Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Talazoparib (Talzenna[®])

PFIZER PHARMA GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 1

**Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier**

Stand: 27.05.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	31
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	35
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	40

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mITT-Population, 2. Datenschnitt: 30.09.2019)	17
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	35
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-13: Dosisanpassungen bei Toxizitäten.....	40
Tabelle 1-14: Dosisanpassungen und Dosismanagement	41

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphat
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
AML	akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
<i>BRCA</i>	BReastCAncer
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CrCl	Kreatinin-Clearance
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d. h.	das heißt
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EEIG	Europäische wirtschaftliche Interessenvereinigung (European Economic Interest Grouping)
EMA	Europäische Arzneimittel-Kommission
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
e. V.	eingetragener Verein
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
<i>gBRCA</i> Mutation	<i>BRCA</i> Mutation in der Keimbahn
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
H ₂ RA	Histaminrezeptor-2-Antagonisten
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2
HR	Hazard Ratio

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
HR-positiv	Hormonrezeptor-positiv
inkl.	inklusive
ITT	Intention to treat
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MDS	myelodysplastisches Syndrom
µl	Mikroliter
mg	Milligramm
min	Minute
mITT	modifizierte ITT-Population
ml	Milliliter
n	Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis
N	Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer in der Analyse
NA	nicht anwendbar
OS	Gesamtüberleben
PARP	Poly(ADP-Ribose)-Polymerase
PCT	Physician`s Choice Treatment (patientenindividuell vom Arzt gewählte protokollspezifizierte Vergleichstherapie)
PEG	polyethylenglykolisiert
PFS	Progressionsfreies Überleben
P-gp	P-Glykoprotein
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Terms
QLQ-BR23	Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire Breast 23)
QLQ-C30	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-Core 30)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardized MedDRA Query)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
TNBC	Triplenegativer Brustkrebs (Triple Negative Breast Cancer, HER2-, ER-, PgR-negativ)
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UICC	Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer
ULN	obere Normgrenze
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Linkstr. 10 10785 Berlin
EEIG: Europäische wirtschaftliche Interessenvereinigung (European Economic Interest Grouping); GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung	

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Europe MA EEIG	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Boulevard de la Plaine 17 1050 Brüssel, Belgien	Linkstr. 10, 10785 Berlin
EEIG: Europäische wirtschaftliche Interessenvereinigung (European Economic Interest Grouping); GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung		

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Talazoparib
Handelsname:	Talzenna®
ATC-Code:	L01XX60
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Talazoparib ist ein hoch potenter small molecule Inhibitor der PARP-Enzyme PARP1 und PARP2 zur zielgerichteten Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen HER2-negativen Mammakarzinom und Keimbahnmutationen in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2*. Für eine *BRCA* Mutation in der Keimbahn wird im Folgenden die Bezeichnung *gBRCA* Mutation verwendet.

PARP-Enzyme sind Schlüsselkomponenten des zellulären DNA-Reparatursystems und maßgeblich in die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen involviert. Ist die DNA-Einzelstrangreparatur über die PARP-Enzyme jedoch beeinträchtigt, können daraus DNA-Doppelstrangbrüche resultieren. In gesunden Zellen kann die Reparatur solcher Doppelstrangbrüche der DNA über die homologe Rekombination erfolgen. Die homologe Rekombination ist ein umfangreicher Prozess, der eine Vielzahl von Proteinen, darunter *BRCA1* und *BRCA2*, einschließt. Eine pathogene Mutation in den *BRCA1* oder *BRCA2* Genen führt zu der Expression eines funktionsverminderten *BRCA* Proteins. Eine *gBRCA1/2* Mutation ist bei ca. 25% der Patientinnen mit familiär bedingtem Mammakarzinom nachweisbar.

Normale Zellen von Trägerinnen einer *gBRCA1* bzw. *gBRCA2* Mutation verfügen noch über ein funktionierendes Allel des *BRCA1/2* Gens (*BRCA1/2^{+/-}*) und sind somit über das voll funktionsfähige *BRCA* Protein zur Reparatur von Doppelstrangbrüchen in der Lage. In Karzinomzellen der Patienten mit pathogener *gBRCA1/2* Mutation sind allerdings typischerweise beide *BRCA1/2* Allele von einer pathogenen Mutation betroffen (*BRCA1/2^{-/-}*) und die Reparatur von Doppelstrangbrüchen ist nicht mehr möglich. Die PARP Inhibition führt so spezifisch in den *BRCA1/2* defizienten Karzinomzellen der Patienten mit *gBRCA1/2* Mutation zum Zelltod infolge einer Ansammlung von irreparablen Schäden an der DNA.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dieses Prinzip wird als synthetische Letalität bezeichnet, mithilfe der PARP-Inhibitoren kann dieses nun erstmals therapeutisch nutzbar gemacht werden

