicht verordnungsfähig sind) wie folgt ergänzt: „IV. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau“

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden eine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Puglisi F et al., 2016 [15]

Second-line single-agent chemotherapy in human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: A systematic review

Fragestellung

to identify and appraise overall survival (OS), progression-free survival (PFS), time to progression (TTP) and Grade ≥ 3 adverse event evidence for single-agent chemotherapy in this setting.

Methodik

Population:

- Patients to receive single-agent chemotherapy as a second-line treatment for HER2-negative advanced or metastatic breast cancer ('secondline' was defined as patients who had received one prior line of chemotherapy treatment in the advanced or metastatic setting)

Intervention/Komparator:

- The single-agent comparators for the treatment of MBC included in the SR were: taxanes (paclitaxel, nab-paclitaxel, docetaxel), vinca alkaloids (vinorelbine, vinblastine, vincristine), platinum-based treatments (cisplatin, carboplatin), anthracyclines (doxorubicin, pegylated liposomal doxorubicin [PLD], epirubicin) and other monotherapy (capecitabine, gemcitabine, eribulin, melphelan or cyclophosphamide) vs. any comparator

Endpunkte:

- Overall survival (OS), progression free survival (PFS), and time to progression (TTP). Data for QoL and other patient-reported outcomes were also sought.
- The following toxicity outcomes were included: withdrawal from treatment due to toxicity, haematological adverse events (AEs), non-haematological AEs, Grade three and four AEs, and mortality.

Recherche/Suchzeitraum:

- The original SR searches were run in the electronic databases of MEDLINE, EMBASE and The Cochrane Library on 17th September 2012. A subsequent update search in these databases was conducted on 30th October 2013. A further update was performed in PubMed for the period 30th October 2013 to 14th November 2014.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Quality appraisal of the elements of selection, attrition, detection, and performance bias was performed in accordance with the NICE Guidelines Manual 2009.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 53 RCTs were included, of which 14 reported data specifically for second- and/or later-line treatment within the metastatic setting.

Charakteristika der Population:

- Of the 14 second- and/or later-line papers, five reported data for a purely second-line patient population, three reported data from mixed-line treatment but provided results for the second-line subgroup separately; three had unclear second-line status (i.e. it was unclear whether the previous therapy had been given in the adjuvant or metastatic setting), two reported data from second- or later-line patients, and one reported data from a second- or later line subgroup separately.
- Only three trials enrolled confirmed HER2-negative patients specifically. Papadimitriou et al. enrolled unselected patients reporting that 21–24% were HER2+, 29–34% HER2-negative, and 34–42% of unknown HER2 status. Palmieri et al. also enrolled unselected patients but did not report their HER2 status. The other nine trials did not report HER2 status.

Qualität der Studien:

- Of the 14 RCTs, 13 were full papers and so could be assessed for quality. Seven reported efficacy data on an intention-to-treat basis, randomisation was carried out appropriately in five, but concealment of treatment allocation was unclear in most trials. Only one trial was double-blinded and almost all trials did not have blinded outcome assessors. In terms of the distribution of patient characteristics between treatment groups, slight imbalances in potential prognostic factors were noted in six trials. Few trials reported confidence intervals around point estimates and only three confirmed HER2-negative status at enrolment. No trial assessed or commented on discordant HER2 status between the primary tumour and metastases.

Studienergebnisse:

- Overall survival in second- and later-line setting
 - Only one trial demonstrated a statistically significant difference in OS in the second- and later-line setting: nab-paclitaxel demonstrated significantly longer median OS compared with standard paclitaxel 175 mg/m² every 3 weeks (q3w) (13.0 vs. 10.7 months, respectively; hazard ratio [HR] 0.73, p = 0.024) in a large (n = 268) phase III multinational trial performed in USA/Canada, UK and Russia/Ukraine.
- Progression-free survival in second- and later-line setting
 - Median PFS was reported in four trials. Three trials demonstrated significantly longer PFS: capecitabine + sorafenib (6.4 months) vs. capecitabine (4.1 months), HR 0.58 (95% CI: 0.41, 0.81), p = 0.001; capecitabine + low dose DTX (10.5 months) vs. DTX monotherapy before having sequential capecitabine (9.8 months), HR 0.62 (95% CI: 0.40, 0.97), p = 0.0342; bevacizumab + chemotherapy (6.3 months, 95% CI: 5.4, 7.2) vs. single-agent treatment of physician's choice (TPC) (approx. 60% capecitabine) (4.2 months, 95% CI: 3.9, 4.7), HR 0.75 (95% CI: 0.61, 0.93), p = 0.0068.

- In Keller et al. pegylated liposomal doxorubicin showed no benefit over control therapy of either vinorelbine or mitomycin C + vinblastine (PFS 2.9 and 2.5 months, respectively; HR 1.26 (95% CI: 0.98, 1.62); p = 0.11).
- Time to progression
 - Of seven trials reporting TTP, three showed a significantly longer TTP: 3-weekly paclitaxel showed benefit over mitomycin (median TTP 3.5 vs. 1.6 months, respectively; p = 0.026); capecitabine + sorafenib was superior to capecitabine alone (median TTP 6.8 vs. 4.1 months, respectively; HR 0.56 [95% CI: 0.39, 0.8]; p = 0.001); and nab-paclitaxel was associated with significantly greater TTP vs. standard paclitaxel q3w (median TTP 4.8 vs. 3.7 months, respectively; HR 0.73; p = 0.02).
 - No benefit in terms of TTP was demonstrated for doxorubicin + vinorelbine vs. doxorubicin monotherapy (TTP 4.3 vs. 5.3 months, respectively), for pegylated liposomal doxorubicin vs. vinorelbine or mitomycin C + vinblastine (p > 0.05), for 3-weekly docetaxel vs. vinorelbine (2.4 vs. 1.7 months, respectively; p = 0.82), or for epirubicin vs. epirubicin + vindesine (TTP 6 months in both treatment arms).
- Grade ≥ 3 adverse events, discontinuation and safety summary
 - Of the treatments or treatment combinations showing significant efficacy benefit, the only treatment with a demonstrated better overall safety profile was nab-paclitaxel vs. 3-weekly standard paclitaxel. Although grade III sensory neuropathy occurred more frequently with nab-paclitaxel (10% vs. 2%, respectively), treatment-related grade IV neutropenia was significantly lower on nab-paclitaxel (9% vs. 22%, p < 0.001), there were no grade III/IV hypersensitivity reactions with nab-paclitaxel (despite being no premedication in this arm) whereas there were such reactions with standard paclitaxel (with premedication given), and AE-related discontinuations and dose reductions or delays were low in both arms (3% with nab-paclitaxel and 7% on standard paclitaxel), as was febrile neutropenia (<2% in both arms).
 - Low-dose (60 mg/m²) docetaxel + capecitabine concomitantly, which had shown a PFS benefit vs. docetaxel 70 mg/m² (prior to sequential capecitabine) showed non-significantly reduced haematological AEs, higher frequency of hand-foot syndrome (7.4% vs. 0%, respectively) and lower frequencies of fatigue and peripheral oedema. Paclitaxel 3qw had shown increased TTP vs. mitomycin, but the safety profile was difficult to interpret because although taxane therapy was associated with more frequent grade III/IV neutropenia & peripheral neuropathy, patients received substantially more courses of PTX than mitomycin. Thrombocytopenia was more common with mitomycin. Sorafenib added to capecitabine had shown increased TTP and PFS, but was associated with a significantly higher frequency of grade III/IV hand-foot syndrome (44% vs. 14% with monotherapy capecitabine) and discontinuation due to AEs (mainly hand-foot syndrome and diarrhoea) were higher also (20% vs. 9%, respectively). The addition of bevacizumab to (mainly) capecitabine was beneficial to PFS, yet grade III/IV AEs were more common with the combination treatment, mainly due to higher incidences of grade III hypertension and proteinuria. Discontinuation was also higher with the combination.

Anmerkung/Fazit der Autoren

There are few RCTs conducted specifically in the second-line HER2-negative MBC setting. Nab-paclitaxel was the only single agent that demonstrated a survival advantage at the

second-line and beyond. Few treatment options provide clinical benefit without adversely influencing tolerability. Given that MBC is an incurable disease and that an equally important aim of treatment at this stage is to enhance QoL and enable patients to be at home with their families, it is vital that trial investigators and clinicians set standards for the design and conduct of clinical trials with this aim in mind, with patients enrolled according to the treatment line received within the metastatic setting, with sufficient sample size to enable outcomes to be estimated with greater precision, with HER2-negative status and any discordant status established, a non-invasive method that has recently been tested in phase I, and with PROs recorded.

Beith J et al., 2016 [1].

Hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer: A systematic review of the current treatment landscape.

Fragestellung

To assess the effectiveness and safety of novel combinations with standard endocrine therapy options in women with hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer.

Methodik

Population:

- women with hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer

Intervention/ Komparator (exclusion of adjuvant therapy):

- aromatase inhibitors (AIs), letrozole, anastrozole and exemestane
- selective estrogen receptor modulators (SERMs) tamoxifen, raloxifene, toremifene
- selective estrogen receptor degrader (SERD) fulvestrant
- mTOR (mechanistic Target of Rapamycin)- inhibitors everolimus, temsirolimus and ridaforolimus
- VEGF inhibitors bevacizumab, cediranib and enzastaurin
- PI3K inhibitors buparlisib and pictilisib
- cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor palbociclib
- IGFR inhibitors ganitumab, figitumumab, dalotuzumab and AS1402
- androgen antagonist abiraterone acetate
- EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) gefitinib and lapatinib (also an HER2 TKI)
- GnRH agonist goserelin
- HDAC inhibitor entinostat
- SRC TKI dasatinib

Endpunkt:

- PFS, OS, clinical benefit rate, AEs on grade 3 or 4 events

Recherche/Suchzeitraum:

- December 2015 in Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Reviews of Effect, Cochrane Database of Systematic Reviews, EMBASE, MEDLINE and Daily MEDLINE plus hand search in ASCO, ESMO, EBCC, SABCS libraries

Qualitätsbewertung der Studien:

- using the MERGE criteria for evaluating the quality of studies and assessing the effect of interventions

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 32 Studien (n= 10.405 Patienten)

Charakteristika der Population:

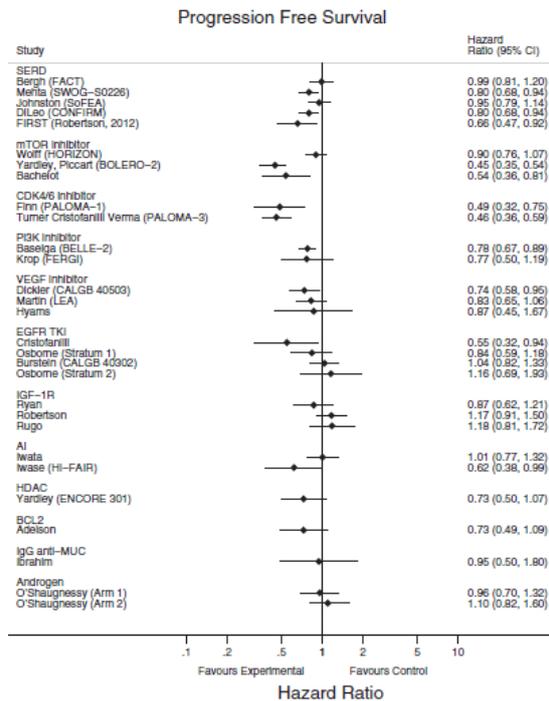
- 555 (5%) had HER2 positive metastatic breast cancer.
- Interventions: addition of a trial agent to standard treatment (n=24), optimization strategies (n=8)
- 12 Studien=First-line; 5 Studien= First- oder Second-line; 9 Studien= Second-line und später; 6 Studien ohne nähere Informationen
- The majority (n = 21) of the studies were in endocrine resistant settings, with a further 10 studies with a mixed population of women with endocrine resistant or sensitive tumors

Qualität der Studien:

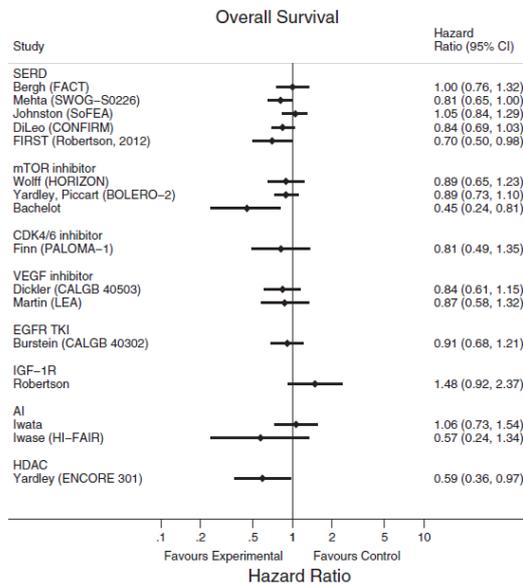
- MERGE assessment: 15 studies had a low risk of bias, 13 had low to moderate risk of bias and 7 had moderate to high risk of bias

Studienergebnisse

- PFS



- greatest difference in PFS between arms was seen with the addition of a CDK4/6 inhibitor to either an AI or a SERD (HR between 0.36 and 0.75).
- Addition of treatment with an mTOR inhibitor (HR between 0.35 and 1.07), Pi3K inhibitor (HR between 0.50 and 1.19), SERD (HR between 0.47 and 1.20) and VEGF inhibitors (HR between 0.45 and 1.67) showed significant benefit in PFS in some studies.
- With the exception of one study, no significant PFS improvement was seen with EGFR TKIs and all IGFR inhibitor studies failed to show a benefit.
- Phase 2 data from a study with an HDAC inhibitor and another with a BCL2 inhibitor showed a trend toward benefit (HR 0.73 [95% CI 0.50, 1.07]; HR 0.73 [95% CI 0.49, 1.09], respectively), but this needs to be confirmed in larger ongoing phase III studies.
- Overall survival



