

## **Talazoparib**

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

gültig bis: unbefristet

### **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:<sup>1</sup>**

---

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

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

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/ Verzerrungs- potential	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  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>	
<b>Mortalität</b>					
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] <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) <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>b</sup></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
<b>Symptomatik</b>					
<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung <sup>c</sup></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) <sup>a</sup>
<i>EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung<sup>c</sup></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) <sup>a</sup>
<i>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung<sup>d</sup></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) <sup>a</sup>
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
<b>EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung<sup>d</sup></b>					
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) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)</b>					
	265	0,2 [0,1; 0,3] 261 (98,5)	114	0,1 [0,1; 0,2] 111 (97,4)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	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) <sup>a</sup>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>					
	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
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	265	n. e.  21 (7,9)	114	n. e.  10 (8,8)	0,59 [0,27; 1,27]; 0,169
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
myelodysplastisches Syndrom <sup>e</sup> (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	265	0 (0)	114	0 (0)	n. b.
akute myeloische Leukämie <sup>f</sup> (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	265	0 (0)	114	0 (0)	n. b.
Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs) <sup>g</sup>	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) <sup>a</sup>
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  $\geq 3$ ) 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  $\geq 3$ ).

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  $\geq 3$ ).

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](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 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

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 €
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 €