Die zielgerichtete Behandlung mit PARP-Inhibitoren bildet eine neue, effektive und lebensqualitätserhaltende Therapieoption für Brustkrebspatienten mit hereditärer *gBRCA* Mutation. Mit Talazoparib steht neben Olaparib der zweite PARP-Inhibitor zur Behandlung von Patienten mit *gBRCA1/2* Mutation, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen, zur Verfügung.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Talzenna wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit <i>BRCA1/2</i>-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mamma-karzinom 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)^b. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.</p>	<p>20. Juni 2019</p>	<p>A</p>
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Talzenna[®] entnommen werden. <i>BRCA</i>: BReastCAncer; <i>HER2</i>: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; <i>HR</i>-positiv: Hormonrezeptor-positiv; inkl.: inklusive</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-
inkl.: inklusive	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{c,d}	<u>Capecitabin</u> <i>oder</i> <u>Eribulin</u> <i>oder</i> <u>Vinorelbin</u> <i>oder</i> eine Anthrazyklin- <i>oder</i> Taxan-haltige Therapie (Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt.)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. c: 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. d: Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein. <i>BRCA</i>: BReastCAncer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 31. Januar 2019 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2018-B-255) mit dem G-BA statt, in dessen Rahmen eine zVT festgelegt wurde. Diese zVT wurde auf Grundlage einer nachfolgenden Anpassung des Anwendungsgebiets durch die am 26. April 2019 von der EMA veröffentlichten Positive Opinion des CHMP für Talazoparib vom G-BA überprüft. Im Schreiben vom 28. Juni 2019 zur Vorgangsnummer 2018-B-255 wurde durch den G-BA folgende zVT bestimmt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Talazoparib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen (Keimbahn) mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder 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.)“

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Talazoparib erfolgte anhand der nicht verblindeten, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie EMBRACA. Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers werden die Daten der mITT-Population präsentiert. Die mITT schließt aus beiden Behandlungsarmen unabhängig ihrer letztendlichen Randomisierung die Patienten aus, die von ihrem Arzt vor der Randomisierung der in Deutschland nicht zugelassenen Chemotherapie-Option Gemcitabin zugeteilt wurden.

Die Beurteilung fand unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit sowie unter Einbeziehung aller durchgeführten Sensitivitäts- bzw. supportiven Analysen statt. Die in der folgenden Beschreibung betrachteten Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen beziehen sich auf die Population gemäß Zulassung sowie auf den aktuellsten verfügbaren Datenschnitt vom 30.09.2019 (2. Datenschnitt). Einzige Ausnahme bildet der Studienendpunkt PFS, der bereits zum 1. Datenschnitt (15.09.2017) als finale Analyse vorliegt.

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (PFS)
 - Zeit bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Therapie
 - Krankheitsspezifische Symptomatik anhand der hierfür relevanten Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der hierfür relevanten Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Sicherheit
 - Gesamtrate UE (mit und ohne Ausschluss von krankheitsspezifischen Progressionsereignissen)
 - Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad < 3 (mit und ohne Ausschluss von krankheitsspezifischen Progressionsereignissen)
 - Gesamtrate SUE (mit und ohne Ausschluss von krankheitsspezifischen Progressionsereignissen)
 - Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (mit und ohne Ausschluss von krankheitsspezifischen Progressionsereignissen)
 - Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund UE (mit und ohne Ausschluss von krankheitsspezifischen Progressionsereignissen)
 - UE (unabhängig vom Schweregrad) nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT
 - UE von besonderem Interesse (AESI), jeweils als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (CTCAE-Grad ≥ 3 , CTCAE-Grad < 3, schwerwiegend)

sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Talazoparib gegenüber der zVT sind in Tabelle 1-7 dargestellt.

Die Ableitung des Zusatznutzens im Bereich der unerwünschten Ereignisse erfolgte neben den Gesamtraten und den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse auf Basis der Ergebnisse auf SOC-Ebene. Die Ergebnisse für die einzelnen PT, die auch die definierten Inzidenzen überschreiten, werden dargestellt, um aufzuzeigen, auf welche PTs die Ergebnisse in den übergeordneten SOC vor allem zurückzuführen sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mITT-Population, 2. Datenschnitt: 30.09.2019)