- None of the studies included in this review were powered for OS; results were reported for 16 of the 32 studies.
- No significant improvements in OS were reported with SERDs (HR between 0.24 and 1.34) and VEGF inhibitors (HR between 0.58 and 1.32)
- Of the 3 mTOR inhibitor studies with OS results, 1 showed a significant OS advantage (HR 0.45; 95% CI 0.24–0.81) for the combination of an mTOR inhibitor with tamoxifen.
- The results of the phase 2 HDAC study look promising, but need to be confirmed in larger studies.
- Clinical benefit rate
 - relative risk of clinical benefit was not improved in any studies regardless of the class of experimental agent
- Safety
 - Of the 32 studies included in the review, 28 reported toxicity data.
 - Where more than 1 study reported discontinuation rates, they were generally highest with VEGF inhibitors (between 20.5% and 39%), with the LEA study reporting an unexpectedly high rate of toxicity-related deaths (4.2%; n = 8) with the combination of a VEGF inhibitor with endocrine therapy compared to no deaths with endocrine therapy alone, prompting the authors to suggest a possible toxicity interaction between these agents EGFR TKIs (12–20%), mTOR inhibitors (7.5–29%) and SERDs (2–27%) also reported higher discontinuation rates than those seen with AIs (0–6%) and IGF-1R inhibitors (1–12.8%).
 - Stomatitis and hyperglycemia were commonly reported with mTOR inhibitors; pain and fatigue with SERDs; hypertension, diarrhea, proteinuria and dyspnea with VEGF inhibitors; stomatitis and neutropenia with IGFR inhibitors; neutropenia, leukopenia and anemia with CDK4/6 inhibitors; and hyperglycemia, rash and abnormal blood chemistry levels with Pi3K inhibitors.
 - In addition, a study of an IGFR inhibitor in combination with an mTOR inhibitor and an AI was stopped early due to high rates of stomatitis with an overall rate of 68% (22/33 patients) and grade 3 stomatitis in 11 (35%) patients. Dose reduction of the mTOR

inhibitor improved rates of grade 3 stomatitis but rates remained high for grade 1 and 2 stomatitis.

Anmerkung/Fazit der Autoren

PFS benefit has been shown with the addition of a SERD or novel agents targeting CDK4/6, mTOR and Pi3K pathways. If early results can be confirmed by phase 3 studies, the benefits of new combination therapy may lead to significant changes to the way we treat these patients. Phase 3 studies with CDK4/6 inhibitors, Pi3K inhibitors and HDAC inhibitors are currently ongoing.

Kommentare zum Review

- Heterogenes Patientenkollektiv, insbesondere hinsichtlich Therapielinie, keine separate Auswertung nach Therapielinie.
- Funding and Conflict of Interests reported
- Risk of bias –Bewertung nur als Zusammenfassung dargestellt, Verknüpfung der Ergebnisse der Einzelstudien mit dem individuellen Verzerrungsrisiko nicht möglich.

Zheng R et al., 2015 [20].

Role of Taxane and Anthracycline Combination Regimens in the Management of Advanced Breast Cancer.

Fragestellung

This meta-analysis compares the benefits of using a combination of anthracyclines along with taxanes versus using single-agent-based chemotherapeutic regimens in the treatment of MBC.

Methodik

Population:

- patients with advanced breast cancer or metastatic disease

Intervention:

- Combination of taxanes and anthracyclines

Komparator:

- Either an anthracycline or taxane-based treatment regimen.

Hinweis: Taxanes or anthracyclines were used either alone or in combination as first-line therapy in cases of advanced-stage breast cancer.

Endpunkte:

- The primary endpoint was OS, and secondary endpoints were PFS, TTF, TTP, ORR, DCR, and safety.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library were searched for meeting (ASCO and ESMO) abstracts, and results of selected studies

presented between January 1990 (the time when taxane treatment was first introduced for patients) and January 2014.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Selected studies were evaluated for their quality based on the following 4 factors described in the Cochrane Reviewers' Handbook: method of randomization, allocation concealment, blindness, and adequacy of follow-up.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Fifteen trials including a total of 3623 patients. Taxane-based combination regimens were evaluated in 6 RCTs involving 949 patients (taxanes combined with capecitabine in 4 RCTs involving 807 patients and taxanes combined with platinum in 2 RCTs involving 415 patients). Anthracycline-based combination regimens were evaluated in 12 RCTs involving 2401 patients (anthracyclines combined with cyclophosphamide in 6 RCTs involving 1776 patients and anthracyclines along with 5-fluorouracil and cyclophosphamide in 3 RCTs involving 625 patients).

Qualität der Studien:

- Six trials received a score of A (low risk of bias), 5 received a score of B (intermediate risk of bias), and 4 were scored as C (high risk of bias).

Studienergebnisse:

- OS:
 - Unfavorable evidence from combined taxane along with anthracycline regimens compared with anthracycline or taxane-based combination regimens originated from the HR analysis in terms of OS (n.s.).
 - A subgroup analysis identified a non statistically significant advantage regarding OS for both taxane along with capecitabine therapy, and taxane along with platinum therapy, whereas the combination of anthracyclines and cyclophosphamide failed to show a significant advantage.
 - However, the subgroup combination of anthracyclines, 5-fluorouracil, and cyclophosphamide revealed a survival trend favoring combination therapy with taxanes and anthracyclines (HR: 0.696; 95% CI: 0.576–0.841).
- PFS/TTF and TTP: Four of the 15 RCTs included in this meta-analysis reported results of a PFS analysis. The TTF analysis in 2 eligible RCTs and TTP analysis in 6 HR analyses showed that:
 - use of combined taxanes and anthracyclines did not yield significantly higher efficacy when compared with combined taxane along with capecitabine therapy in terms of PFS and TTP.
 - Furthermore, combined taxanes and anthracyclines showed lower efficacy when compared to a combination regimen of taxanes along with platinum in terms of TTF.
 - However, the combined regimen of taxanes and anthracyclines showed higher efficacy when compared with a triple combination therapy consisting of anthracyclines, 5-fluorouracil, and cyclophosphamide in terms of TTP (HR for TTP: 0.703; 95% CI: 0.587–0.843).

- Additionally, the taxanes along with anthracyclines regimen was superior to a combined anthracyclines and cyclophosphamide regimen in terms of TTP (HR for TTP: 0.792; 95% CI: 0.665–0.942), but not PFS and TTF.
- **ORR and Toxicity:** Results of ORR and toxicity analyses were included in 15 RCTs, and results of DCR analyses were reported in 14 of the 15 eligible RCTs.
 - Analysis revealed that combined taxanes and anthracyclines failed to show higher efficacy when compared with taxane-based therapies in terms of ORR and DCR (OR for DCR: 1.530; 95% CI: 1.300–1.800).
 - However, in a 2-armed study, combined taxanes and anthracyclines showed greater efficacy than an anthracycline-based combination therapy in terms of ORR (OR for ORR: 1.530, 95% CI: 1.300–1.800), but not DCR.
 - When compared with a combined taxanes and anthracyclines group, a taxane-based combination group had significantly fewer adverse events of neutropenia (I–IV), infection/ febrile neutropenia (III–IV), nausea (I–IV), and vomiting (I–IV). An anthracycline-based combination group showed lower incidences of neutropenia (III–IV), infection/febrile neutropenia (III–IV), anorexia (III–IV), stomatitis/mucosal inflammation (I–IV; III–IV), diarrhea (I–IV; III–IV), and sensory neuropathy (I–IV; III–IV). In contrast, a taxane-based combination group showed significantly higher incidences of hand–foot syndrome (I–IV) and diarrhea (III–IV).
 - A subgroup analysis revealed lower incidences of diarrhea (I–IV; III–IV), hand–foot syndrome (I–IV; III–IV), and sensory neuropathy (I–IV) in the taxanes along with capecitabine combination group, but higher incidences of leucopenia (III–IV), neutropenia (I–IV), anemia (I–IV), infection/febrile neutropenia (I–IV), nausea (I–IV), and vomiting (I–IV) in that group. The incidence of neutropenia (I–IV) in the taxanes along with platinum combination group was also higher.
 - The combined anthracyclines along with cyclophosphamide group had significantly higher incidences of nausea (I–IV) and vomiting (I–IV; III–IV), but lower incidences of neutropenia (III–IV), infection/febrile neutropenia (III–IV), anorexia (III–IV), stomatitis/mucosal inflammation (I–IV), diarrhea (I–IV; III–IV), and sensory neuropathy (I–IV; III–IV). The triple combination therapy group (anthracyclines, 5-fluorouracil, and cyclophosphamide) had a significantly lower incidence of infection/febrile neutropenia (III–IV).

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis was not conducted to modify current clinical practice, but rather to reevaluate current treatment options and make suggestions for future prospective trials. Our statistical results suggest that patients with MBC should be treated with taxane-based combination regimens, and especially with a combination of taxanes and capecitabine. Compared with the patients treated with combined anthracycline with taxane regimens, patients treated with taxanes along with capecitabine realized the same benefits in terms of TTP, OS, ORR, and DCR, but experienced fewer hematological and gastrointestinal toxicities. In the era of nontaxane and nonanthracycline-based combination therapies, novel approaches based on verified preclinical findings, a more rational use of currently available drugs, and an improved method for selecting patients may be needed to address this topic.

Kommentare zum Review

- Keine Angabe zur Vortherapie (z.B. endokriner Therapie) und HR/HER2 Status.

Xu et al., 2016 [18].

Siehe auch Zhang et al. 2016 [19]

A meta-analysis of combination therapy versus single-agent therapy in anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: results from nine randomized Phase III trials.

Fragestellung

A meta-analysis of Phase III randomized clinical trials (RCTs) comparing the efficacy and toxicity of combination therapy with single-agent therapy in those MBC patients who had been heavily pretreated with anthracyclines and taxanes.

Methodik

Population:

- adults with MBC pretreated with an anthracycline and/or a taxane as adjuvant or palliative treatment

Intervention:

- combination therapy

Komparator:

- single therapy

Endpunkte:

- efficacy and toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- in PubMed, EMBASE, and Cochrane library until 01/08/2015; search for ongoing trials (ClinicalTrials.gov); screening of references lists, conference proceedings)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 trials (n= 4641)
- 7 trials with combination chemotherapy vs. single-agent therapy;
- 2 trials with chemotherapy plus targeted therapy (sunitinib or bevacizumab) vs. single-agent therapy.

Qualität der Studien:

- All studies had a Jadad scale of 3.

Studienergebnisse:

- OS

- Overall: Superiority of combination therapy (HR 0.90 [95% CI 0.84; 0.96])
- two chemotherapy agents combination vs single-agent therapy: HR 0.87 [94% CI 0.81; 0.94]
- targeted drug plus chemotherapy vs single drug not significant
- PFS
 - two chemotherapy agents combination v single-agent therapy: HR 0.77 [94% CI 0.70; 0.84]
 - targeted drug plus chemotherapy vs single drug: HR =0.85 [95% CI 0.74–0.97]
- Safety
 - Concerning the grade 3 or 4 hematological toxicities, leukopenia, anemia, neutropenia, thrombocytopenia, and febrile leukopenia were more frequent in the doublet agents group
 - doublet agents produced significantly increased gastrointestinal toxicities including nausea, stomatitis, and pharyngitis than did single agent, whereas the incidence of diarrhea and anorexia in the doublet agents did not differ from the single agent

Anmerkung/Fazit der Autoren

When compared with single-agent therapy, doublet agents should be considered a treatment option because of the superior efficacy and the manageable safety profile for the prior anthracycline- and taxane-treated MBC patients.

Shin et al., 2018 [16].

Increased risk of adverse drug events secondary to bevacizumab treatment in patients with advanced or metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

to assess the overall incidence and risk of common toxicities associated with bevacizumab in patients with advanced or metastatic breast cancer and, secondarily, to descriptively review study results concerning a potential correlation between bevacizumab-induced hypertension and its efficacy for breast cancer treatment.

Methodik

Population:

- patients with advanced or metastatic breast cancer

Intervention/Komparator:

- bevacizumab or placebo/control treatment in addition to concurrent anticancer therapy

Endpunkte:

- incidence of safety endpoints, such as hypertension, proteinuria, and other toxicities commonly associated with bevacizumab

Recherche/Suchzeitraum:

- The Cochrane Library and PubMed were searched, without geographical and language restrictions, for articles published between October 2014 and July 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 RCTs with 6,260 patients
- Of the total patient population included in this assessment, 3,621 were enrolled in the bevacizumab arm and 2,639 were in the alternative therapy arm.
- There were nine Phase III and three Phase II trials.
- Five RCTs were placebo-controlled and double-blinded two other RCTs had placebo as controls and the remainder of the RCTs had active controls.
- Nine RCTs intended to evaluate the therapeutic benefit of the addition of bevacizumab to standard therapy along with treatment-associated adverse events, and three RCTs aimed to investigate the treatment effect of new anticancer agents relative to bevacizumab or placebo when administered in combination with standard chemotherapy

Charakteristika der Population:

- Most patients had baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of between 0 and 1.
- In 10 trials, participants were predominantly classified as HER2-negative breast cancer (85%–100%) whereas in two trials the percentage of patients with HER2-negative cancer was as low as 8% or unknown.
- The majority of patients in 10 RCTs had hormone receptor-positive breast cancer.
- One trial enrolled only patients with triple-negative breast cancer.

Qualität der Studien:

- Overall, the risk of bias in the included RCTs was considered to be acceptable.

