

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 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.05.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: DNA-Reparaturmechanismen.....	9
Abbildung 2-2: Synthetische Letalität bei pathogener <i>BRCA</i> Mutation und PARP-Inhibition	10
Abbildung 2-3: Dualer Wirkmechanismus von Talazoparib	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
ATR	Ataxia Telangiectasia and Rad3 Related
BER	Basenexzisionsreparatur
<i>BRCA</i>	BReastCAncer
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DNA-PKcs	DNA-abhängige Proteinkinase, katalytische Untereinheit
DSB	Doppelstrangbruch
EEIG	Europäische wirtschaftliche Interessenvereinigung (European Economic Interest Grouping)
ERCC1	Excision Repair Cross-complementation Group 1
ESB	Einzelstrangbruch
EU	Europäische Union
FA	Fanconi-Anämie
FANCD2	Fanconi Anemia Complementation Group D2
<i>gBRCA</i> Mutation	<i>BRCA</i> Mutation in der Keimbahn
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HDPE	Polyethylen hoher Dichte
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2
HR-positiv	Hormonrezeptor-positiv
HR	Homologe Rekombination
IFA	Informationsstelle für Arzneyspezialitäten (IFA)
inkl.	inklusive
LOH	Verlust der Heterozygotie (Loss of Heterozygosity)
mg	Milligramm
MRE11	Meiotic Recombination 11
NBS1	Nijmegen Breakage Syndrome 1
NHEJ	Nicht-homologe Endverknüpfung (Non-homologous End Joining)
PARP	Poly(ADP-Ribose)-Polymerase
Polβ	DNA Polymerase β

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
RPA	Replication Protein A
SGB	Sozialgesetzbuch
S-Phase	Synthese-Phase
SSA	Einzelstrang-Annealing (Single-Strand Annealing)
SSBR	Einzelstrangbruch-Reparatur (Single-strand Break Repair)
XRCC3	X-Ray Repair Cross Complementing 3
z. B.	zum Beispiel
γ H2AX	Phosphoryliertes Histon H2AX (Histone Family Member X)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15426265	EU/1/19/1377/001	0,25 mg	30 Hartkapseln HDPE-Flasche
In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht	EU/1/19/1377/002	0,25 mg	30 Hartkapseln Blisterpackung
In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht	EU/1/19/1377/003	0,25 mg	60 Hartkapseln Blisterpackung
In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht	EU/1/19/1377/004	0,25 mg	90 Hartkapseln Blisterpackung
15426271	EU/1/19/1377/005	1 mg	30 Hartkapseln HDPE-Flasche
In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht	EU/1/19/1377/006	1 mg	30 Hartkapseln Blisterpackung
EU: Europäische Union; HDPE: Polyethylen hoher Dichte; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Talazoparib (Talzenna®) wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein (11).

Die Entwicklung nahezu aller Krebserkrankungen beruht auf Mutationen, bei deren Entstehung Schäden an der Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA) und zugehörige Mechanismen zur Reparatur eine zentrale Bedeutung haben (9). Gesunde Zellen verfügen über ein komplexes System molekularer Reparaturmechanismen, die über die Erkennung von DNA-Schäden, die Arretierung des Zellzyklus und die DNA-Reparatur die Integrität des Genoms aufrechterhalten. Kommt es zu einem Ausfall einer dieser Komponenten im Reparatursystem kann dies zu einer Tumordisposition führen.

Das Risiko an Brustkrebs zu erkranken wird insbesondere durch das Vorliegen pathogener Mutationen in den Reparaturgenen *BRCA1* und *BRCA2* (BReastCAnCER 1 und 2) deutlich erhöht. Etwa 72 % der Frauen mit hereditärer *BRCA1* Mutation und 69 % der Frauen mit hereditärer *BRCA2* Mutation entwickeln bis zum Alter von 80 Jahren ein Mammakarzinom (7), wohingegen das Lebenszeitrisiko in der Allgemeinbevölkerung bei 12,2 % liegt (13). Die Gene *BRCA1* und *BRCA2* kodieren Proteine, die in die DNA-Reparatur involviert sind (12, 17).

Schlüsselkomponenten des komplexen Systems zur Reparatur von DNA-Schäden sind die Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-Enzyme, die Poly(ADP-Ribose)-Ketten an Zielproteinen in Form einer posttranslationalen Modifikation synthetisieren (1, 9). PARP1 ist der erste und am besten charakterisierte Vertreter dieser Enzymgruppe, gefolgt von PARP2, dessen katalytische Domäne zu 69 % mit derer des PARP1 übereinstimmt (1). PARP-Enzyme sind in die Basenexzisionsreparatur involviert und somit entscheidende Komponenten bei der Reparatur eines Einzelstrangbruchs der DNA (12, 17) (Abbildung 2-1).