Endpunkt	Talazoparib vs. PCT ^a (mITT) HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	0,861 [0,672; 1,103]; 0,2357	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS) (1. Datenschnitt, 15.09.2017)	0,541 [0,406; 0,721]; < 0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Therapie	0,464 [0,362; 0,594]; < 0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
<i>Fatigue</i>		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	0,411 [0,286; 0,591]; < 0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,736 [0,546; 0,992]; 0,0432	
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	0,413 [0,259; 0,658]; 0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,927 [0,664; 1,296]; 0,6586	
<i>Schmerz</i>		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	0,372 [0,243; 0,569]; < 0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,547 [0,398; 0,753]; 0,0002	
<i>Dyspnoe</i>		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	0,539 [0,334; 0,872]; 0,0106	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,985 [0,672; 1,446]; 0,9401	
<i>Schlaflosigkeit</i>		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	0,294 [0,187; 0,462]; < 0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,536 [0,380; 0,758]; 0,0003	
<i>Appetitlosigkeit</i>		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	0,288 [0,185; 0,450]; < 0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Talazoparib vs. PCT^a (mITT) HR [95 %-KI]^b; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,603 [0,435; 0,835]; 0,0021	
<i>Verstopfung</i>		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	0,520 [0,318; 0,849]; 0,0078	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	1,028 [0,704; 1,502]; 0,8841	
<i>Diarrhö</i>		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	0,413 [0,214; 0,796]; 0,0065	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,792 [0,529; 1,185]; 0,2561	
<i>Finanzielle Schwierigkeiten</i>		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	0,384 [0,227; 0,648]; 0,0002	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,654 [0,425; 1,006]; 0,0516	
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)		
<i>Nebenwirkungen der systemischen Therapie</i>		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	0,319 [0,205; 0,496]; < 0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,648 [0,458; 0,915]; 0,0131	
<i>Symptome im Brustbereich</i>		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	0,380 [0,180; 0,801]; 0,0082	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,538 [0,338; 0,856]; 0,0079	
<i>Symptome im Armbereich</i>		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	0,424 [0,261; 0,688]; 0,0004	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,702 [0,496; 0,992]; 0,0441	
<i>Belastung durch Haarausfall</i>		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	0,410 [0,114; 1,482]; 0,1624	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	1,200 [0,417; 3,450]; 0,7346	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Talazoparib vs. PCT ^a (mITT) HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
<i>Globaler Gesundheitsstatus</i>		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	0,397 [0,268; 0,589]; < 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,612 [0,441; 0,850]; 0,0031	
<i>Körperliche Funktion</i>		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	0,340 [0,223; 0,519]; < 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,507 [0,359; 0,715]; <0,0001	
<i>Rollenfunktion</i>		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	0,406 [0,279; 0,591]; < 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,563 [0,412; 0,770]; 0,0003	
<i>Kognitive Funktion</i>		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	0,399 [0,265; 0,601]; < 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,708 [0,511; 0,982]; 0,0378	
<i>Emotionale Funktion</i>		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	0,291 [0,181; 0,467]; < 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,540 [0,378; 0,772]; 0,0006	
<i>Soziale Funktion</i>		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	0,446 [0,299; 0,667]; < 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,602 [0,430; 0,843]; 0,0029	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)		
<i>Körperbild</i>		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	0,360 [0,218; 0,595]; < 0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,555 [0,378; 0,813]; 0,0022	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Talazoparib vs. PCT ^a (mITT) HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Sexuelle Aktivität</i>		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	0,502 [0,263; 0,957]; 0,0329	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,948 [0,632; 1,424]; 0,7986	
<i>Freude an Sex</i>		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	0,571 [0,191; 1,705]; 0,3094	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,947 [0,469; 1,911]; 0,8793	
<i>Zukunftsperspektive</i>		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	0,574 [0,321; 1,028]; 0,0589	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,700 [0,441; 1,111]; 0,1287	
Sicherheit		
UE	0,824 [0,644; 1,053]; 0,1213	Zusatznutzen nicht belegt
UE unter Ausschluss von krankheitsspezifischen Progressionsereignissen	0,824 [0,644; 1,053]; 0,1213	Zusatznutzen nicht belegt
UE mit CTCAE-Grad < 3	0,866 [0,678; 1,106]; 0,2492	Zusatznutzen nicht belegt
UE mit CTCAE-Grad < 3 unter Ausschluss von krankheitsspezifischen Progressionsereignissen	0,866 [0,678; 1,106]; 0,2492	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	0,746 [0,494; 1,126]; 0,1618	Zusatznutzen nicht belegt
SUE unter Ausschluss von krankheitsspezifischen Progressionsereignissen	0,735 [0,483; 1,117]; 0,1481	Zusatznutzen nicht belegt
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	0,729 [0,550; 0,966]; 0,0272	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 unter Ausschluss von krankheitsspezifischen Progressionsereignissen	0,734 [0,553; 0,974]; 0,0315	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Therapieabbruch aufgrund UE	0,586 [0,271; 1,267]; 0,1694	Zusatznutzen nicht belegt