Studienergebnisse:

- Five types of high-grade (Grade 3 or 4) adverse drug events were identified as being correlated with bevacizumab treatment versus alternative treatment with statistical significance:
 - hypertension (OR 5.67, 95% CI 3.02–10.65) → For the subgroup analysis, we only included those trials that predominantly enrolled patients with HER2-negative breast cancer (two studies involving HER2-positive cases were excluded) and found that the overall OR and its statistical significance persisted (OR 4.52, 95% CI 2.47–8.29; P,0.00001).
 - Proteinuria (OR 10.09, 95% CI 4.79–21.27) → keine Angaben zu Subgruppe HER2-negative Patienten!
 - Bleeding (OR 3.45, 95% CI 2.25–5.30) → keine Angaben zu Subgruppe HER2-negative Patienten!
 - Cardiac toxicity (OR 2.15, 95% CI 1.29–3.59), and neutropenic fever (OR 1.51, 95% CI 1.15–2.00). → keine Angaben zu Subgruppe HER2-negative Patienten!

- The prognostic value of bevacizumab-induced hypertension for its antitumor efficacy among patients with breast cancer remains controversial, with mixed results presented in the five retrospective studies that were identified from our additional literature search.
→ keine Angaben zu Subgruppe HER2-negative Patienten!

Anmerkung/Fazit der Autoren

The addition of bevacizumab to anticancer therapy was associated with a significant surge in the risk of high-grade adverse events, including hypertension, proteinuria, bleeding, cardiac toxicity, and neutropenic fever, among patients with advanced or metastatic breast cancer. Close monitoring and effective management of treatment-induced toxicities – most importantly, hypertension – is crucial for those patients receiving bevacizumab in order to prevent significant anti-VEGF-induced adverse consequences. Although several retrospective analyses suggested a prognostic importance of elevated blood pressure secondary to bevacizumab therapy, the role of hypertension as a predictive biomarker for its antitumor efficacy remains controversial, and further prospective clinical trials are urgently needed to confirm such a correlation.

Li C et al., 2017 [8].

Optimizing the treatment of bevacizumab as first-line therapy for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced breast cancer: an updated meta-analysis of published randomized trials

Fragestellung

to assess the benefits of bevacizumab with chemotherapy and to identify the ideal chemotherapy partner of bevacizumab in the first-line setting for HER2-negative advanced breast cancer patients.

Methodik

Population:

- HER2-negative advanced breast cancer patients

Intervention:

- Bevacizumab with chemotherapy

Komparator:

- chemotherapy alone or combining bevacizumab with different chemotherapy regimens as first-line therapy

Endpunkte:

- PFS, OS, ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, EMBASE and EBSCO databases from January 2000 to March 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Publication bias was evaluated using funnel plots and Begg's test. Sensitivity analyses were performed to quantify the impact of individual trials on the overall effect. A two-sided P-value of 0.05 was considered significant. Keine weiteren Angaben zur Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 eligible trials with a total of 3,984 patients. Three of these studies were used to evaluate the efficacy of adding bevacizumab to chemotherapy, including 1,558 women who received bevacizumab combined with chemotherapy and 896 women who were administered chemotherapy alone. The other 4 trials were obtained to assess the optimal chemotherapy partner of bevacizumab.

Qualität der Studien:

- Einzige Angabe: "Considering the quality of the data, we included all the potentially eligible phase III randomized clinical trials with available information for the target population."
- 3 trials were double blinded and 4 studies were open label.

Studienergebnisse:

- Efficacy of adding bevacizumab to chemotherapy
 - Improvement in PFS with the addition of bevacizumab to chemotherapy (RR, 0.869; 95% CI, 0.772–0.977; P=0.019). There was significant between-study heterogeneity in the RR for PFS (heterogeneity χ^2 , 27.15; I², 85.3%; P,0.001)
 - No significant between-study heterogeneity was observed in both RR for OS (heterogeneity χ^2 , 3.12; I², 0.0%; P=0.538; Figure S2) and OR for ORR. □ Bevacizumab elicited great benefit in ORR (OR, 0.560; 95% CI, 0.475–0.661; P,0.001) rather than in OS (n.s.).
- Efficacy of bevacizumab plus capecitabine-based chemotherapy compared with bevacizumab plus taxane-based chemotherapy
 - No significant between-study heterogeneity in the RRs for PFS and OS as well as in the OR for ORR data.
 - A deleterious effect of bevacizumab plus capecitabine-based chemotherapy on PFS (RR, 1.190; 95% CI, 1.103–1.283; P,0.001) and ORR (OR, 1.897; 95% CI, 1.535–2.344; P,0.001) compared with bevacizumab plus taxane-based regimen was found.
- Efficacy of bevacizumab-based doublet therapy compared with bevacizumab-based triplet therapy
 - Significant between-study heterogeneity in both RR for PFS (heterogeneity χ^2 , 8.43; I², 76.3%; P=0.015) and OR for ORR (heterogeneity χ^2 , 6.80; I², 70.6%; P=0.033) rather than in the RR for OS.
 - Bevacizumab-based triplet therapy did not significantly improve the PFS or ORR when compared with bevacizumab-based doublet therapy.
 - No statistical significance was observed for OS.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis indicated that the combination of bevacizumab and chemotherapy as first-line treatment significantly improved the PFS and ORR in locally recurrent or metastatic breast cancer patients. Greater benefits in PFS and ORR were observed in bevacizumab plus taxane-based regimens compared with bevacizumab plus capecitabine-based ones. In view of the non-inferiority for OS, however, increasing evidence supports the use of bevacizumab plus capecitabine as a preferable first-line option in the USA. Nevertheless, it is far from the end of the story. Additional studies are necessary to further optimize the first-line treatment of bevacizumab.

Kommentare zum Review

- Keine Angaben zur Vortherapie (z.B. endokrine Therapie) und Hormonstatus

Liu X et al., 2016 [9].

Efficacy and safety of adding an agent to bevacizumab/taxane regimens for the first-line treatment of Her2-negative patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: results from seven randomized controlled trials.

Fragestellung

to evaluate the efficacy and safety of adding an agent to the BEV/taxane regimens for the treatment of Her2-negative patients with LR/MBC in a first-line setting.

Methodik

Population:

- histologically confirmed Her2-negative LR/MBC

Intervention:

- BEV/taxane-based triplet regimens

Komparator:

- BEV/taxane-based doublet regimens (as the first-line treatment)

Endpunkte:

- ORR, PFS, OS, and toxic effects

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, EMBASE, EBSCO, and the Cochrane Library databases were searched. from January 2000 to October 2015.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs with 1,124 patients. Of the 7 articles, 3 were designed to receive the BEV/taxane regimens with the addition of a cytotoxic agent and four with the addition of a biologic agent versus the BEV/taxane doublet regimens.

Qualität der Studien:

- No obvious evidence of publication bias. Most of the studies were well performed and high in quality (3 Studies had a Jadad score of 5; 3 Studies had a Jadad score of 3, and 1 study had a Jadad score of 2).

Studienergebnisse:

- Objective response rate: Among the seven included trials, six trials reported the outcome measure of ORR and 1,078 patients were included in the analysis.
 - The pooled analysis of ORR showed that BEV/taxane-based triplet regimens were associated with significantly high ORR when compared with BEV/taxane-based doublet regimens in the first-line treatment of Her2-negative LR/MBC (OR =1.31, 95% CI: 1.03–1.67, $P=0.03$).
 - Similarly, a subset analysis showed that adding a cytotoxic agent to BEV/taxane therapy was associated with significantly improved ORR when compared with BEV/taxane-based doublet therapy (OR =1.46, 95% CI: 1.09–1.95, $P=0.01$).
 - No statistical significance was achieved when a biologic agent was added.
- Progression-free survival: PFS was selected as the outcome measure in the six trials
 - The pooled HR for PFS demonstrated that there was no statistically significant difference between the two regimens as the first-line treatment for Her2-negative patients with LR/MBC.
 - A subset analysis showed that adding a cytotoxic agent to BEV/taxane therapy did not significantly improve the PFS when compared with the BEV/taxane-based doublet therapy
- Overall survival: Data for OS were available from five trials.
 - The BEV/taxane-based triplet therapy did not show a significant advantage over the BEV/taxane-based doublet therapy for Her2-negative LR/MBC in the first-line setting.
 - The pooled HR for OS indicated that there was no significant difference between the groups of the BEV/taxane-based triplet therapy and the BEV/taxane-based doublet therapy.
 - Similarly, a subset analysis showed that adding neither a cytotoxic agent nor a biologic agent to BEV/taxane therapy was associated with a significant improvement in the OS when compared with the BEV/taxane-based doublet therapy.
- Safety: Common drug-related adverse events were reported in all included trials, and the majority were mild (grade 1) or moderate (grade 2) in severity.
 - The focus of our analysis is grade 3 or 4 adverse events:
Incidences of neutropenia and neutropenic fever were not significantly different between the groups.

Incidences of thrombosis were higher with the BEV/taxane-based triplet therapy compared with the BEV/taxane-based doublet therapy (OR =3.8, 95% CI: 1.86–7.79, $P=0.0003$).

When non-haematological adverse events were compared, significantly more grade 3–4 fatigue and diarrhoea occurred in the BEV/taxane-based triplet therapy group (OR =1.55, 95% CI: 1.05–2.27, $P=0.03$; OR =2.1, 95% CI: 1.29–3.41, $P=0.003$, respectively).

- There were no statistically significant differences in nausea, hypertension, and peripheral neuropathy between the two arms.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results showed that adding an agent to BEV/taxane treatment regimens did not significantly improve PFS and prolong OS, except for conferring a significant advantage toward improved ORR in the first-line therapy for Her2-negative patients with LR/MBC. However, its side effects are predictable and manageable.

Kommentare zum Review

- Keine Subgruppenanalysen hinsichtlich der Art der Vortherapie. Teilweise gemischte Population bzw. Patientenanteile in den Studien enthalten, die bereits eine CT erhalten haben.

Fang Y et al., 2015 [2]

The efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy in treatment of HER2-negative metastatic breast cancer: a meta-analysis based on published phase III trials

Fragestellung

to evaluate the efficacy and safety of Bev + standard chemotherapy for HER2-negative MBC

Methodik

Population:

- predominantly patients with HER2-negative MBC

Intervention:

- Bevacizumab + chemotherapy

Komparator:

- Chemotherapy alone

Endpunkte:

- PFS (primary endpoint), OS, toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cochrane databases, EMBASE, MEDLINE, and ClinicalTrials.gov from the first available year until May 2014.

Qualitätsbewertung der Studien:

- seven-point Jadad ranking system

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 randomized controlled trials consisting of 3082 patients. The E2100, AVADO, and RIBBON-1 trials investigated Bev + chemotherapy as a first-line treatment for HER2-negative MBC, and the RIBBON-2 trial evaluated it as a second-line treatment for HER2-negative MBC patients that had received one previous cytotoxic treatment. The docetaxel + Bev (7.5 mg/kg) arm of AVADO trial was excluded from the combined analysis because its dosage was not approved for MBC treatment. A total of 3082 patients were included in the meta-analysis, and of these patients, 1877 received Bev + standard chemotherapy and 1205 received either standard chemotherapy alone or standard chemotherapy + a placebo.

Qualität der Studien:

- The Jadad scores of the RCTs were 4–7, which is indicative of a high-quality report

Studienergebnisse:

- Bev + standard chemotherapy improved PFS (HR 0.70, CI 0.64–0.77, P=0.000) but had no effect on OS (HR 0.92, CI 0.82–1.02, P=0.119).
- Bev + chemotherapy increased the incidence of febrile neutropenia (RR 1.45, CI 1.00 to 2.09, P=0.048), proteinuria (RR 11.68, CI 3.72–36.70, P=0.000), sensory neuropathy (RR 1.33, CI 1.05–1.70, P=0.020), and grade ≥ 3 hypertension (RR 13.94, CI 7.06–27.55, P=0.000).
- No differences in efficacy were observed between Bev + paclitaxel and Bev + capecitabine (Cape), but Bev + Cape increased the incidence of neutropenia.
- Bev + standard chemotherapy improved PFS in HER2-negative MBC patients. No benefit in OS was observed.
- Bev + Cape and Bev + paclitaxel had similar treatment efficacy, but Bev + Cape had a higher incidence of neutropenia.
 - Subgroup analysis: Whether the clinical benefits of Bev + standard chemotherapy for HER2-negative MBC were affected by different prognostic factors such as hormone receptor status, patient age, number of metastatic sites, tumor grade, prior taxane therapy, or visceral disease was investigated.

The AVADO trial was excluded from the subgroup analysis because the stratified 95 % CIs (or P values) were not provided and could not be acquired by another method.

The estimated effect of Bev (vs control) on PFS in HER2-negative MBC patients was stratified according to prognostic factors (hormone receptor status, patient age, number of metastatic sites, tumor grade, prior taxane therapy, or visceral disease).

The addition of Bev to standard chemotherapy was consistently beneficial in terms of PFS in all of the subgroups analysed.

- Influence of the chemotherapy regimen: the efficacy of Bev stratified by the type of chemotherapy, including paclitaxel and Cape was investigated. The taxane/ anthracycline chemotherapy arm of the RIBBON-1 trial was removed from the analysis because it yielded mixed results.

- Crude data was extracted from the E2100 and RIBBON-1 trials for analysis. The different chemotherapies had similar efficacies: Bev + Cape reduced progression risk by 32 %, and Bev + paclitaxel reduced progression risk by 40 %.
- The occurrence of adverse events was similar in the control and experimental arms of the RIBBON-1 and E2100 trials.
- A difference was only observed in sensory neuropathy in both the control and experimental arms of the RIBBON-1 and E2100 trials (control arms: $\chi^2=37.866$, $P=0.000$; experimental arms: $\chi^2=73.118$, $P=0.000$).
- No differences were observed in neutropenia in patients in the control arms of the E2100 and RIBBON-1 trials ($\chi^2=1.162$, $P=0.281$).
- However, the rate of neutropenia in patients receiving Bev + Cape was significantly higher than that of Bev + paclitaxel ($\chi^2=4.547$, $P=0.033$).
- Differences were observed in ATE events in patients in the control arms of the two trials ($\chi^2=5.193$, $P=0.023$), but there were minimal differences in the experimental arms ($\chi^2=0.216$, $P=0.642$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis indicates that Bev + standard chemotherapy improves PFS significantly in HER2-negative MBC patients. However, the addition of Bev was associated with more toxicities including febrile neutropenia, proteinuria, sensory neuropathy, and grade ≥ 3 hypertension. We also found that Bev + paclitaxel and Bev + Cape had similar therapeutic efficacy. Based on the data, we conclude Bev + Cape had a higher incidence of neutropenia than Bev + paclitaxel.