Ist die DNA-Reparatur über PARP gestört, entstehen aus Einzelstrangbrüchen in Folge des Zusammenbruchs der Replikationsgabel vermehrt DNA-Doppelstrangbrüche (6, 17). In gesunden Zellen kann die Reparatur von Doppelstrangbrüchen der DNA über die homologe Rekombination erfolgen, die mit einer Matrize arbeitet und somit ein hoch-genauer, fehlerfreier Reparaturmechanismus ist (17). Die homologe Rekombination ist ein umfangreicher Prozess, der eine Vielzahl von Proteinen, darunter *BRCA1* und *BRCA2*, einschließt. Eine pathogene *BRCA1* oder *BRCA2* Mutation und somit beeinträchtigte homologe Rekombination hat daher zur Folge, dass Doppelstrangbrüche in der DNA bestehen bleiben oder über fehleranfälligeren Reparaturmechanismen wie die nicht-homologe Endverknüpfung repariert werden (6) (Abbildung 2-1).

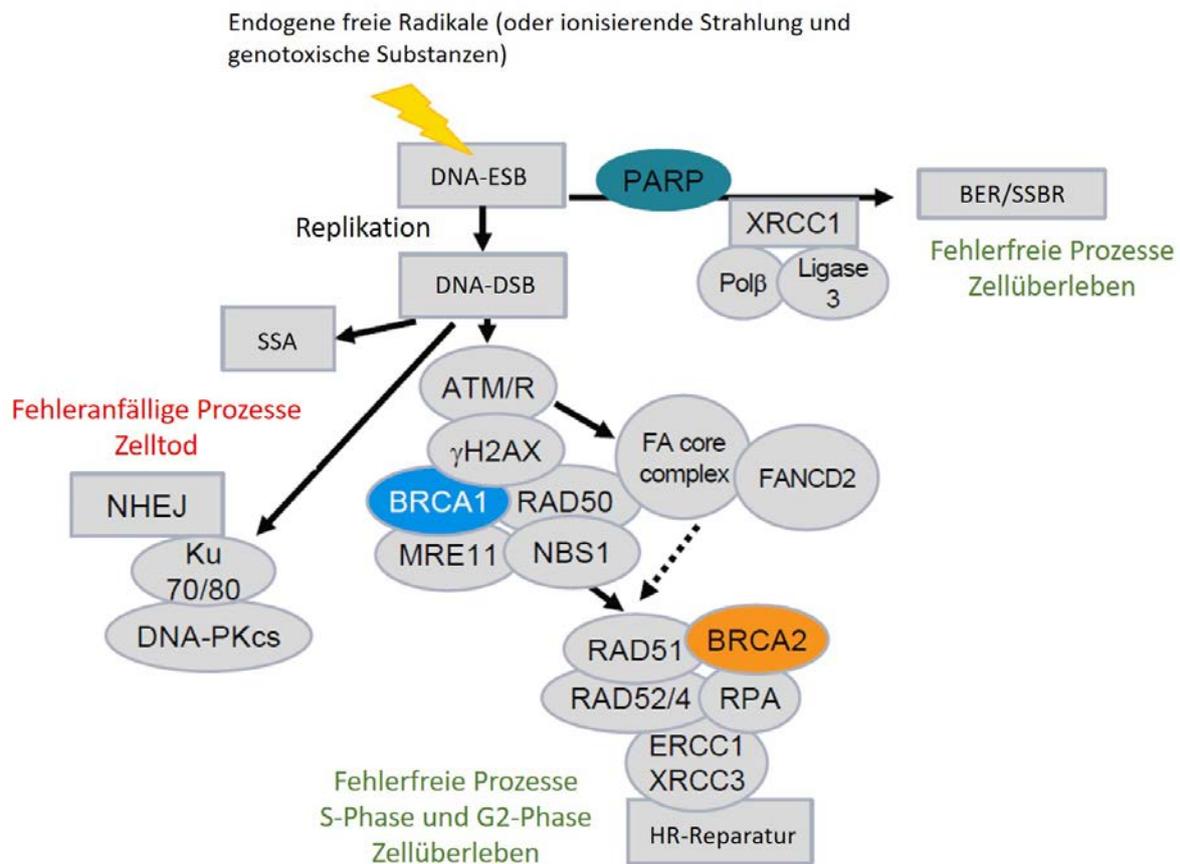


Abbildung 2-1: DNA-Reparaturmechanismen

Quelle: modifiziert nach (6)

ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated; ATR: Ataxia Telangiectasia and Rad3 Related; BER: Basenexzisionsreparatur; *BRCA1/2*: BReastCAncer 1/2 (Brustkrebssuszeptibilitätsgen 1/2); DNA: Desoxyribonukleinsäure; DNA-PKcs: DNA-abhängige Proteinkinase, katalytische Untereinheit; DSB: Doppelstrangbruch; ERCC1: Excision Repair Cross-complementation Group 1; ESB: Einzelstrangbruch; FA: Fanconi-Anämie; FANCD2: Fanconi Anemia Complementation Group D2; HR: Homologe Rekombination; LOH: Verlust der Heterozygotie; MRE11: Meiotic Recombination 11; NBS1: Nijmegen Breakage Syndrome 1; NHEJ: Nicht-homologe Endverknüpfung; PARP: Poly(ADP-Ribose)-Polymerase; Pol β : DNA Polymerase β ; RPA: Replication Protein A; S-Phase: Synthese-Phase; SSA: Einzelstrang-Annealing; SSBR: Einzelstrangbruch-Reparatur; γ H2AX: phosphoryliertes Histon H2AX (Histone Family Member X); XRCC3: X-Ray Repair Cross Complementing 3

Dieser Mangel an effektiven Mechanismen zur Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen schafft eine starke Abhängigkeit der *BRCA* mutierten Zellen von der über PARP regulierten Einzelstrangreparatur. Die Inhibition von PARP führt daher in Karzinomzellen mit pathogener *BRCA1/2* Mutation in beiden Allelen (*BRCA1/2^{-/-}*) zum Zelltod infolge einer Ansammlung von irreparablen Schäden an der DNA (6, 8, 12, 17) (Abbildung 2-2).

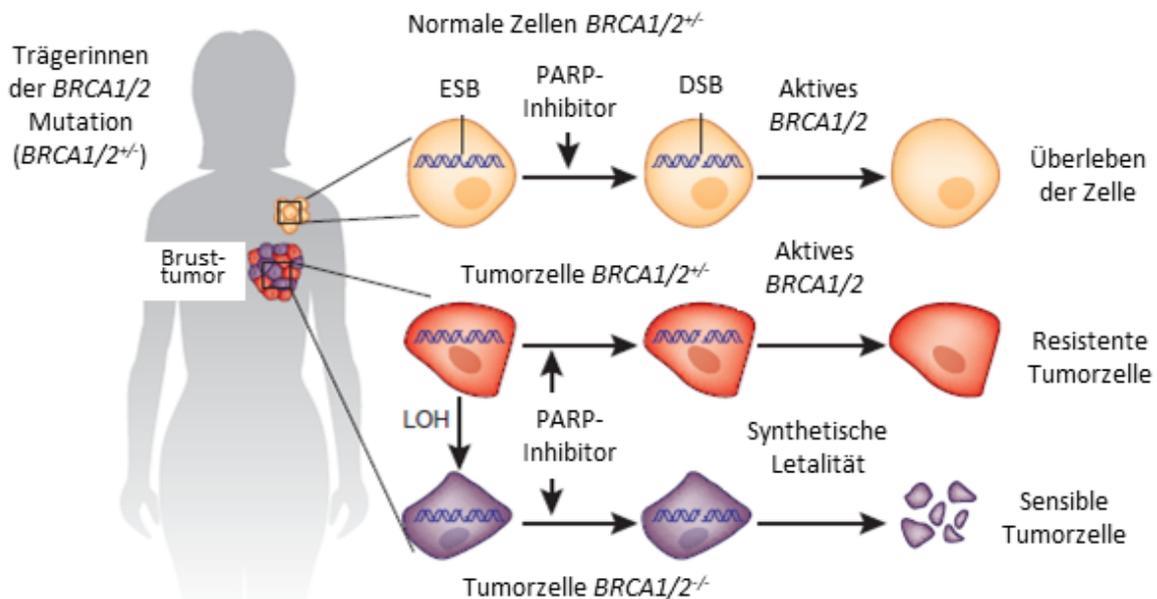


Abbildung 2-2: Synthetische Letalität bei pathogener *BRCA* Mutation und PARP-Inhibition

Quelle: modifiziert nach (12)

ADP: Adenosindiphosphat; *BRCA*: BREastCAncer; DSB: Doppelstrangbruch; ESB: Einzelstrangbruch; LOH: Verlust der Heterozygotie; PARP: Poly(ADP-Ribose)-Polymerase