Therapieabbruch aufgrund UE unter Ausschluss von krankheitsspezifischen Progressionsereignissen	0,505 [0,218; 1,172]; 0,1054	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Talazoparib vs. PCT ^a (mITT) HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
<i>UE mit einer Inzidenz von mindestens 10 % und AESI^c</i>			
SOC: Insgesamt	1,394 [1,005; 1,935]; 0,0457	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT	
PT: Anämie ^c	2,722 [1,713; 4,324]; < 0,0001		
PT: Neutropenie ^c	0,692 [0,454; 1,053]; 0,0841		
PT: Thrombozytopenie ^c	3,268 [1,292; 8,268]; 0,0081		
<i>UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit einer Inzidenz von mindestens 5 % in einem Studienarm und AESI^e</i>			
SOC: Insgesamt	1,606 [1,077; 2,395]; 0,0192		
PT: Anämie ^d	7,225 [2,934; 17,789]; < 0,0001		
PT: Neutropenie ^d	0,610 [0,376; 0,990]; 0,0435		
PT: Thrombozytopenie ^d	8,336 [1,121; 61,981]; 0,0132		
<i>SUE mit einer Inzidenz von mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm und AESI^e</i>			
SOC: Insgesamt	1,959 [0,575; 6,675]; 0,2738		
PT: Anämie ^e	NA		
<i>Weitere AESI</i>			
PT: Anämie, SMQ mit CTCAE-Grad < 3	2,482 [1,543; 3,993]; 0,0001		
PT: Thrombozytopenie, SMQ mit CTCAE-Grad < 3	3,815 [1,362; 10,686]; 0,0062		
PT: Thrombozytopenie, SMQ mit SUE	NA		
PT: Neutropenie, SMQ mit CTCAE-Grad < 3	1,038 [0,606; 1,780]; 0,8907		
PT: Neutropenie, SMQ mit SUE	NA		
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>			
SOC: Insgesamt	Talazoparib n/N (%): 5/265 (1,9 %) PCT n/N (%): 1/114 (0,9 %)		
PT: Anämie	Talazoparib n/N (%): 3/265 (1,1 %) PCT n/N (%): 0/114 (0,0 %)		
PT: Neutropenie	Talazoparib n/N (%): 1/265 (0,4 %) PCT n/N (%): 1/114 (0,9 %)		
PT: Thrombozytopenie	Talazoparib n/N (%): 1/265 (0,4 %) PCT n/N (%): 0/114 (0,0 %)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Talazoparib vs. PCT ^a (mITT) HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
<i>UE mit einer Inzidenz von mindestens 10 %</i>		Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Harnwegsinfektion	4,343 [1,024; 18,414]; 0,0298	
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>		
SOC: Insgesamt	Talazoparib n/N (%): 0/265 (0,0 %) PCT n/N (%): 1/114 (0,9 %)	
PT: Atemwegsinfektion	Talazoparib n/N (%): 0/265 (0,0 %) PCT n/N (%): 1/114 (0,9 %)	
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>		Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Insgesamt	Talazoparib n/N (%): 1/265 (0,4 %) PCT n/N (%): 0/114 (0,0 %)	
PT: Unabsichtliche Überdosierung	Talazoparib n/N (%): 1/265 (0,4 %) PCT n/N (%): 0/114 (0,0 %)	
SOC: Untersuchungen		
<i>UE mit einer Inzidenz von mindestens 10 %</i>		Hinweis auf geringen Zusatznutzen
PT: Thrombozytenzahl vermindert	3,347 [1,009; 11,102]; 0,0363	
PT: Gewicht erniedrigt	0,393 [0,197; 0,783]; 0,006	
<i>UE mit CTCAE-Grad ≥ 3, mit einer Inzidenz von 5 % in einem Studienarm</i>		
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	0,276 [0,113; 0,675]; 0,0026	
<i>UE (unabhängig vom Schweregrad) mit einer Inzidenz von mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % in einem Studienarm</i>		
PT: Alanin- Aminotransferase erhöht	0,284 [0,112; 0,722]; 0,0052	
PT: Aspartat- Aminotransferase erhöht	0,303 [0,130; 0,709]; 0,0037	
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>		
SOC: Insgesamt	Talazoparib n/N (%): 1/265 (0,4 %) PCT n/N (%): 0/114 (0,0 %)	
PT: Alanin-Aminotrans- ferase erhöht	Talazoparib n/N (%): 1/265 (0,4 %) PCT n/N (%): 0/114 (0,0 %)	
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>		Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Insgesamt	Talazoparib n/N (%): 1/265 (0,4 %) PCT n/N (%): 1/114 (0,9 %)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Talazoparib vs. PCT ^a (mITT) HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
PT: Rückenschmerzen	Talazoparib n/N (%): 0/265 (0,0 %) PCT n/N (%): 1/114 (0,9 %)	
PT: Muskuläre Schwäche	Talazoparib n/N (%): 1/265 (0,4 %) PCT n/N (%): 0/114 (0,0 %)	
PT: Schmerz in einer Extremität	Talazoparib n/N (%): 1/265 (0,4 %) PCT n/N (%): 0/114 (0,0 %)	
SOC: Augenerkrankungen		
<i>UE mit einer Inzidenz von mindestens 10 %</i>		Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Insgesamt	0,376 [0,209; 0,675]; 0,0007	
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>		
SOC: Insgesamt	Talazoparib n/N (%): 1/265 (0,4 %) PCT n/N (%): 0/114 (0,0 %)	
PT: Doppeltsehen	Talazoparib n/N (%): 1/265 (0,4 %) PCT n/N (%): 0/114 (0,0 %)	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
<i>UE mit einer Inzidenz von mindestens 10 %</i>		Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
PT: Abdominalschmerz	0,399 [0,221; 0,721]; 0,0017	
PT: Diarrhö	0,541 [0,343; 0,851]; 0,0071	
<i>SUE mit einer Inzidenz von mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm</i>		
SOC: Insgesamt	0,401 [0,156; 1,030]; 0,0497	
<i>UE mit CTCAE-Grad ≥ 3, mit einer Inzidenz von 5 % in einem Studienarm</i>		
SOC: Insgesamt	0,308 [0,143; 0,663]; 0,0015	
PT: Diarrhö	0,115 [0,023; 0,578]; 0,0017	
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>		
SOC: Insgesamt	Talazoparib n/N (%): 1/265 (0,4 %) PCT n/N (%): 0/114 (0,0 %)	
PT: Abdominalschmerz	Talazoparib n/N (%): 1/265 (0,4 %) PCT n/N (%): 0/114 (0,0 %)	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>		Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Insgesamt	Talazoparib n/N (%): 0/265 (0,0 %) PCT n/N (%): 3/114 (2,6 %)	
PT: Ermüdung	Talazoparib n/N (%): 0/265 (0,0 %) PCT n/N (%): 1/114 (0,9 %)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Talazoparib vs. PCT ^a (mITT) HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
PT: Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	Talazoparib n/N (%): 0/265 (0,0 %) PCT n/N (%): 1/114 (0,9 %)	
PT: Schleimhaut-entzündung	Talazoparib n/N (%): 0/265 (0,0 %) PCT n/N (%): 1/114 (0,9 %)	
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>		Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Insgesamt	Talazoparib n/N (%): 6/265 (2,3 %) PCT n/N (%): 1/114 (0,9 %)	
PT: Glioblastoma multiforme	Talazoparib n/N (%): 1/265 (0,4 %) PCT n/N (%): 0/114 (0,0 %)	