3.4 Leitlinien

AWMF, 2017 [7].

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften)

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.1 (September 2018).

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Die Ziele der S3-LL für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms wurden aus der Ursprungsversion und der ersten beiden Aktualisierungen beibehalten und für die dritte Neuauflage ergänzt bzw. konkretisiert.

Methodik

- Basis dieser LL ist ein Aktualisierungsantrag
- Aktualisierung erfolgte auf 2 Wegen: (1) Formulierung einer Schlüsselfrage auf Basis von Empfehlungen und einer sich daran anschließenden systematischen Primärliteraturrecherche inkl. methodischen Literatur-Selektionsprozess (Festlegung: nur für 17 Schlüsselfragen durchgeführt); (2) LL-Adaption (Empfehlungen aus LL werden übernommen)

Systematische Recherche Auswahl und Bewertung von Leitlinien

- Recherche nach LL, die nach 2013 veröffentlicht wurden (inkl. Abgleich mit LL-Bericht des IQWiG)
- Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien
- LL wurden eingeschlossen, wenn sie mindestens 50% der Domäne 3 (Rigour of Development) des AGREE II Instruments erfüllten (Bewertung durch 2 Begutachter)
- Systematische Recherche in LL-Datenbanken im Juni 2015 und im Oktober 2015 wiederholt; weitere n=8 LL wurden im Anschluss an die Recherche durch die einzelnen Arbeitsgruppen und n=2 LL durch das Methodenteam identifiziert (berücksichtigt wurden n=23 LL) → methodische Bewertung mittels AGREE II

Primärliteraturrecherche

- nach PICO-Schema in verschiedenen Datenbanken
- Zeitraum: 06. April – 2. November 2016
- Methodische Bewertung: SIGN-Checklisten für Systematic Reviews, RCT, Observational Studies (jeweils Version 2004) sowie Studies of Diagnostic Accuracy (Version 2006)

Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

- Arbeitsgruppen erarbeiteten zunächst themenbezogen entsprechende Statements und Empfehlungen. In Telefonkonferenzen, in welchen immer mindestens ein Methodiker der AWMF oder des OL anwesend war, wurden diese nach den Regeln des nominalen Gruppenprozesses diskutiert, falls nötig angepasst und schließlich innerhalb der AG als Vorlage für die Konsensuskonferenz verabschiedet.

- **Empfehlungen** Empfehlungen sind thematisch bezogene handlungsleitende Kernsätze der Leitlinie. Die Abstimmung des Empfehlungstextes und des dazugehörigen Empfehlungsgrades durch die Leitlinien-Gruppe erfolgte im Rahmen eines moderierten, formalen Konsensusverfahrens (Nominaler Gruppenprozess).
- **Expertenkonsens (EK)** Als EK werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine ausreichende Evidenz aus Studien, Leitlinien oder anderer aggregierter Literatur gefunden werden konnte. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können.
- In der LL wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der LL drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 9), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.
- Empfehlungen, welche nicht durch Leitlinienadaptation oder durch Primärrecherche generiert wurden, sind als Expertenkonsens (EK) ausgewiesen. Der Empfehlungsgrad ergibt sich lediglich anhand der Ausdrucksweise (soll/sollte/kann) und wird nicht explizit mit A/B/O gekennzeichnet.

Tabelle 10: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	≤50% der Stimmberechtigten

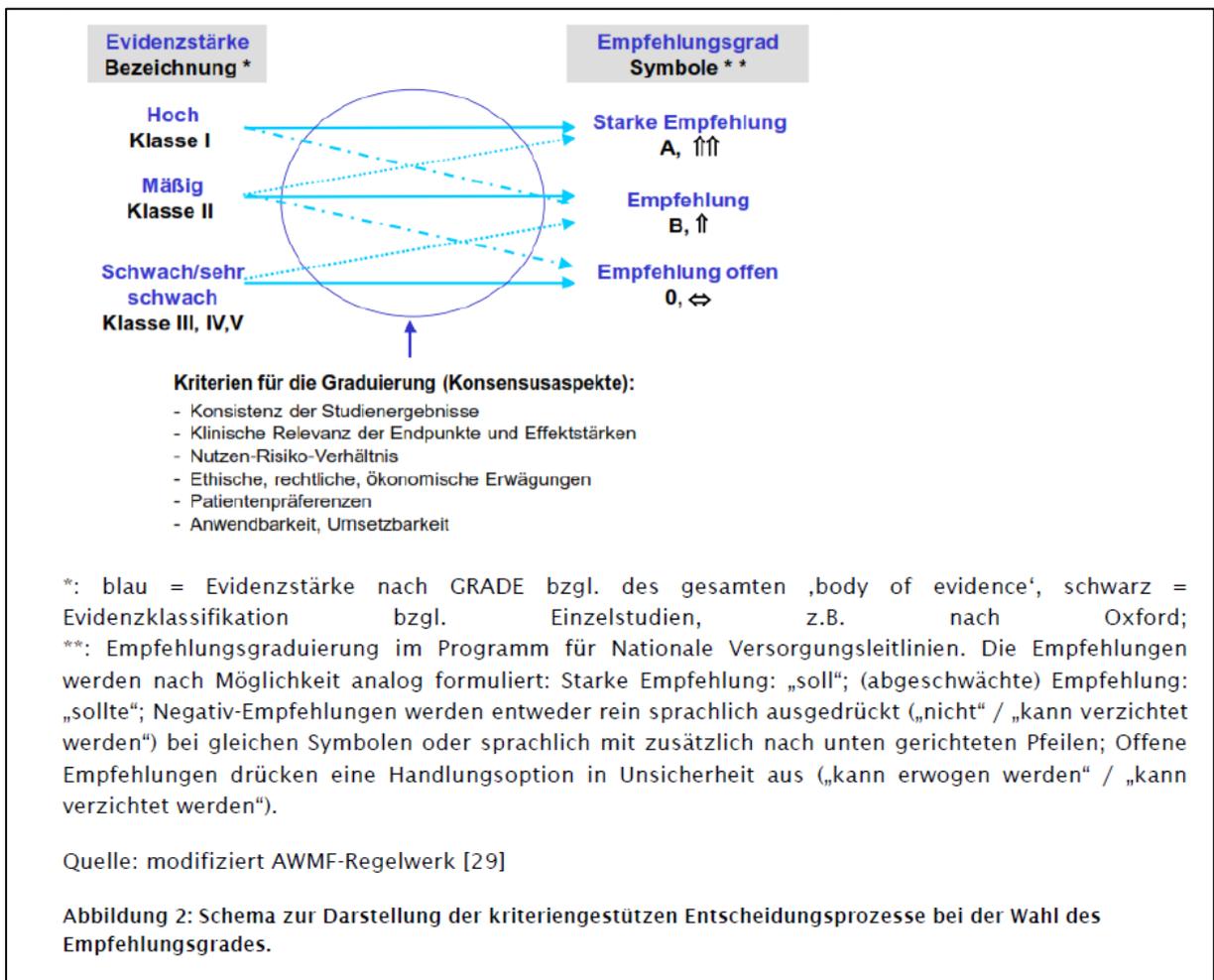
LoE

Als Schema der Evidenzgraduierung wurde die Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version 2009) verwendet.

GoR

Tabelle 9: verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann



Sonstige methodische Hinweise

- neu seit 02.12.2017; 06.09.2018: Lang- und Kurzfassung nach redaktionellen Änderungen ausgetauscht

Empfehlungen

Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie)

4.58.	Konsensbasierte Empfehlung/Statement
	Neoadjuvante systemische Therapie
EK	a.) Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen.
	Starker Konsens
EK	b.) Wenn die gleiche postoperative, adjuvante Chemotherapie indiziert ist, sollte eine neoadjuvante systemische Therapie bevorzugt werden.
	Starker Konsens
4.59.	Evidenz- /konsensbasierte Statements
	Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie
Level of Evidence 1a	a.) Ist eine Chemotherapie indiziert, kann diese vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig. Die neoadjuvante Therapie kann zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen.
	Quellen: [558, 560, 793]
	Starker Konsens
Level of Evidence 1a	b.) Der Effekt (pathohistologische Remission) ist bei Hormonrezeptor-negativen Karzinomen am Größten.
	Quellen: [558, 560, 794, 795]
	Starker Konsens
EK	c.) Eine Resektion in den neuen Tumorgrenzen ist möglich, wenn eine R0-Resektion erreicht werden kann.
	Starker Konsens

4.61.	Konsensbasierte Empfehlungen/Statements
	Neoadjuvante Chemotherapiekombination
EK	<p>a.) Wenn eine neoadjuvante Chemotherapiekombination zum Einsatz kommt, sollte diese ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten. Die Dauer der präoperativen Therapie sollte 18–24 Wochen betragen.</p> <p>Bei HER2-positiven Tumoren und Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie sollte eine Therapie mit Trastuzumab erfolgen. Bei HER2-Positivität und High-risk Situation (klinisch/sonographisch oder stanziobiologisch N+, Tumorgroße > 2cm) sollte die Therapie durch Pertuzumab ergänzt werden.</p>
	Starker Konsens
EK	<p>b.) Platinsalze erhöhen beim triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) unabhängig vom BRCA-Status die Komplettremissions-Rate (pCR-Rate). Der Vorteil auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben ist nicht abschließend geklärt. Die Toxizität ist höher.</p>
	Starker Konsens
4.62.	Konsensbasierte Empfehlung
	Postneoadjuvante Behandlung
EK	<p>Bei adäquater Anthrazyklin-Taxan-haltiger neoadjuvanter Chemotherapie ist bei Tumorresiduen in der Brust und/oder in den Lymphknoten keine zusätzliche adjuvante Chemotherapie zu empfehlen. Eine postneoadjuvante Chemotherapiebehandlung sollte nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden.</p>
	Starker Konsens

Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs

- Medikamentöse Therapie

5.11.	Konsensbasierte Empfehlung
	Postoperative Systemtherapie
EK	<p>Eine Systemtherapie nach R0-Resektion eines lokoregionären Rezidivs soll für ein verlängertes krankheitsfreies Intervall als auch ein verlängertes Gesamtüberleben erwogen werden.</p>
	Starker Konsens

- Strahlentherapie

5.12.	Konsensbasierte Empfehlungen
	Bestrahlung nach Rezidivoperation
EK	<p>a.) Eine Bestrahlung nach Rezidivoperation sollte interdisziplinär diskutiert und entschieden werden.</p> <p>Eine postoperative Radiotherapie sollte durchgeführt werden, wenn keine vorangegangene Radiotherapie erfolgt war oder das Lokalrezidiv nicht radikal operiert wurde (R1-2).</p>
	Starker Konsens
EK	<p>b.) Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie, zur Symptomkontrolle sinnvoll sein.</p>
	Starker Konsens
EK	<p>c.) Bei Vorliegen eines intramammären Rezidivs beziehungsweise Thoraxwandrezidivs ohne Vorbestrahlung nach brusterhaltender Operation (R0) beziehungsweise nach Mastektomie (R0) sollte die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie analog zu den Empfehlungen in der Primärsituation erfolgen.</p>
	Starker Konsens
EK	<p>d.) Bei Vorliegen eines intramammären Rezidivs nach Vorbestrahlung nach brusterhaltender Operation (R0) soll die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden und kann insbesondere bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.</p>
	Starker Konsens
EK	<p>e.) Bei Vorliegen eines Thoraxwandrezidivs nach Vorbestrahlung nach Mastektomie (R0) sollte eine erneute Bestrahlungsindikation zur lokalen Kontrolle interdisziplinär diskutiert werden.</p>
	Starker Konsens

5.12.	Konsensbasierte Empfehlungen
EK	f.) Bei einem Brustwandrezidiv nach primärer Mastektomie ohne nachfolgende Strahlentherapie nach Resektion des Rezidivs (R0) sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren (knappe Resektion, rpN+, G3, Lymphgefäßinvasion) die Indikation zu einer adjuvanten Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens
EK	g.) Bei einem Brustwandrezidiv nach primärer Mastektomie mit nachfolgender Strahlentherapie nach Resektion des Rezidivs (R0) sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren (knappe Resektion, rpN+, G3, Lymphgefäßinvasion) die Indikation zu einer erneuten adjuvanten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden. Diese kann bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens
EK	h.) Für Rezidive, die nicht in einem zuvor bestrahlten Bereich liegen und R1/R2-reseziert wurden - ohne Möglichkeit mit vertretbarem Risiko chirurgisch eine R0-Situation zu erzeugen -, soll eine zusätzliche Strahlentherapie in dieser Situation empfohlen werden.
	Starker Konsens
EK	i.) Bei Vorliegen von Rezidiven nach R1/R2-Resektion und erfolgter Vorbestrahlung ohne Möglichkeit, mit vertretbarem Risiko operativ eine R0-Situation zu erzeugen, sollte die Indikation zu einer erneuten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden. Diese kann bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens

Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

- Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

5.21.	Konsensbasierte Empfehlung
	Kriterien vor einer Chemotherapie
EK	Vor Durchführung einer Chemotherapie sollen der Allgemeinzustand und die Komorbidität, die Vortherapien der Patientin erhoben und die Compliance abgeschätzt werden.
	Starker Konsens