Normale Zellen von Trägerinnen der *BRCA1* bzw. *BRCA2* Mutation sind von diesem Mechanismus weniger betroffen. Sie verfügen noch über ein funktionierendes Allel des Gens und sind somit noch zur homologen Rekombination und somit einer effektiven Reparatur von Doppelstrangbrüchen in der Lage. Dagegen löst die PARP-Inhibition in Tumorzellen, die das verbleibende funktionierende Allel – die Wildtyp-Kopie – verloren haben und somit auf PARP als Reparaturenzym von Einzelstrangbrüchen angewiesen sind, den Zelltod infolge einer Ansammlung von irreparablen DNA-Schäden aus. Daraus ergibt sich eine synthetische Letalität bei pathogener *BRCA* Mutation und PARP-Inhibition, die primär auf die *BRCA* mutierten Krebszellen wirkt (12) (Abbildung 2-2).

Bei Talazoparib (Talzenna[®]) handelt es sich um einen hoch potenten small molecule Inhibitor der PARP-Enzyme PARP-1 und PARP-2 zur zielgerichteten Behandlung von Mammakarzinomen mit Keimbahnmutation in den Genen *BRCA1* (*gBRCA1*) oder *BRCA2* (*gBRCA2*) (8, 10, 11, 16). Talazoparib vermittelt seine Zytotoxizität beim Mammakarzinom über einen dualen Wirkmechanismus (Abbildung 2-3).

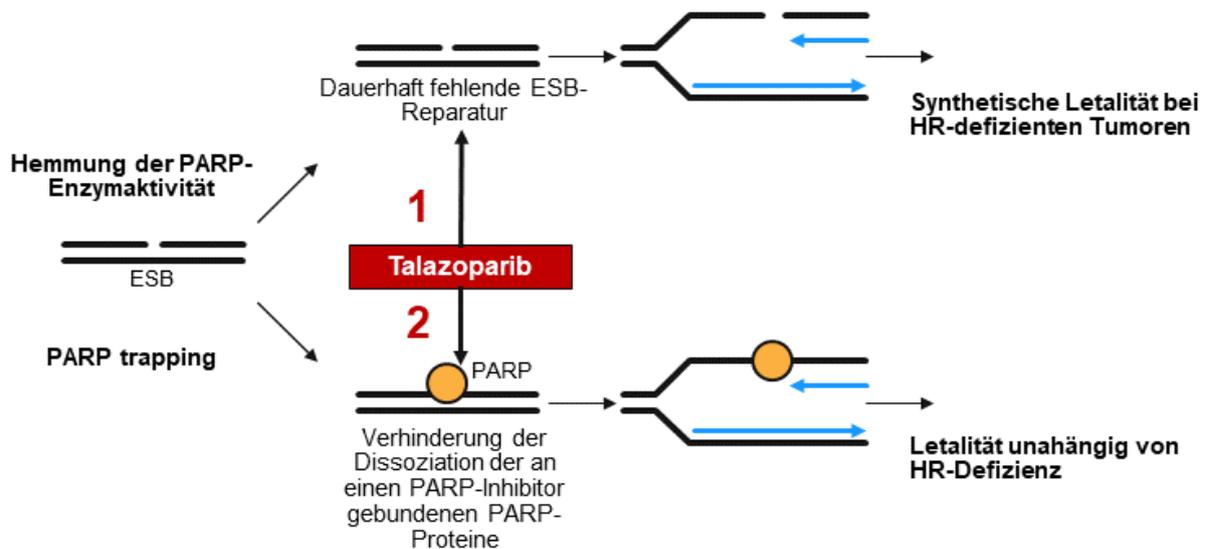


Abbildung 2-3: Dualer Wirkmechanismus von Talazoparib

Quelle: Pfizer-eigene Darstellung

ADP: Adenosindiphosphat; ESB: Einzelstrangbruch; HR: Homologe Rekombination; PARP: Poly(ADP-Ribose)-Polymerase

Zum einen hemmt Talazoparib die katalytische Enzymaktivität von PARP und zum anderen wirkt es durch das sogenannte „PARP trapping“, welches die Verhinderung der Dissoziation der an einen PARP-Inhibitor gebundenen PARP-Proteine von der DNA-Läsion beschreibt (8, 10, 11, 17). Talazoparib bindet an das aktive Zentrum der DNA-assoziierten PARP und verhindert so die Dissoziation von PARP. Durch dieses „PARP trapping“ wird die Reparatur blockiert und es entstehen DNA-Doppelstrangbrüche, die bei pathogener *BRCA* Mutation nicht adäquat repariert werden können (9). Dieser Mechanismus verhindert die DNA-Reparatur, -Replikation und -Transkription und verursacht somit die Apoptose und/ oder den Zelltod der Karzinomzellen (11).