PT: Bösartiger Pleuraerguss	Talazoparib n/N (%): 1/265 (0,4 %) PCT n/N (%): 1/114 (0,9 %)	
PT: Metastasen im Zentralnervensystem	Talazoparib n/N (%): 2/265 (0,8 %) PCT n/N (%): 0/114 (0,0 %)	
PT: Lebermetastasen	Talazoparib n/N (%): 1/265 (0,4 %) PCT n/N (%): 0/114 (0,0 %)	
PT: Hirnhautmetastasen	Talazoparib n/N (%): 1/265 (0,4 %) PCT n/N (%): 0/114 (0,0 %)	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems		
<i>UE mit einer Inzidenz von mindestens 10 %</i>		Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Parästhesie	0,228 [0, 099; 0,525]; 0,0002	
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>		
SOC: Insgesamt	Talazoparib n/N (%): 4/265 (1,5 %) PCT n/N (%): 1/114 (0,9 %)	
PT: Hirnblutung	Talazoparib n/N (%): 1/265 (0,4 %) PCT n/N (%): 0/114 (0,0 %)	
PT: Schwindelgefühl	Talazoparib n/N (%): 1/265 (0,4 %) PCT n/N (%): 0/114 (0,0 %)	
PT: Kopfschmerz	Talazoparib n/N (%): 1/265 (0,4 %) PCT n/N (%): 0/114 (0,0 %)	
PT: Erkrankung des Nervensystems	Talazoparib n/N (%): 0/265 (0,0 %) PCT n/N (%): 1/114 (0,9 %)	
PT: Transitorische ischämische Attacke	Talazoparib n/N (%): 1/265 (0,4 %) PCT n/N (%): 0/114 (0,0 %)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Talazoparib vs. PCT ^a (mITT) HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>		Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Insgesamt	Talazoparib n/N (%): 2/265 (0,8 %) PCT n/N (%): 1/114 (0,9 %)	
PT: Dyspnoe	Talazoparib n/N (%): 1/265 (0,4 %) PCT n/N (%): 0/114 (0,0 %)	
PT: Obstruktive Atemwegserkrankung	Talazoparib n/N (%): 1/265 (0,4 %) PCT n/N (%): 0/114 (0,0 %)	
PT: Pleuraerguss	Talazoparib n/N (%): 0/265 (0,0 %) PCT n/N (%): 1/114 (0,9 %)	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
<i>UE mit einer Inzidenz von mindestens 10 %</i>		Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
SOC: Insgesamt	0,441 [0,324; 0,600]; < 0,0001	
PT: Hand-Fuß-Syndrom	0,049 [0,017; 0,140]; < 0,0001	
<i>UE mit CTCAE-Grad ≥ 3, mit einer Inzidenz von 5 % in einem Studienarm</i>		
SOC: Insgesamt	0,039 [0,005; 0,321]; < 0,0001	
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>		
SOC: Insgesamt	Talazoparib n/N (%): 0/265 (0,0 %) PCT n/N (%): 2/114 (1,8 %)	
PT: Ausschlag	Talazoparib n/N (%): 0/265 (0,0 %) PCT n/N (%): 1/114 (0,9 %)	
PT: Ausschlag generalisiert	Talazoparib n/N (%): 0/265 (0,0 %) PCT n/N (%): 1/114 (0,9 %)	
Weitere AESI		
<i>AML</i>		Zusatznutzen nicht belegt
SMQ, unabhängig vom Schweregrad	NA	
SMQ mit CTCAE-Grad < 3	Keine Ereignisse	
SMQ mit CTCAE-Grad ≥ 3	NA	
SMQ mit SUE	NA	
<i>MDS</i>		Zusatznutzen nicht belegt
SMQ, unabhängig vom Schweregrad	NA	
SMQ mit CTCAE-Grad < 3	NA	
SMQ mit CTCAE-Grad ≥ 3	NA	
SMQ mit SUE	NA	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Talazoparib vs. PCT ^a (mITT) HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Zytopenie</i>		
SMQ, unabhängig vom Schweregrad	1,172 [0,861; 1,596]; 0,3124	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
SMQ mit CTCAE-Grad < 3	1,621 [1,141; 2,303]; 0,0065	
SMQ mit CTCAE-Grad ≥ 3	1,177 [0,828; 1,672]; 0,3637	
SMQ mit SUE	1,507 [0,511; 4,447]; 0,4547	
<i>Lebertoxizität</i>		
SMQ, unabhängig vom Schweregrad	0,359 [0,198; 0,648]; 0,0004	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
SMQ mit CTCAE-Grad < 3	0,375 [0,202; 0,695]; 0,0012	
SMQ mit CTCAE-Grad ≥ 3	0,360 [0,114; 1,142]; 0,0714	
SMQ mit SUE	NA	
<p>Datenschnitt: 30.09.2019 (PFS: 15.09.2017)</p> <p>NA für „nicht anwendbar“ wird angegeben, wenn in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis beobachtet worden ist und das HR nicht berechenbar ist oder wenn das HR nicht interpretierbar ist. Ein HR wird nur dann als interpretierbar angesehen, sofern in einem der Behandlungsarme mindestens 5 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>Für UE nach SOC und PT sind nur statistisch signifikante Ergebnisse in der Tabelle enthalten. Ausgenommen davon sind UE nach SOC und PT, die gleichzeitig als AESI definiert wurden, sowie UE nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führen, für die ausschließlich eine deskriptive Darstellung erfolgte. Eine vollständige Darstellung der UE nach SOC und PT befindet sich in Modul 4.</p> <p>a: Jedem Studienteilnehmer wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (Physician`s Choice Treatment, PCT) zugeteilt. Studienteilnehmer des Vergleichs-Arms der mITT-Population haben eine der folgenden 3 Chemotherapien als Monotherapie erhalten: Capecitabin, Vinorelbin, Eribulin.</p> <p>b: Der Vergleich der beiden Behandlungsarme erfolgte mittels eines zweiseitigem, stratifizierten Log-Rank Tests. Das HR wurde basierend auf einem stratifizierten Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Ein HR < 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Talazoparib an. Die Stratifizierungsfaktoren waren die Anzahl vorangegangener zytotoxischer Chemotherapielinien für eine lokal fortgeschrittene und/ oder metastasierte Erkrankung (0 vs. 1, 2 oder 3), der TNBC Status basierend auf der letzten Biopsie (ja vs. nein) und ZNS-Metastasen in der Krankheitsgeschichte (ja vs. nein).</p> <p>c: AESI unabhängig vom Schweregrad.</p> <p>d: AESI mit CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>e: schwerwiegende AESI.</p> <p>AESI: UE von besonderem Interesse; AML: akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MDS: Myelodysplastische Syndrom; mITT: modifizierte ITT-Population; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer in der Analyse; NA: nicht anwendbar; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PCT: Physician`s Choice Treatment; PT: Preferred Terms; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; TNBC: Triplenegativer Brustkrebs; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus; ZNS: Zentrales Nervensystem; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{c,d}	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: 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. d: Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein. <i>BRCA</i>: BReastCAncer; <i>HER2</i>: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit der Zulassungsstudie EMBRACA.