5.22.	Konsensbasierte Empfehlung
	Toxizitätsbeurteilung
EK	Während der Therapie soll eine regelmäßige Toxizitätsbeurteilung (subjektiv und objektiv) erfolgen. Die Dosierung soll ebenso wie die angestrebten Zeitintervalle gemäß generell akzeptiertem Standard- bzw. aktuell publizierter Therapieregime erfolgen. Nach Bestimmung eines geeigneten und repräsentativen Messparameters (Symptome, Tumormarker, Bildgebung) vor Therapiebeginn soll eine Evaluation des Therapieeffektes mindestens alle 6–12 Wochen entsprechend der klinischen Erfordernisse erfolgen. Im Verlauf können bei anhaltender Remission und guter klinischer und laborchemischer Beurteilbarkeit des Erkrankungsstatus die bildgebenden Intervalle verlängert werden.
	Starker Konsens

5.23.	Konsensbasierte Empfehlung
	Modifikation der Chemotherapie
EK	Eine Unterbrechung der Therapie sollte bei klinisch relevanter Progression oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen. Ein Wechsel auf eine andere Chemotherapie sollte ohne nachgewiesene Progression oder ohne nicht tolerable Toxizität nicht erfolgen.
	Starker Konsens

5.24.	Evidenzbasierte Empfehlungen
	Polychemotherapie/Kombinationstherapie
Empfehlungsgrad B	a.) Bei Indikation zu einer Chemotherapie sollten Patientinnen ohne hohen Remissionsdruck eine sequentielle Chemotherapie erhalten.
Level of Evidence 1a	De-novo-Recherche: [1032, 1033]
	Starker Konsens
Empfehlungsgrad 0	b.) Die Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Bevacizumab kann in der Erstlinientherapie das progressionsfreie Überleben verbessern, allerdings mit erhöhter Nebenwirkungsrate und ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben.
Level of Evidence 1a	Quellen: [1034, 1035] [1036-1039]
	Starker Konsens
Empfehlungsgrad 0	c.) Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, kann eine Polychemotherapie oder eine Chemotherapie + Bevacizumab durchgeführt werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [1003], [1032]
	Starker Konsens

Hintergrund: (...) Aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe kann keine einheitliche Therapiestrategie vorgegeben werden. Dies gilt insbesondere für die zytostatische Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms. Die Monotherapie weist zwar niedrigere Remissionsraten als Polychemotherapien auf, die Überlebenszeit wird hiervon jedoch nicht signifikant negativ beeinflusst. Monotherapien sind besser verträglich, sodass – wann immer möglich – eine Monotherapie durchgeführt werden sollte. Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum bzw. Ineffektivität einer endokrinen Therapie sollte eine Monotherapie eingesetzt werden. Lediglich bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten ist eine Polychemotherapie indiziert. (...)

5.25.	Konsensbasierte Empfehlung
	Monotherapie
EK	Als Monotherapie können z. B. folgende Substanzen zum Einsatz kommen: Alkylanzien, Anthrachinone, Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Eribulin, Fluoropyrimidine, Platinkomplexe, Taxane und Vinorelbin. Bei einer Polychemotherapie können diese Substanzen untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Es sollten allerdings nur in Studien überprüfte Kombinationen eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Wildiers et al., 2013 [17].

Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)

Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up (3rd Ed.)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

A clinical practice guideline (CPG) on the management of breast cancer

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- A broad search of electronic databases (Medline, PreMedline, EMBASE), specific guideline websites and websites of organisations in oncology ... was conducted. (until 2010, update einiger Fragestellungen in 2013)
- quality appraisal: AGREE for clinical practice guidelines, checklists of the Dutch Cochrane Centre for original studies
- Funding and declaration of interest: Although the development of the guidelines is paid by KCE budget, the sole mission of the KCE is providing scientifically valid information. The KCE has no interest in companies (commercial or not, e.g. hospital, university), associations (e.g. professional association, syndicate), individuals or organisations (e.g. lobby group) on which the guidelines could have a positive or negative impact (financial or other). All clinicians involved in the GDG or the peer-review process completed a declaration of interest form.

LoE/GoR

Table 7 - GRADE levels of evidence quality and strength of recommendations (version applicable to the 2010 KCE guideline).

Grade	Description
1A	Strong recommendation based on high level of evidence
1B	Strong recommendation based on moderate level of evidence
1C	Strong recommendation based on low or very low level of evidence
2A	Weak recommendation based on high level of evidence
2B	Weak recommendation based on moderate level of evidence
2C	Weak recommendation based on low or very low level of evidence



Table 8 - Strength of recommendations according to the GRADE system (version applicable to the 2013 KCE guideline update).

Grade	Definition
Strong	The desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects (<i>the intervention is to be put into practice</i>), or the undesirable effects of an intervention clearly outweigh the desirable effects (<i>the intervention is not to be put into practice</i>)
Weak	The desirable effects of an intervention probably outweigh the undesirable effects (<i>the intervention probably is to be put into practice</i>), or the undesirable effects of an intervention probably outweigh the desirable effects (<i>the intervention probably is not to be put into practice</i>)

Table 9 - Factors that influence the strength of a recommendation.

Factor	Comment
Balance between desirable and undesirable effects	The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted. The narrower the gradient, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted
Quality of evidence	The higher the quality of evidence, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted
Values and preferences	The more values and preferences vary, or the greater the uncertainty in values and preferences, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted
Costs (resource allocation)	The higher the costs of an intervention—that is, the greater the resources consumed—the lower the likelihood that a strong recommendation is warranted

Recommendations: Systemic treatment

Chemotherapy

- Chemotherapy for patients with metastatic breast cancer is indicated for the following conditions (expert opinion):
 - hormone-refractory or HR– tumours
 - rapidly progressive disease or symptomatic disease
 - life-threatening disease (e.g. diffuse lung or liver metastases, massive bone marrow metastases with pancytopenia)
- The choice between polychemotherapy and sequential single-agent chemotherapy should take into account the prognosis, performance status, need for rapid symptom control and toxicity profiles, with the ultimate goal of optimizing quality and quantity of life (expert opinion).
- Anthracycline- and/or taxane-based regimens are to be preferred as first-line treatment (1A evidence).
- In patients with anthracycline resistance or failure and who are taxane-naive, and are considered for further chemotherapy, taxane-based treatment (monotherapy or combination of a taxane with gemcitabine or capecitabine) should be used, taking into

account quality of life, toxicity, characteristics of the disease and the ease of administration (1A evidence).

Clinical evidence: Multiple systematic reviews exist evaluating different chemotherapy regimens for women with metastatic breast cancer ^{175, 220-222}

A systematic review of 43 randomized trials (n = 9 742 women) suggests that polychemotherapy is associated with higher response rates and longer progression-free survival and a modest improvement in overall survival compared to single-agent treatment, but produces more adverse events including a decrease in white blood cell count, increased hair loss and nausea and vomiting ²²⁰. On the other hand, the only major RCT ²²³ comparing sequential monotherapies with combined anthracyclines and taxanes did not demonstrate improved survival or quality of life with the latter approach, despite increased response rates ²⁰⁴.

The combined use of anthracyclines and taxanes increased objective response rate and time-to-progression in some trials. Moreover, overall survival was improved in two RCTs ^{225, 226}

Polychemotherapy compared to single-agent therapy obtained slightly superior results in overall survival in metastatic breast cancer women pretreated with anthracycline. In one phase III trial ²²⁷, the combination of capecitabine plus docetaxel resulted in significantly superior efficacy in time-to-disease progression (HR 0.65; 95%CI 0.54-0.78; median, 6.1 vs. 4.2 months), overall survival (HR 0.77; 95%CI 0.63-0.94; median, 14.5 vs. 11.5 months), and objective tumour response rate (42% vs. 30%, p=0.006) compared with docetaxel. The combination resulted in significantly increased hematologic and non-hematologic toxicity. Another randomized phase III trial compared paclitaxel plus gemcitabine with paclitaxel ²²⁸. The combination regimen was associated with an improved overall survival (18.6 months versus 15.8 months; log-rank p = 0.0489, with an adjusted Cox hazard ratio of 0.78 [95% CI 0.64-0.96; p = 0.0187]), a longer time-to-progression (6.14 vs. 3.98 months; log-rank p = 0.0002) and a better response rate (41.4% vs. 26.2%; p = 0.0002). The gemcitabine/paclitaxel arm was also associated with increased pain relief and better quality of life. However, there was more grade 3 to 4 neutropenia on combined therapy and grade 2 to 4 fatigue and neuropathy were slightly more prevalent. Data from these two RCTs demonstrated that the combination of a taxane with capecitabine or gemcitabine is superior to taxane alone in increasing overall survival in patients with metastatic breast cancer ²⁰⁴.

A randomized phase III trial compared docetaxel plus gemcitabine with docetaxel plus capecitabine and showed similar efficacy in terms of progression-free survival (median PFS was 8.05 months [95% CI, 6.60 to 8.71] for docetaxel plus gemcitabine and 7.98 [95% CI, 6.93 to 8.77] for docetaxel plus capecitabine), tumour response rate (32% in both arms) and overall survival. Time-to-failure was longer and non-hematologic toxicity was significantly lower in the docetaxel plus gemcitabine arm ²²⁹. However, severe hematologic toxicity rates (grades 3 to 4 leukopenia) were higher in docetaxel plus gemcitabine group (78% vs. 66%; p=0.025), as was the transfusion rate (docetaxel plus gemcitabine, 17%; docetaxel plus capecitabine, 7%; p=0.0051).

References:

¹⁷⁵ Farquhar et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3):CD003142.

- ²²⁰ Carrick et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer (Review). 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 2*. Art. No.: CD003372. DOI: 10.1002/14651858.CD003372.pub3.
- ²²¹ Carrick et al. Platinum containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(3):CD003374.
- ²²² Carrick et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005(2):CD003372.
- ²²³ Sledge GW ND, Bernardo P et al Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol*. 2003;21:588-92.
- ²²⁴ Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, Pagani O, Senkus-Konefka E, Fallowfield LJ, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(17):1174-81.
- ²²⁵ Bonnetterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, et al. Phase II multicentre randomised study of docetaxel plus epirubicin vs 5-fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2004;91:1466-71.
- ²²⁶ Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2001;19:1707-15.
- ²²⁷ O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol*. 2002;20:2812-23.
- ²²⁸ Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol*. 2008;26(24):3950-7.
- ²²⁹ Chan S, Romieu G, Huober J, et al. Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1753-60.

Biological therapy

- Bevacizumab:
 - In women with metastatic breast cancer, adding bevacizumab to a systemic chemotherapy, either in first-line or in second-line therapy, cannot be recommended (weak recommendation).

Clinical Evidence: Wagner et al: evaluated overall survival, progression-free survival and harms of VEGF-targeting therapies in patients with hormone-refractory or hormone-receptor negative metastatic breast cancer search of the electronic databases until September 8, 2011.

- overall risk of bias of this review was considered as low
- total number of seven RCTs, data from one register, and five ongoing trials examining the effect of bevacizumab in combination with chemotherapy
- Five of the included RCTs addressed (predominantly) HER-2 negative patients (with a maximum of 4% HER-2 positive patients)
- Overall survival did not differ significantly between the groups with and without bevacizumab, neither in first-line chemotherapy (HR=0.93; 95%CI 0.84-1.04), nor in second-line chemotherapy (HR=0.90; 95%CI 0.71-1.14) in HER-2 negative patients.
- Progression-free-survival was significantly better after treatment with bevacizumab in both first-line (HR=0.67; 95%CI 0.61-0.73) and second-line chemotherapy (HR=0.78; 95%CI 0.64-0.93).

- Significantly higher rates of grade 3/4 adverse events (OR=1.77; 95%CI 1.44-2.18) and serious adverse events (OR=1.41; 95%CI 1.13-1.75) were observed in patients treated with bevacizumab.

Conclusions: Among women with HER-2 negative metastatic breast cancer, treated with bevacizumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone:

- A difference in overall survival between bevacizumab in combination with first-line chemotherapy and first-line chemotherapy alone could neither be demonstrated nor refuted (Wagner 2012; low level of evidence).
- A difference in overall survival between bevacizumab in combination with second-line chemotherapy and second-line chemotherapy alone could neither be demonstrated nor refuted (Wagner 2012; moderate level of evidence).
- It is plausible that bevacizumab in combination with first-line chemotherapy has a positive effect on progression free survival as compared to first-line chemotherapy alone (Wagner 2012; moderate level of evidence).
- It is demonstrated that bevacizumab in combination with second-line chemotherapy has a positive effect on progression free survival in women with HER-2 negative metastatic breast cancer as compared to second-line chemotherapy alone (Wagner 2012; high level of evidence)
- It is plausible that bevacizumab in combination with first-line chemotherapy leads to more grade 3 or higher adverse events as compared to first-line chemotherapy alone (Wagner 2012; moderate level of evidence)
- There are indications that bevacizumab in combination with first or second-line chemotherapy leads to more serious adverse events as compared to first or second-line chemotherapy alone (Wagner 2012; low level of evidence)

References:

Wagner et al. *Vascularendothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012;7:CD008941.*

Treatment of locoregional relapse

- A local recurrence in the thoracic wall should be treated preferentially with surgery and adjuvant radiotherapy whenever possible (1C evidence).
- A local recurrence after breast-conserving treatment should be treated by mastectomy (1C evidence).
- Systemic treatment for a completely excised locoregional recurrence should be discussed on a case by case basis in the multidisciplinary team meeting (expert opinion).

Clinical Evidence: Few trials exist on the use of systemic treatment for a locoregional recurrence that has been completely excised ⁶⁶.