Die zielgerichtete Behandlung mit PARP-Inhibitoren bildet eine neuartige, effektive und lebensqualitätserhaltende Therapieoption für Brustkrebspatienten mit hereditärer *gBRCA* Mutation (3, 5, 8). Mit Talazoparib wurde in Deutschland im Jahr 2019 nach Olaparib der zweite PARP-Inhibitor zur Behandlung von Patienten mit *gBRCA1/2* Mutation, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen, zugelassen (2, 14, 15). Talazoparib ist ein PARP-Inhibitor, der in präklinischen Studien eine noch potentere Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Vertretern dieser Wirkstoffklasse, einschließlich Olaparib, zeigt (10, 16). Die Wirkung von Talazoparib liegt in Bezug auf die Eigenschaft als Inhibitor der katalytischen Aktivität von PARP1 und PARP2 um das ca. 3-4-fache höher (16) sowie in Bezug auf die Eigenschaft des „PARP trappings“ um das ca. 100-fache höher (10).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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 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) ^b . Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.	nein	20.06.2019	A
<p>a: Fortlaufende 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>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen wurden der Fachinformation von Talzenna[®] entnommen (11). Angaben zur Zulassungserteilung wurden dem EPAR (European Public Assessment Report) entnommen (4).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: 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	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Abschnitt 2.1:

Zur Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt wurde sowohl eine unsystematische Literaturrecherche als auch eine Freihandsuche durchgeführt. Zudem wurden die der europäischen Zulassung am 20. Juni 2019 zugrunde liegenden Dokumente hinzugezogen. Die in Tabelle 2-2 aufgeführten PZN wurden über die Informationsstelle für Arzneyspezialitäten (IFA) GmbH beantragt.

Der Wirkmechanismus von Talzenna[®] wurde mittels öffentlich verfügbarer Publikationen (Primär- und Sekundärliteratur) (Stand: 15. März 2020) und anhand der Studienprotokolle und der deutschen Fachinformation (Stand: März 2020) dargestellt.

Für Abschnitt 2.2:

Nicht zutreffend.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amé JC, Spencehauer C, de Murcia G. The PARP superfamily. *Bioessays*. 2004;26(8):882-93.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation Lynparza® 100 mg/- 150 mg Filmtabletten (Stand Oktober 2019). 2019.
3. Ettl J, Quek RGW, Lee KH, Rugo HS, Hurvitz S, Goncalves A, et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Ann Oncol*. 2018;29(9):1939-47.
4. European Medicines Agency (EMA). Talzenna: EPAR (Assessment report Talzenna, International non-proprietary name: talazoparib, Procedure No. EMEA/H/C/004674/0000, 26 April 2019, EMA/270498/2019). 2019.
5. Hurvitz SA, Goncalves A, Rugo HS, Lee KH, Fehrenbacher L, Mina LA, et al. Talazoparib in Patients with a Germline BRCA-Mutated Advanced Breast Cancer: Detailed Safety Analyses from the Phase III EMBRACA Trial. *Oncologist*. 2019(24):1-12.
6. Javle M, Curtin NJ. The role of PARP in DNA repair and its therapeutic exploitation. *Br J Cancer*. 2011;105(8):1114-22.
7. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402-16.
8. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Goncalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753-63.
9. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*. 2017;355(6330):1152-8.
10. Murai J, Huang SY, Renaud A, Zhang Y, Ji J, Takeda S, et al. Stereospecific PARP trapping by BMN 673 and comparison with olaparib and rucaparib. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(2):433-43.
11. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Talzenna® 0,25 mg /1 mg Hartkapseln (Stand März 2020). 2020.
12. Polyak K, Garber J. Targeting the missing links for cancer therapy. *Nat Med*. 2011;17(3):283-4.

13. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019.
14. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523-33.
15. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(4):558-66.
16. Shen Y, Rehman FL, Feng Y, Boshuizen J, Bajrami I, Elliott R, et al. BMN 673, a novel and highly potent PARP1/2 inhibitor for the treatment of human cancers with DNA repair deficiency. *Clin Cancer Res.* 2013;19(18):5003-15.
17. Walsh CS. Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. *Gynecol Oncol.* 2015;137(2):343-50.