Mortalität

Für OS zeigte sich ein nicht statistisch signifikanter Vorteil für Talazoparib im Vergleich zum PCT-Vergleichsarm. Dies entspricht einer Reduktion des Risikos im gleichen Zeitraum zu versterben um 13,9 %. Die mediane Überlebenszeit unter Behandlung mit Talazoparib lag bei 19,6 Monaten im Vergleich zu 19,8 Monaten unter Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts ist etwa ein Drittel der Patienten im PCT-Vergleichsarm im Anschluss an die Studienmedikationen mit einem PARP-Inhibitor als Folgetherapie behandelt worden. Somit erhielt ein großer Anteil der Patienten des Vergleichsarms innerhalb des Beobachtungszeitraums eine Therapie mit entsprechendem biologischen Wirkprinzip wie Talazoparib. Aus diesem Grund wird von einer Unterschätzung des Effektes von Talazoparib auf das OS ausgegangen.

Ein Zusatznutzen von Talazoparib im Vergleich zur zVT ist für den Endpunkt OS gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 **nicht belegt**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für den Endpunkt PFS zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Talazoparib gegenüber dem PCT-Vergleichsarm. Dies entspricht einer Reduktion des Risikos für eine Krankheitsprogression um 45,9 %. Das mediane PFS der Patienten betrug unter Talazoparib 8,5 Monate und im PCT-Vergleichsarm 5,6 Monate.

Die statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Endpunkts PFS unter Behandlung mit Talazoparib zeigte eine patientenrelevante Verbesserung im Sinne einer Verringerung von schwerwiegenden Symptomen, einer längeren Stabilisierung der Erkrankung unter Erhalt der Lebensqualität und eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen durch Folgetherapien. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich daraus für den Endpunkt PFS ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Zeit bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Therapie

Die Zeit bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Therapie beschreibt den Zeitraum zwischen Randomisierung und der Einleitung einer Folgetherapie (oder dem Tod) aufgrund der Progressions-bedingten Verschlechterung der Krankheitssituation des Patienten. Damit wird die Zeit bis zu derjenigen Konsequenz, die für den Patienten unmittelbare Auswirkungen auf die Lebensqualität hat, gemessen.

Im Talazoparib-Arm der EMBRACA Studie konnte das Risiko, eine Folgetherapie beginnen zu müssen, über 50 % reduziert werden, wodurch mit der Folgetherapie einhergehende schwerwiegende Nebenwirkungen vermieden werden. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Krankheitsspezifische Symptomatik

In dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in allen 9 Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und Finanzielle Schwierigkeiten) und für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung in 4 Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit) ein statistisch signifikanter Vorteil für Talazoparib.

Die Brustkrebs-spezifische Symptomatik der Patienten wurde anhand des Patientenfragebogens EORTC QLQ-BR23 erfasst. Hierbei zeigte sich sowohl bei der Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung als auch bei der Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für 3 der 4 Symptomskalen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich) ein statistisch signifikanter Vorteil für Talazoparib.