References:

⁶⁶ Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO) en Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC), V. Zuiden (Eds). *Richtlijn Behandeling van het mamma-carcinoom 2005. Alphen aan den Rijn: 2005.*

NICE et al., 2009 [10].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Advanced breast cancer: diagnosis and treatment.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Behandlung von metastasierenden Brustkrebs (Tumorstadium 4) mit Focus auf die systemische Behandlung, Lymphödeme und Behandlung von Metastasen (z. B. Knochen, Gehirn)

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Formulierung von PICO-Fragen
- Systematische Literaturrecherche in mehreren Datenbanken (bis Juni 2008), Datenextraktion, Qualitätsbewertung der gefundenen Literatur auf Basis der SIGN Kriterien für systematische Reviews/Meta-analysen und RCTs
- Ein regelmäßiger Abgleich der Empfehlung mit neuer Evidenz findet statt (letztmalig November 2015). Im Bezug zur Indikation wurde keine neue Evidenz identifiziert die zu einer Änderung der bisherigen Empfehlungen führen würde.
- Bewertung der Evidence und Stärke der Empfehlung
- Einbezug von gesundheitsökonomischer Evidenz
- Formulierung der Empfehlung basierend auf klinischer und ökonomischer Evidenz
- Bei schwacher Evidenz: Empfehlung basierend auf informellen Konsens.
- To avoid giving the impression that higher-grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations. Stärke der Empfehlung durch Formulierung ausgedrückt;

Recommendations

Chemotherapy:

- On disease progression, offer systemic sequential therapy to the majority of patients with advanced breast cancer who have decided to be treated with chemotherapy.
 - Qualifying statement: These recommendations are based on limited randomised trial evidence and GDG consensus.
- Consider using combination chemotherapy to treat patients with advanced breast cancer for whom a greater probability of response is important and who understand and are likely to tolerate the additional toxicity.
 - Qualifying statement: This recommendation is based on randomised trial evidence confirming increased response rate and toxicity from combination chemotherapy and uncertainty over overall survival benefit compared with sequential single agent chemotherapy.

Clinical Evidence: Evidence for comparing single chemotherapy with sequential chemotherapy comprised five RCTs (Creech et al. 1979; Chlebowski et al. 1979; Sledge et al. 2003; Smalley et al. 1976 and Baker et al. 1974) and one observational study (Chlebowski et al. 1989). The older studies were not always very stringently reported.

Two small, poor quality trials (Baker et al . 1974 and Creech et al . 1979) found no significant difference in tumour response, response duration, time to progression or overall survival when chemotherapy agents were given together or sequentially (on disease progression). Two other studies (Chlebowski et al. 1979 and Smalley et al. 1976)

and a retrospective analysis of their data (Chlebowski et al. 1989) showed that whilst combined therapy resulted in superior tumour response and apparently significantly longer median overall survival, follow-up revealed that long term survival was no different between study arms.

One large RCT (Sledge et al. 2003) demonstrated that combining anthracycline and taxane, rather than giving the drugs sequentially in either order, resulted in a better tumour response and superior time to progression but did not improve median overall survival.

Consistently, adverse events due to combined therapy were reported as being more numerous or of greater severity than those experienced with single agents.

Evidence for comparing single chemotherapy with combined chemotherapy comprised one very high quality systematic review (n > 7,000 study participants) (Carrick et al. 2005) a more modest systematic review (Takeda et al. 2007) three RCTs (Eijertsen et al. 2004; Pacilio et al. 2006 and Martin et al. 2007) and two post-study papers published from the pivotal trial by O'Shaughnessy et al. 2002 (Leonard et al. 2006 and Miles et al. 2004).

Good evidence suggests that the relative risk of death was significantly reduced for patients given combined chemotherapy agents compared with single drugs as first- or second-line treatment. The advantage was greatest for combinations which did not include their comparator. Combined therapies containing anthracyclines or alkylating agents were significantly better at reducing the relative risk of death whereas taxanes did not improve survival as part of a combined therapy.

RCT evidence from three trials showed that first-line treatment with combined therapies including an anthracycline and/or taxane compared with the same anthracycline or taxane, provided no survival advantages but were associated with higher levels of adverse events. Quality of life outcomes were equivocal. Similarly, a small RCT compared second-line (or higher) combined therapy of vinorelbine and gemcitabine with vinorelbine alone and reported no significant difference in overall survival between arms but more adverse events with combined therapy. In contrast, a post-study analyses of long term patient outcomes from a trial of capecitabine (CAP) and docetaxel (DOC) vs DOC alone showed that either combined or sequential therapy with the two agents was significantly better in terms of survival than receiving DOC alone.

Although considerable data were published within systematic reviews about comparison of adverse events and quality of life between combined and single agent regimes the findings were equivocal across studies.

Hinweise FB: Die folgende Empfehlung zur Therapiesequenz basiert auf gesundheitsökonomischer Evidenz (siehe qualifying statement):

- For patients with advanced breast cancer who are not suitable for anthracyclines (because they are contraindicated or because of prior anthracycline treatment either in the adjuvant or metastatic setting), systemic chemotherapy should be offered in the following sequence:
 - first line: single-agent docetaxel
 - second line: single-agent vinorelbine or capecitabine
 - third line: single-agent capecitabine or vinorelbine (whichever was not used as second-line treatment).

Qualifying statement: This recommendation was based on the findings of a health economic analysis that compared the cost-effectiveness of various sequences of single-agent and combination chemotherapy regimens, for patients who are anthracycline resistant or for whom anthracycline therapy is contraindicated.

While it was acknowledged that there is no direct evidence comparing alternative chemotherapy sequences, the GDG considered it important to explore the cost effectiveness of plausible sequences using the best available data. An indirect treatment comparison methodology was an important component of this, but it was restricted to an assessment of the relative effectiveness of alternative first-line treatments based on the available RCT data.

Clinical Evidence:

Vinorelbine: The level of evidence on the use of vinorelbine (VIN) as a monotherapy or in combination with other agents is generally of very poor quality consisting mainly of low patient number, non-comparative phase II trials or small RCTs.

One small, statistically underpowered RCT (Pajk et al. 2008) compared VIN with capecitabine (CAP) in a small number of heavily pre-treated women and reported no significant difference in response or survival outcomes but more adverse events (particularly neutropenia) in the VIN group. Two poor quality phase II studies evaluated VIN for women with metastatic disease (Udom et al. 2000 and Zelek et al. 2001) finding that as second- or third line treatment response rates of up to 41%, response duration of 4 months and time to progression of ~2.75 months were reported.

Two poor to moderate quality RCTs tested VIN in combination with 5'-fluorouracil (5'-FU) vs docetaxel (DOC) (Bonnetterre et al. 2002) or gemcitabine (GEM) vs VIN (Martin et al. 2007). VIN and 5'-FU combined resulted in similar treatment outcomes as DOC monotherapy but with a higher incidence of neutropenia. VIN and GEM resulted in superior progression-free survival, but not significantly different overall survival or response duration, compared with VIN alone. Thirteen poor to moderate quality phase II, non-comparative, studies described VIN combined with: trastuzumab (TRZ) (Burststein et al. 2003; Chan et al. 2006; Jahanzeb et al. 2002; Bartsch et al. 2007; De Maio et al. 2007 and Catania et al. 2007b), CAP (Ghosn et al. 2006 and Davis 2007), DOC (Mayordomo et al. 2004), GEM (Ardavanis et al. 2007 and Colomer et al. 2006), 5'-FU (Stuart 2008), mitozantrone (Onyenadum et al. 2007), cisplatin followed by DOC (Shamseddine et al. 2006) and CAP followed by DOC (Ghosn et al. 2008). For all phase II combination studies, the overall tumour response rates ranged from 33-75%, median overall survival from 13-35.8 months, median response duration from 2.6-17.5 months, median time to progression (reported in two studies) from 6.6-8.6 months and median progression-free survival (reported in two studies) from 9.6-9.9 months. The most commonly reported adverse events attributed to VIN were neutropenia, nausea and vomiting and alopecia.

Taxanes: There was good quality evidence on the use of taxanes as first- or second-line monotherapy or in combination, comprising a high quality Cancer Care Ontario guideline (Verma et al. 2003), two good systematic reviews (Ghersis et al. 2005 and Bria et al. 2005) and four RCTs (Lin et al. 2007; Cassier et al. 2008; Bontenbal et al. 2005 and Jones et al. 2005). The total patient number exceeded 15,000. Anthracycline naïve women did not derive any benefit from paclitaxel (PAC) as first line monotherapy compared with controls. A large systematic review (Verma et al. 2003) found that for anthracycline naïve patients, when taxanes were added to anthracycline based regimes, there were no significant differences in time to progression (TTP) or overall survival (OS) but tumour response was significantly improved. However, PAC and doxorubicin (DOX) combined therapy resulted in superior

median OS and TTP compared with 5'-FU, DOX and cyclophosphamide (FAC) combined. There was no evidence to suggest a significant difference in quality of life between DOC and PAC when either was combined with anthracycline as first-line therapy. One moderate RCT (Bontenbal et al. 2005) demonstrated that DOX and DOC combined therapy in first line treatment of advanced disease resulted in superior tumour response and clinical benefit, when compared with FAC. Time to event analyses also showed significant reductions in the risk of death and time to progression with AT therapy compared to FAC but there were more reports of febrile neutropenia with FAC. Meta-analysis demonstrated significant improvements in TTP, tumour response and time to treatment failure in favour of taxane containing regimes compared with non-taxane containing regimes and a borderline advantage in OS. However, statistical significance for OS and TTP was lost when only first-line therapy with taxanes was considered. Taxanes and taxane-containing regimes were reported to have a higher incidence of neurotoxicity and leukopenia but fewer cases of nausea and vomiting than controls.

PAC monotherapy was preferable to mitomycin in terms of TTP but not other outcomes. DOC monotherapy correlated with improved OS (compared with combined mitomycin and vinblastine) and improved TTP and tumour response compared with several other multi-agent therapies. Good RCT data (Jones et al. 2005) demonstrated a significant advantage in OS, TTP and response duration for patients on DOC versus PAC monotherapy although the tumour responses were similar. Another RCT (Cassier et al. 2008) found no significant differences in efficacy or survival outcomes between PAC and DOC as first-line therapy combined with DOX then given as monotherapy.

- Gemcitabine in combination with paclitaxel, within its licensed indication, is recommended as an option for the treatment of metastatic breast cancer only when docetaxel monotherapy or docetaxel plus capecitabine are also considered appropriate.
 - Qualifying statement: This recommendation is from 'Gemcitabine for the treatment of metastatic breast cancer', NICE technology appraisal guidance 116 (2007). It was formulated by the technology appraisal and not by the guideline developers. It has been incorporated into this guideline in line with NICE procedures for developing clinical guidelines, and the evidence to support the recommendation can be found at www.nice.org.uk/TA116.

Surveillance decision

The section on chemotherapy should list a cross-referral to NICE technology appraisal TA423 Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after 2 or more chemotherapy regimens (2016) [12].

- Eribulin is recommended as an option for treating locally advanced or metastatic breast cancer in adults, only when:
 - it has progressed after at least 2 chemotherapy regimens (which may include an anthracycline or a taxane, and capecitabine)
 - the company provides eribulin with the discount agreed in the patient access scheme.

TA515 Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after 1 chemotherapy regimen (2018) [11].

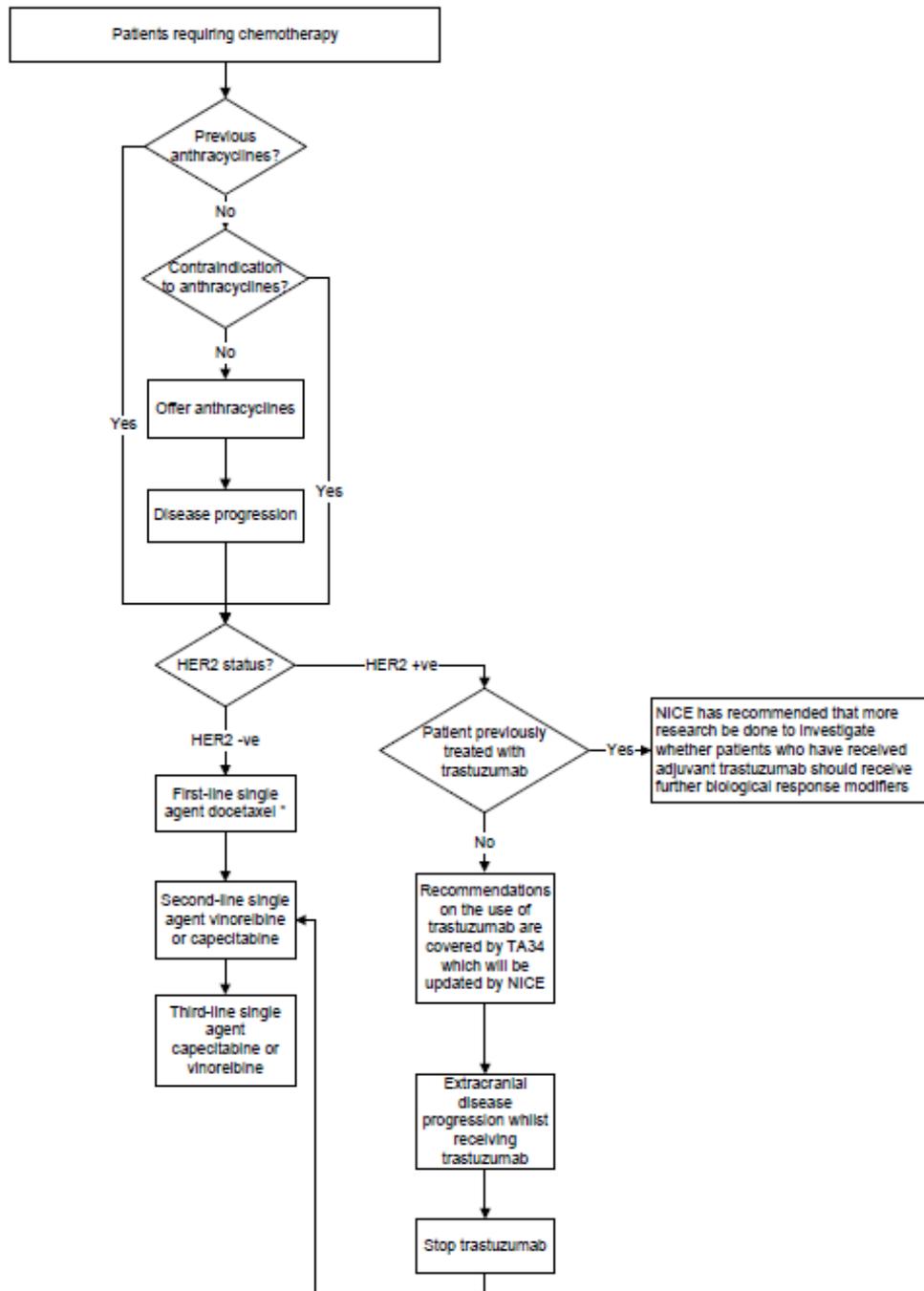
- Eribulin is not recommended for treating locally advanced or metastatic breast cancer in adults who have had only 1 chemotherapy regimen.

Biological therapy

TA421 Everolimus with exemestane for treating advanced breast cancer after endocrine therapy (2016) [13].

- Everolimus, in combination with exemestane, is recommended within its marketing authorisation, as an option for treating advanced human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in postmenopausal women without symptomatic visceral disease that has recurred or progressed after a non-steroidal aromatase inhibitor. Everolimus is recommended only if the company provides it with the discount agreed in the patient access scheme.

Chemotherapy and biological therapy



* Consider combination therapy for patients for whom a greater probability of response is important and who understand and are likely to tolerate the additional toxicity.

Figure 1: Therapiealgorithmus

References:

- Ardavanis A, Kountourakis P, Maliou S, Vassilakopoulou M, Basioukas S, et al. (2007) Gemcitabine and oral vinorelbine as salvage treatment in patients with advanced anthracycline- and taxane-pretreated breast cancer. *Anticancer Res* 27: 2989–2992.
- Baker LH, Vaughn CB and Al SM (1974) Evaluation of combination vs. sequential cytotoxic chemotherapy in the treatment of advanced breast cancer. *Cancer (Philad)* 33(2): 513–518.
- Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, Pluschnig U, Bachleitner-Hoffmann T, et al. (2007) Results from an observational trial with oral vinorelbine and trastuzumab in advanced breast cancer. *Breast Cancer Research & Treatment* 102: 375–381.
- Bonnetterre J, Roché H, Monnier A, Guastalla JP, Namer M, Fargeot P et al. (2002) Docetaxel vs 5-fluorouracil plus vinorelbine in metastatic breast cancer after anthracycline therapy failure. *Brit J Cancer*.87: 1210–1215.
- Bontenbal M, Creemers GJ, Braun HJ, de Boer AC, Janssen JT, et al. (2005) Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch community setting trial for the clinical trial group of the Comprehensive Cancer Centre. *J Clin Oncol* 23: 7081–7088.
- Bria E, Giannarelli D, Felici A, Peters WP, Nistico C, et al. (2005) Taxanes with anthracyclines as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 103(4): 672–679.
- Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, Lambert-Falls R, Havlin K, et al. (2003) Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 21: 2889–2895.
- Carrick S, Parker S, Wilcken N, Ghersi D, Marzo M et al. (2005) Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*. 2005 Issue 2. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd.
- Cassier PA, Chabaud S, Trillet-Lenoir V, Peaud PY, Tigaud JD, et al. (2008) A phase-III trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of the ERASME 3 study. *Breast Cancer Res Treat* 109: 343–350.
- Catania C, Medici M, Magni E, Munzone E, Cardinale D, et al. (2007b) Optimizing clinical care of patients with metastatic breast cancer: a new oral vinorelbine plus trastuzumab combination. *Ann Oncol* 18: 1969–1975.
- Chan A, Martin M, Untch M, Gil MG, Guillem-Porta V, et al. (2006) Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. *Brit J Cancer* 95: 788–793.
- Chlebowski RT, Irwin LE, Pugh RP, Sadoff L, Hestorff R, et al. (1979) Survival of patients with metastatic breast cancer treated with either combination or sequential chemotherapy. *Cancer Res* 39(11): 4503–4506.
- Chlebowski RT, Smalley RV, Weiner JM, Irwin LE, Bartolucci AA et al. (1989) Combination versus sequential single agent chemotherapy in advanced breast cancer: associations with metastatic sites and long-term survival. *The Western Cancer Study Group and The Southeastern Cancer Study Group. Br J Cancer* 59(2): 227–230.
- Colomer R, Llombart-Cussac A, Tusquets I, Rifa J, Mayordomo JI, et al. (2006) Biweekly gemcitabine plus vinorelbine in first-line metastatic breast cancer: efficacy and correlation with HER2 extracellular domain. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies & of the National Cancer Institute of Mexico* 8: 896–902
- Creech RH, Catalano RB, Harris DT, Engstrom PF and Grotzinger PJ (1979) Low dose chemotherapy of metastatic breast cancer with cyclophosphamide., adriamycin., methotrexate., 5-fluorouracil (CAMF) versus sequential cyclophosphamide., methotrexate., 5-fluorouracil (CMF) and adriamycin. *Cancer* 43(1): 51–59.
- Davis AJ (2007) Multicenter phase II study of combination chemotherapy with capecitabine and intravenous vinorelbine in patients with pretreated metastatic breast cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 3: 37–43.
- De Maio ME, Pacilio C, Gravina A, Morabito A, Di Rella F, et al. (2007) Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial. *BMC Cancer* 7: 50.

- Ejlertsen B, Mouridsen HT, Langkjer ST, Andersen J, Sjöström J, et al. (2004). Phase III study of intravenous vinorelbine in combination with epirubicin versus epirubicin alone in patients with advanced breast cancer: a Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403). *J Clin Oncol* (12): 2313–2320
- Gherzi D, Wilcken N, Simes J and Donoghue E (2005) Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 2*. Chichester (UK): John Wiley & Sons Ltd.
- Ghosn M, Kattan J, Farhat F, Younes F and Gasmi J (2006) Phase II trial of capecitabine and vinorelbine as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer patients. *Anticancer Res* 26: 2451–2456.
- Ghosn M, Kattan J, Farhat F, Younes F, Nasr F, et al. (2008) Sequential vinorelbine-capecitabine followed by docetaxel in advanced breast cancer: long-term results of a pilot phase II trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 62: 11–18.
- Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F, Irwin DH, Speyer J, et al. (2002) Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2(+) metastatic breast cancer. *The Oncologist* 7: 410–417.
- Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, et al. (2005) Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 23(24): 5542–5551.
- Leonard R, O'Shaughnessy J, Vukelja S, Gorbounova V, Chan-Navarro CA, et al. (2006) Detailed analysis of a randomized phase III trial: can the tolerability of capecitabine plus docetaxel be improved without compromising its survival advantage? *Ann Oncol* 17(9): 1379–1385.
- Lin YC, Chang HK, Chen JS, Wang HM, Yang TS et al. (2007) A phase II randomized study of two taxanes and cisplatin for metastatic breast cancer after anthracycline: a final analysis. *Jpn J Oncol* 37(1): 23–29.
- Martín M, Ruiz A, Muñoz M, Balil A, García-Mata J, et al. (2007) Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 8(3): 219–225.
- Mayordomo JI, Milla A, Morales S, Yubero A, Lorenzo A, et al. (2004) Biweekly docetaxel and vinorelbine as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 5: 131–135.
- Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Cervantes G, Mauriac L, et al. (2004) Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone: analysis of therapy in a randomized phase III trial. *Clin Breast Cancer* 5(4): 273–278.
- Onyenadum A, Gogas H, Markopoulos C, Bafaloukos D, Aravantinos G, et al. (2007) Mitozantrone plus vinorelbine in pretreated patients with metastatic breast cancer. *J Chemother* 19: 582–589.
- O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, et al. (2002) Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 20(12): 2812–2823.
- Pacilio C, Morabito A, Nuzzo F, Gravina A, Labonia V, et al. (2006). Is epirubicin effective in first-line chemotherapy of metastatic breast cancer (MBC) after an epirubicin-containing adjuvant treatment? A single centre phase III trial. *Br J Cancer* 94: 1233–1236.
- Pajk B, Cufer T, Canney P, Ellis P, Cameron D, et al. (2008) Anti-tumor activity of capecitabine and vinorelbine in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: findings from the EORTC 10001 randomized phase II trial. *Breast* 17: 180–185.
- Shamseddine AI, Otrrock ZK, Khalifeh MJ, Yassine HR, Charafeddine M, et al. (2006) A clinical phase II study of a non-anthracycline sequential combination of cisplatin-vinorelbine followed by docetaxel as first-line treatment in metastatic breast cancer. *Oncology* 70: 330–338.
- Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, et al. (2003) Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 21(4): 588–592.
- Smalley RV, Murphy S, Huguley CM Jr and Bartolucci AA (1976) Combination versus sequential five-drug chemotherapy in metastatic carcinoma of the breast. *Cancer Res* 36 (11 Pt 1): 3911–3916.
- Stuart NSA (2008) Vinorelbine and infusional 5-fluorouracil in anthracycline and taxane pre-treated metastatic breast cancer. *Clin Oncol* 20: 152–156.

Takeda AL, Jones J, Loveman E, Tan SC and Clegg AJ (2007) The clinical effectiveness and cost-effectiveness of gemcitabine for metastatic breast cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 11 (19): iii-ixi.

Udom DI, Vigushin DM, Linardou H, Graham H, Palmieri C et al. (2000) Two weekly vinorelbine: administration in patients who have received at least two prior chemotherapy regimes for advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 36: 177–182.

Verma S, Trudeau M, Pritchard K, Oliver T, Robinson P et al. (2003). Role of taxanes in the management of metastatic breast cancer. *Curr Oncol* 10(2): 68–83.

Zelek L, Barthier S, Riofrio M, Fizazi K, Rixe O, et al. (2001) Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. [see comment]. *Cancer* 92: 2267–2272.

Partridge et al., 2014 [14].

American Society of Clinical Oncology Clinical (ASCO)

Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To identify optimal chemo- and targeted therapy for women with human epidermal growth factor 2 (HER2)-negative (or unknown) advanced breast cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Target Population: Women with advanced breast cancer (locally advanced/ non-resectable or metastatic disease treated with non-curative intent). HER2-negative status is not an eligibility criterion for the systematic review, and for many patients in the trials reviewed, HER2 status was not given.
- An Expert Panel was convened to develop clinical practice guideline recommendations based on a systematic review of the medical literature.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (Ovid):2009 through to May 2013 for first-line trials; 1993 through to May 2013 for second-line trials. The Cochrane Library: 2009 through to current. Grey Literature: annual meeting proceedings of ASCO (2012, 2013), San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) (2011, 2012)

LoE/GoR

- Study quality was formally assessed for the studies identified. For the ASCO quality assessment, design aspects related to the individual study quality were assessed by one reviewer and included factors such as blinding, allocation concealment, placebo control, intention to treat, funding sources, etc. The risk of bias is assessed as “low,” “intermediate,” or “high” for the identified evidence.



Guide for Rating of Potential for Bias

Rating of Potential for Bias	Definitions for Rating Potential for Risk of Bias in Randomized Controlled Trials
Low risk	No major features in the study that risk biased results and none of the limitations are thought to decrease the validity of the conclusions. The study avoids problems such as failure to apply true randomization, selection of a population unrepresentative of the target patients, high dropout rates, and no intention-to-treat analysis; and key study features are described clearly (including the population, setting, interventions, comparison groups, measurement of outcomes, and reasons for dropouts).
Intermediate	The study is susceptible to some bias, but flaws are not sufficient to invalidate the results. Enough of the items introduce some uncertainty about the validity of the conclusions. The study does not meet all the criteria required for a rating of good quality, but no flaw is likely to cause major bias. The study may be missing information, making it difficult to assess limitations and potential problems.
High risk	There are significant flaws that imply biases of various types that may invalidate the results. Several of the items introduce serious uncertainty about the validity of the conclusions. The study has serious errors in design, analysis, or reporting; large amounts of missing information; or discrepancies in reporting.

Guide for Types of Recommendations

Type of Recommendation	Definition
Evidence based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.
Informal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak").
No recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Guide for Strength of Recommendations

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Guide for Rating Strength of Evidence

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits v harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

Author's disclosure of potential conflict of interest available

Recommendations

- Endocrine therapy, rather than chemotherapy, should be offered as the standard first-line treatment for patients with hormone receptor–positive advanced/metastatic breast cancer, except for immediately life threatening disease or if there is concern regarding endocrine resistance.
 - A. The main benefit is less toxicity and better quality of life for the patient associated with endocrine therapy compared with chemotherapy (potential benefit: high). The harm is that metastatic disease could progress rapidly and prove fatal if there is no response, but the risk of this is low (potential harm: low).
 - B. The quality of the evidence is intermediate, and is based on the NCCC systematic review.
 - C. The strength of this recommendation is strong and is supported by the evidence and expert consensus.

Qualifying statement: It should be noted that the basis for this recommendation is the relative likelihood of response to chemotherapy versus endocrine therapy and not the rapidity of response, for which there are no good data.

Clinical Evidence: *The prior systematic review³ addressed the role of endocrine therapy compared with CT as first-line treatment for advanced hormone receptor–positive breast cancer. One high-quality systematic review⁴ was used to form recommendations, which entailed an analysis of 10 randomized controlled trials (RCTs) comparing CT with endocrine treatments. In that review, no difference was found in OS, and no data were available on QoL or AEs, but the authors report that CT was associated with higher levels of toxicity, especially nausea, vomiting, and alopecia. They recommended endocrine therapy first unless disease was rapidly progressing, in which case CT was appropriate, as a fast response was medically necessary.*

- Sequential single-agent chemotherapy rather than combination therapy should be offered, although combination regimens may be considered for immediately life-threatening disease for which time may allow only one potential chance for therapy.
 - A. The benefit is less toxicity and better quality of life (potential benefit: high). The potential harm is for rapidly progressing, life-threatening disease to escape control if response to a single agent isn't achieved (potential harm: high). The main benefit is

there is less toxicity and better quality of life for the patient associated with sequential single agent chemotherapy compared with combination chemotherapy (potential benefit: high). The harm is that metastatic disease could progress rapidly if there is no response, but the risk of this is low (potential harm: low).