Insgesamt zeigten sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 überwiegend Vorteile für Talazoparib, die von hoher medizinischer Relevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet sind. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 wird daraus für die krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich sowohl für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung als auch für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Skala zum globalen Gesundheitsstatus sowie in allen 5 Funktionsskalen (Rollenfunktion, Körperliche Funktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion) ein statistisch signifikanter Vorteil für Talazoparib gegenüber dem PCT-Vergleichsarm.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-BR23 ergab sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in 2 der 4 Funktionsskalen (Körperbild und Sexuelle Aktivität) und für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung in 1 Funktionsskala (Körperbild) ein statistisch signifikanter Vorteil für Talazoparib.

Insgesamt zeigte sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens der Patienten unter Behandlung mit Talazoparib durch eine Verzögerung der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 wird daraus für die Endpunkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Sicherheit

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Nutzendimension Sicherheit zeigen sich für die Patienten unter Behandlung mit Talazoparib deutliche Vorteile im Vergleich zur zVT. Talazoparib ermöglicht eine weitgehende Vermeidung schwerer Nebenwirkungen, wobei insbesondere die patientenrelevante Vermeidung von UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Hand-Fuß-Syndrom) zu nennen sind.

Die unter Talazoparib auftretenden UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sind primär auf das bekannte Nebenwirkungsprofil von Talazoparib hinsichtlich der Myelosuppression u. a. in Form einer Anämie oder Thrombozytopenie zurückzuführen. Aus diesem Grund werden Patienten unter Behandlung mit Talazoparib routinemäßig auf hämatologische Parameter und Symptome überwacht, so dass diese UE im klinischen Alltag in der Regel frühzeitig erkannt werden und behandelt werden können. Im Gegensatz zu Anämie und Thrombozytopenie zeigte sich für schwere Ereignisse einer Neutropenie mit CTCAE-Grad ≥ 3 ein statistisch signifikanter Vorteil für Talazoparib.

Insgesamt wird somit entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 daraus für die Endpunkte zur Sicherheit in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens

Die Behandlung der Patienten mit Talazoparib erzielte eine nachhaltige und gegenüber der zVT **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 dauerhaften und ersten Verschlechterung und somit eine für die Patienten spürbare, schnelle und andauernde Linderung der Erkrankung durch eine weitgehende Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen bei gleichbleibendem OS. Hinsichtlich der Sicherheit traten unter Talazoparib statistisch signifikant weniger schwerwiegende UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 im Vergleich zur zVT auf. Insbesondere ist die bedeutsame Vermeidung von symptomträchtigen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, wie Diarrhö und Abdominalschmerz hervorzuheben, die häufig mit einer Einschränkung des Alltags des Patienten einhergehen. Des Weiteren traten Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes unter Behandlung mit Talazoparib statistisch signifikant seltener auf. Hierbei ist die Vermeidung des Hand-Fuß-Syndroms von besonderer Relevanz, da dies den Alltag der Patienten maßgeblich beeinträchtigen kann. Die vermehrt aufgetretenen Ereignisse Anämie und Thrombozytopenie zeigten sich in den Studien als gut handhabbar und es wird aufgrund klarer Empfehlungen in der Fachinformation davon ausgegangen, dass eine gute Handhabbarkeit auch in der deutschen Versorgungsrealität gewährleistet ist.

In der Gesamtabwägung ergibt sich für Talazoparib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit *BRCA1/2* Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das Mammakarzinom ist eine von der Brustdrüse ausgehende bösartige Tumorerkrankung. Mit rund 70.000 prognostizierten Neuerkrankungen im Jahr 2020 in Deutschland stellt das Mammakarzinom bei Frauen die häufigste Krebserkrankung dar. Im Jahr 2016 starben in Deutschland 18.570 Frauen an bösartigen Neubildungen der Brustdrüse. Etwa jede 8. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. Bei familiärer Vorbelastung, wie dem Vorliegen bestimmter Mutationen in der Keimbahn, z. B. in den DNA-Reparaturgenen *BRCA1* und *BRCA2* ist dieses Risiko um das 6-fache erhöht. Frauen mit einer pathogenen *gBRCA* Mutation erkranken zudem etwa 20 Jahre früher als Frauen ohne Nachweis einer *gBRCA* Mutation. Somit ist die familiäre Vorbelastung ein bedeutender nicht-modifizierbarer Risikofaktor für die Entwicklung eines Mammakarzinoms und betrifft rund 30 % der Brustkrebspatientinnen in Deutschland. Bei wiederum rund 25 % dieser Frauen kann eine *gBRCA* Mutation festgestellt werden (*gBRCA1* oder *gBRCA2* Mutation).

Unter dem Begriff „lokal fortgeschritten oder metastasiert“, entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes von Talazoparib werden Patienten mit einem nicht mit kurativer Intention operablen oder durch Strahlentherapie kurablen Primärtumor/ Lokalrezidiv oder einer vorliegenden Fernmetastasierung (UICC-Stadium IIIc und IV) zusammengefasst.

Ziel der Therapie ist der Erhalt der Lebensqualität der Patienten bei möglichst symptomfreier Verlängerung der Zeit bis zum nächsten Therapiewechsel und des Gesamtüberlebens.