- B. The evidence quality is high, and includes a large RCT.
- C. The strength of this recommendation is strong.

Clinical Evidence from RCTs: An RCT comparing first-line sequential single-agent versus combination treatment reported by Sledge et al,⁵ included a total of 731 patients randomly assigned to one of three arms: doxorubicin and paclitaxel together, doxorubicin until progression then paclitaxel, or paclitaxel until disease progression then doxorubicin. Tumor response rate and time to treatment failure (TTF) were significantly lower in either of the two sequential arms when compared with the combined therapy, but they did not differ from each other. There were, however, no significant differences between the duration of OS between arms, and the combination arm was associated with more severe adverse effects.

The NCCC review³ also reported that combination regimens were associated with a survival benefit compared with single-agent regimens in the first-line setting, but noted that these conclusions were limited by lack of control for subsequent treatments and lack of QoL data. There is evidence from a pivotal trial reported by O'Shaughnessy et al,⁶ as well as the two follow-up articles reported by Leonard et al⁷ and Miles et al⁸ that single-agent sequential therapy is likely no different from combination regimens, although combination regimens are associated with greater, and more severe, AEs.

Clinical Evidence from SR: Combination therapy has demonstrated increases in treatment response rates,^{15,16} but not in OS, compared with single agent regimens.

- With regard to targeted agents, the role of bevacizumab is controversial, and this therapy should be considered (where available) with single-agent chemotherapy only when there is immediately life-threatening disease or severe symptoms, in view of improved response rates (similar to Recommendation 2 regarding the use of combination chemotherapy). It is recognized that there is not currently an approved indication for bevacizumab in the United States because the weight of evidence shows no significant survival benefit. Other targeted agents should not be used either in addition to, or as a replacement for, chemotherapy in this setting outside of a trial
 - A. The benefit is improved disease control (potential benefit: moderate). The potential harms are unique toxicity, increased costs, and barriers to access (potential harm: high)
 - B. The quality of the evidence is high and is supported by multiple trials.
 - C. The strength of the recommendation is moderate and is based on both evidence and expert consensus.

Qualifying statement: Bevacizumab added to single-agent chemotherapy improves response and progression-free survival but not overall survival

Clinical Evidence from SR: The addition of bevacizumab to CT has demonstrated improvements in objective response rate (ORR) and PFS^{17,26,28} but not in duration of response^{17,26,28} or OS. One study reported no differences in AEs associated with the addition of bevacizumab,²⁶ whereas another reported increased rates of hypertension.¹⁷

- No single agent has demonstrated superiority in the treatment of patients with advanced breast cancer, and there are several active agents appropriate for first-line chemotherapy.

The evidence for efficacy is strongest for taxanes and anthracyclines. Other options include capecitabine, gemcitabine, platinum-based compounds, vinorelbine, and ixabepilone. Treatment selection should be based on previous therapy, differential toxicity, comorbid conditions, and patient preferences. Specifically, drugs for which clinical resistance has already been shown should not be reused

- A. The benefit is a patient-tailored approach with potential improvements in disease control and quality of life (potential benefit: high). The harm is the potential use of a less active agent (potential harm: low)
- B. The evidence quality supporting the activity of a number of single agents is high, but there is insufficient evidence to support superiority of any single agent.
- C. The strength of the recommendation is strong and is based on the available evidence and expert consensus

Clinical Evidence from SR: Anthracyclines plus taxanes are no more effective than anthracyclines plus cyclophosphamides for any outcomes.²⁹ Capecitabine has demonstrated superior median survival compared with cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil(CMF), with an acceptable toxicity profile,²⁵ and further benefits have been found when combining capecitabine with bevacizumab.¹⁹ Taxane combination regimens were superior to taxane monotherapy for TTP,¹³ PFS,³⁰ and partial response³⁰ rates but not for OS. Furthermore, taxane monotherapy was associated with significantly fewer AEs, especially grade 3 and higher stomatitis and diarrhea.^{13,27,30}

- Chemotherapy regimens should not be specifically tailored to different breast cancer subtypes (eg, triple negative, lobular) at the present time due to the absence of evidence proving differential efficacies. In addition, in vitro chemoresistance assays should not be used to select treatment
 - A. The benefits are not omitting potentially efficacious treatment and cost-saving on in vitro assays (potential benefit: high)
 - B. Current evidence shows no convincing basis for either of these approaches
 - C. The strength of this recommendation is moderate, and is supported by expert consensus

Qualifying statement: This recommendation will need to be modified if ongoing or future research addressing this important issue suggests benefits of tailoring

- Palliative care should be offered throughout the continuum of care. As there are diminishing returns with later lines of chemotherapy, clinicians should also offer best supportive care without further chemotherapy as an option.
 - A. The benefits include a patient-centered approach emphasizing quality of life (potential benefit: high). The main harm is fear of abandonment and giving up hope, which can be addressed by effective communication and appropriate end-of-life planning (potential harm: moderate).
 - B. The quality of the evidence is intermediate and is supported by several RCTs in patients with advanced cancer.
 - C. The strength of the recommendation is strong and is supported by evidence, expert consensus, and another independent expert consensus.⁹

Qualifying statement: Evidence suggests that response to second and subsequent lines of chemotherapy is strongly influenced by response to earlier treatment; patients whose

disease has failed to respond to up to two initial lines of treatment are less likely to respond to a third or subsequent line.¹⁰

Literatur:

- ³ National Collaborating Centre for Cancer (UK): Advanced breast cancer: Diagnosis and treatment. Cardiff, United Kingdom, National Collaborating Centre for Cancer (UK), 2009, pp 90-332
- ⁴ Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D: Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2, 2003
- ⁵ Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al: Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as frontline chemotherapy for metastatic breast cancer: An intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 21:588-592, 2003
- ⁶ O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al: Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol* 20:2812-2823, 2002
- ⁷ Leonard R, O'Shaughnessy J, Vukelja S, et al: Detailed analysis of a randomized phase III trial: Can the tolerability of capecitabine plus docetaxel be improved without compromising its survival advantage? *Ann Oncol* 17:1379-1385, 2006
- ⁸ Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, et al: Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone: Analysis of therapy in a randomized phase III trial. *Clin Breast Cancer* 5:273-278, 2004
- ⁹ Smith et al: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: The integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 30:880-887, 2012
- ¹⁰ Banerji et al: Factors determining outcome after third line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Breast* 16: 359-366, 2007
- ¹³ Belfiglio M, Fanizza C, Tinari N, et al: Meta-analysis of phase III trials of docetaxel alone or in combination with chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 138:221-229, 2012
- ¹⁵ Butters DJ, Ghersi D, Wilcken N, et al: Addition of drug/s to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD003368, 2010
- ¹⁶ Carrick S, Parker S, Thornton CE, et al: Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD000372, 2009
- ¹⁷ Cuppone F, Bria E, Vaccaro V, et al: Magnitude of risks and benefits of the addition of bevacizumab to chemotherapy for advanced breast cancer patients: Meta-regression analysis of randomized trials. *J Exp Clin Cancer Res* 30:54, 2011
- ¹⁹ Jassem J, Carroll C, Ward SE, et al: The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: A systematic review. *Eur J Cancer* 45:2749-2758, 2009
- ²⁵ O'Shaughnessy JA, Kaufmann M, Siedentopf F, et al: Capecitabine monotherapy: Review of studies in first-line HER-2-negative metastatic breast cancer. *Oncologist* 17:476-484, 2012
- ²⁶ Petrelli F, Barni S: Bevacizumab in advanced breast cancer: An opportunity as second-line therapy? *Med Oncol* 29:1-4, 2012
- ²⁷ Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, et al: Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 26:1980-1986, 2008
- ²⁸ Valachis A, Polyzos NP, Patsopoulos NA, et al: Bevacizumab in metastatic breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 122:1-7, 2010
- ²⁹ Vriens B, Lobbezoo D, Voogd A, et al: P5-18-06: Taxanes and cyclophosphamide are equally effective in breast cancer: A meta-analysis of ten phase III trials in early and advanced disease. *Cancer Res* 71, 2012 (suppl 3; abstr P5-18-06)
- ³⁰ Xu HB, Xu Q, Li L: A literature-based meta-analysis taxane-based doublet versus single-agent taxane chemotherapy in patients with advanced breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 137:1005-1013, 2011

Hinweis FBMed:

- Keine direkte Verknüpfung der Empfehlungen mit der Literatur. Aus der Literaturübersicht wurde die Beschreibung der relevanten systematischen Reviews zu den jeweiligen Empfehlungen extrahiert und unter der Überschrift „Clinical Evidence“ hinzugefügt.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2018) am 30.11.2018

#	Suchfrage
1	[mh "Breast Neoplasms"]
2	(breast or mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer* or tum*r* or carcinoma* or neoplas* or adenocarcinoma* or sarcoma* or lesions*):ti,ab,kw
4	(advanced or metastat* or metastas* or recurren* or relaps* or progression*):ti,ab,kw
5	#1 or (#2 and #3)
6	#4 and #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Nov 2013 to Nov 2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 30.11.2018

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/TH
2	((breast[ti] OR mamma*[ti]) AND (neoplasm metastasis/TH OR neoplasm recurrence, local/TH)
3	(#1) OR #2
4	(breast[ti] OR mamma*[ti])
5	(#4) AND (((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR malignan*[tiab])
6	(#5) AND (((((((advanced[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab] OR relaps*[tiab] OR progression*[tiab] OR progressive*[tiab] OR disseminat*[tiab])
7	(#6) AND (((((((((((treatment*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab] OR chemotherap*[tiab])
8	#3 OR #7
9	(#8) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))
10	((#9) AND ("2013/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 30.11.2018

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	cancer*[ti] OR tumour*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR carcinom*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignan*[ti]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
7	((#6) AND ("2013/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Beith J, Burslem K, Bell R, Woodward N, McCarthy N, De Boer R, et al.** Hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer: A systematic review of the current treatment landscape. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016;12(Suppl 1):3-18.
2. **Fang Y, Qu X, Cheng B, Chen Y, Wang Z, Chen F, et al.** The efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy in treatment of HER2-negative metastatic breast cancer: a meta-analysis based on published phase III trials. *Tumour Biol* 2015;36(3):1933-1941.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau; vom 20. Mai 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 06.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach § 137f Abs. 2 SGB V: in der Fassung vom 16. Februar 2012; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 18. Juli 2012 B3); in Kraft getreten am 19. Juli 2012; zuletzt geändert am 21. Juli 2016; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 14. Oktober 2016 B3); in Kraft getreten am 1. Januar 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 06.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1274/DMP-RL_2016-07-21_iK-2017-01-01.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung): in der Fassung vom 21. März 2006; veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466); in Kraft getreten am 01. April 2006; zuletzt geändert am 15. Juni 2017; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 28.08.2017 B2); in Kraft getreten am 29. August 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 06.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1443/KHMe-RL_2017-06-15_iK-2017-08-29.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. Januar 2015 - Eribulin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 11.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-311/2018-03-16_Geltende-Fassung_Ribociclib_D-307.pdf.
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.1 [online]. AWMF-Register-Nr. 032-045OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2017. [Zugriff: 06.12.2018]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2017-12.pdf.
8. **Li C, Xiang A, Chen X, Yin K, Lu J, Yin W.** Optimizing the treatment of bevacizumab as first-line therapy for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced breast cancer: an updated meta-analysis of published randomized trials. *Onco Targets Ther* 2017;10:3155-3168.
9. **Liu X, Liu X, Qiao T, Chen W, Yuan S.** Efficacy and safety of adding an agent to bevacizumab/taxane regimens for the first-line treatment of Her2-negative patients with locally

- recurrent or metastatic breast cancer: results from seven randomized controlled trials. *Onco Targets Ther* 2016;9:3771-3781.
10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 08.2017. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff: 06.12.2018]. (NICE Clinical guideline; Band 81). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/full-guideline-pdf-242246993>.
 11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after 1 chemotherapy regimen [online]. London (GBR): 2018. [Zugriff: 06.12.2018]. (NICE technology appraisal guidance; Band 515). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta515>.
 12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after 2 or more chemotherapy regimens [online]. London (GBR): 2016. [Zugriff: 06.12.2018]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 423). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta423/resources/eribulin-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-after-2-or-more-chemotherapy-regimens-pdf-82604662012357>.
 13. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Everolimus with exemestane for treating advanced breast cancer after endocrine therapy [online]. 12.2016. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 06.12.2018]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 421). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA421>.
 14. **Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al.** Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(29):3307-3329.
 15. **Puglisi F, Rea D, Kroes MA, Pronzato P.** Second-line single-agent chemotherapy in human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2016;43:36-49.
 16. **Shin S, Noh Y.** Increased risk of adverse drug events secondary to bevacizumab treatment in patients with advanced or metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Clin Risk Manag* 2018;14:833-847.
 17. **Wildiers H, Stordeur S, Vlayen J, Scholten R, Wetering F, Bourgain C, et al.** Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up; 3rd Ed. [online]. Brüssel (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2013. [Zugriff: 06.12.2018]. (KCE Report; Band 143). URL: http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_143_Breast_cancer_0.pdf.
 18. **Xu L, Wu X, Hu C, Zhang Z, Zhang L, Liang S, et al.** A meta-analysis of combination therapy versus single-agent therapy in anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: results from nine randomized Phase III trials. *Onco Targets Ther* 2016;9:4061-4074.
 19. **Zhang XH, Hao S, Gao B, Tian WG, Jiang Y, Zhang S, et al.** A network meta-analysis for toxicity of eight chemotherapy regimens in the treatment of metastatic/advanced breast cancer. *Oncotarget* 2016;7(51):84533-84543.
 20. **Zheng R, Han S, Duan C, Chen K, You Z, Jia J, et al.** Role of taxane and anthracycline combination regimens in the management of advanced breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(17):e803.