Seit 2019 gibt es mit Einführung der PARP-Inhibitoren für Patienten mit *gBRCA1/2* Mutation erstmalig eine zielgerichtete, wirksame und lebensqualitätserhaltende Therapieoption. Bis dato beschränkten sich die verfügbaren Behandlungsoptionen für Patienten mit einer *gBRCA* Mutation auf die allgemeinen Behandlungsoptionen fortgeschrittener Stadien des sporadischen Mammakarzinoms. Ein Zusatznutzen wurde für die Substanzklasse der PARP-Inhibitoren bereits vom G-BA vergeben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Ein Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium geht aufgrund der Erkrankung, aber auch aufgrund von Nebenwirkungen der Behandlung mit einer hohen Belastung für die Patienten einher. Es kommt zu physischen Symptomen, wie Schmerz oder Fatigue, und zu psychologischen Symptomen einer Depression, wie Angst, existentielle Sorgen und Einsamkeit. Bei *gBRCA1* oder *gBRCA2* Mutationsträgerinnen können zusätzlich Schuldgefühle, dass sie die *gBRCA* Mutation an ihre Nachkommen weitervererbt haben könnten, hinzukommen. Insgesamt geht ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einher.

Für Patienten mit vorliegender *gBRCA1/2* Mutation besteht ein besonders hoher medizinischer Bedarf aufgrund des frühzeitigen Erkrankungsbeginns und des vermehrten Auftretens von Mammakarzinomen mit dem prognostisch ungünstigeren TNBC-Subtyp. Bis auf die PARP-Inhibitoren wurde bisher keine Therapieoption in einer Phase-III-Studie erfolgreich spezifisch bei Patienten mit *gBRCA1/2* Mutation getestet.

Durch die Behandlung mit PARP-Inhibitoren besteht für die Patienten die Chance, die Chemotherapie um eine (weitere) Linie nach hinten zu schieben, d. h. die Zeit bis zur ersten Chemotherapie in der fortgeschrittenen Erkrankungssituation zu verlängern. Dies ist nicht nur aufgrund der oralen Einnahmemöglichkeit der PARP-Inhibitoren eine direkt spürbare Erleichterung für den Patienten. Gerade für Talazoparib konnte zudem eine signifikante Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität und eine signifikante Verlängerung der patientenberichteten symptomfreien Zeit im Vergleich zur Chemotherapie belegt werden. Entsprechend wurde Talazoparib bereits in die deutschen AGO-Leitlinien als empfohlene Therapieoption für Patienten mit einem HER2-negativen, *gBRCA* mutierten, metastasiertem Mammakarzinom aufgenommen.

Talazoparib bietet somit eine zielgerichtete, lebensqualitätserhaltende und Chemotherapie-freie Behandlungsoption, die aufgrund des spezifischen Wirkprinzips der PARP-Inhibitoren einen neuen Therapiestandard für das *gBRCA* mutierte, HER2-negative, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinom schaffen könnte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	407 bis 1.826
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: 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. c: Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein. <i>BRCA</i>: BReastCAncer; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	beträchtlich	407 bis 1.826
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: 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.</p> <p>c: Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.</p> <p><i>BRCA</i>: BReastCAncer; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	82.693,03 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: 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. c: Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein. <i>BRCA</i>: BReastCAncer; <i>HER2</i>: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	Capecitabin Eribulin Vinorelbin Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	82.693,03 €
A	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	Eribulin	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	41.725,48 €
A	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	Capecitabin	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	2.393,61 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	Vinorelbin (i.v.)	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	11.260,34 € 12.708,80 €
A	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	Vinorelbin (oral, Weichkapsel)	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	29.591,74 €
A	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	Doxorubicin	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	2.325,55 € 3.773,44 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	42.774,42 €
A	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	Epirubicin	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	5.398,10 € 6.434,88 €
A	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	Docetaxel	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	24.890,21 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	Paclitaxel	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	20.591,92 €
A	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung)	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	33.201,85 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: 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.</p> <p>c: Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.</p> <p><i>BRCA</i>: BReastCAncer; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgenden Informationen sind der Fachinformation von Talazoparib entnommen.

Anforderungen an die Qualifikationen von Ärztinnen und Ärzten

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

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosisanpassungen

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

Tabelle 1-13: Dosisanpassungen bei Toxizitäten

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

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

Tabelle 1-14: Dosisanpassungen und Dosismanagement

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

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

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Myelosuppression

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

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

Myelodysplastisches Syndrom/ akute myeloische Leukämie

Bei Patienten, die PARP-Inhibitoren, einschließlich Talazoparib, erhielten, wurde über myelodysplastisches Syndrom/ akute myeloische Leukämie (MDS/ AML) berichtet. Insgesamt wurde bei 2 von 584 Patienten (0,3 %) mit soliden Tumoren, die in klinischen Studien mit Talazoparib behandelt wurden, über MDS/ AML berichtet. Faktoren, die zur Entwicklung eines MDS oder einer AML beitragen könnten, sind eine vorangegangene platinhaltige Chemotherapie, andere DNA-schädigende Wirkstoffe oder Strahlentherapie. Zu Beginn der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung und anschließend monatlich während der Behandlung sollte eine Kontrolle des Blutbilds auf hämatologische Toxizitäten erfolgen. Bei Bestätigung eines MDS oder einer AML sollte Talazoparib abgesetzt werden.

Verhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter

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

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

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

Leberinsuffizienz

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

Niereninsuffizienz

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

Ältere Patienten

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

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

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

P-gp-Inhibitoren

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

P-gp-Induktoren

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

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

BCRP-Inhibitoren

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

Wirkung säurereduzierender Arzneimittel

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

Systemische hormonelle Verhütung

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