



IQWiG-Berichte – Nr. 992

# **Talazoparib (Mammakarzinom) –**

## **Addendum zum Auftrag A20-48**

### **Addendum**

Auftrag: A20-89  
Version: 1.0  
Stand: 30.10.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Talazoparib (Mammakarzinom) – Addendum zum Auftrag A20-48

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

06.10.2020

## **Interne Auftragsnummer**

A20-89

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Daniela Preukschat
- Katharina Hirsch
- Matthias Maiworm
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Talazoparib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT01945775

**Keywords:** Talazoparib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT01945775

# Inhaltsverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>   | <b>iv</b>    |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>  | <b>v</b>     |
| <b>1 Hintergrund.....</b>  | <b>1</b>     |
| <b>2 Bewertung.....</b>  | <b>2</b>     |
| <b>2.1 Bewertung und Darstellung der nachgereichten Charakteristika .....</b>                        | <b>2</b>     |
| <b>2.2 Folgetherapien.....</b>   | <b>5</b>     |
| <b>2.3 Methodische Einschätzung der vorgelegten Sensitivitätsanalyse (Multiple Imputation) .....</b> | <b>7</b>     |
| <b>2.4 Zusammenfassung.....</b>  | <b>8</b>     |
| <b>3 Literatur .....</b>   | <b>10</b>    |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:<br>Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter<br>Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin.....   | 3            |
| Tabelle 2: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 5$ % der Patientinnen und<br>Patienten in $\geq 1$ Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs.<br>Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von<br>Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin..... | 6            |
| Tabelle 3: Talazoparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....   | 9            |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| BRCA             | Breast Cancer Associated Gene (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen)                          |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| HER2             | Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2) |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                         |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer   |
| RCT              | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)                         |
| SGB              | Sozialgesetzbuch   |
| UE               | unerwünschtes Ereignis   |

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.10.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-48 (Talazoparib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Talazoparib als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-(BRCA)1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein Humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen, wurde die randomisierte kontrollierte Studie EMBRACA herangezogen, in der Talazoparib mit einer Chemotherapie nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes verglichen wird. Dabei wird eine Teilpopulation betrachtet, da in der Studie auch die Gabe von über die zweckmäßige Vergleichstherapie hinausgehenden Therapien möglich war.

In der Dossierbewertung A20-48 wurde angemerkt, dass einige Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation (u. a. zu Vortherapien) und zu Folgebehandlungen nicht für die relevante Teilpopulation vorlagen, es wurde deshalb in der Dossierbewertung auf Angaben für die Gesamtpopulation der Studie EMBRACA zurückgegriffen. Mit seiner Stellungnahme [2] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) die fehlenden Angaben nachgereicht. Außerdem hat der pU mit seiner Stellungnahme weitere Angaben nachgereicht, welche unter anderem die Einschätzung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials betreffen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der folgenden vom pU vorgelegten zusätzlichen Daten unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3] beauftragt:

- Bewertung und Darstellung der nachgereichten Baselinecharakteristika und Angaben zu Folgetherapien
- (Methodische) Einschätzung der vorgelegten Sensitivitätsanalyse (Multiple Imputation)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2 Bewertung**

### **2.1 Bewertung und Darstellung der nachgereichten Charakteristika**

In der Dossierbewertung A20-48 lagen einige Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation (u. a. zu Vortherapien) nicht für die relevante Teilpopulation der Studie EMBRACA vor. Mit seiner Stellungnahme [2] hat der pU diese fehlenden Angaben nachgereicht, Tabelle 1 zeigt diese Charakteristika der relevanten Teilpopulation.



Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehreseitige Tabelle)

| Studie<br>Charakteristikum<br>Kategorie  | Talazoparib<br>N <sup>a</sup> = 266 | Chemotherapie nach Wahl der<br>Ärztin oder des Arztes <sup>b</sup><br>N <sup>a</sup> = 130 |
|--|-------------------------------------|--|
| <b>EMBRACA (2. Datenschnitt: 30.09.2019)</b>   |                                     |  |
| Klassifikation der Erkrankung, n (%)   |                                     |  |
| lokal fortgeschritten  | 13 (5)                              | 9 (7)  |
| metastasiert   | 252 (95)                            | 121 (93)   |
| (Hormon-) Rezeptorstatus, n (%)  |                                     |  |
| ER- und PgR-negativ, HER2-negativ (TNBC) <sup>c</sup>  | 123 (46)                            | 53 (41)  |
| ER- und / oder PgR-positiv, HER2-negativ <sup>c</sup>  | 143 (54)                            | 77 (59)  |
| vorangegangene endokrine Regime in jeglichem Setting <sup>d</sup>  |                                     |  |
| 0  | 12 (8)                              | 13 (17)  |
| ≥ 1  | 131 (92)                            | 64 (83)  |
| Anzahl vorangegangener endokriner Regime in jeglichem Setting <sup>d</sup> (eCRF), MW (SD)   | 2,0 (1,25)                          | 2,0 (1,47)   |
| vorangegangene endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium, n (%)  |                                     |  |
| nein   | 51 (36) <sup>e</sup>                | 31 (40) <sup>e</sup>   |
| ja   | 92 (64) <sup>e</sup>                | 46 (60) <sup>e</sup>   |
| vorangegangene Therapie mit Anthrazyklinen <b>und</b> Taxanen in jeglichem Stadium, n (%)  | 205 (77)                            | 95 (73)  |
| vorangegangene Therapie mit Anthrazyklinen <b>und / oder</b> Taxanen in jeglichem Stadium, n (%)   | 259 (97)                            | 125 (96)   |
| Therapieabbruch <sup>e</sup> , n (%)   | 250 (94)                            | 113 (87)   |
| Studienabbruch <sup>f</sup> , n (%)  | 20 (8) <sup>e</sup>                 | 22 (17) <sup>e</sup>   |
| <p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl der Ärztin oder des Arztes</p> <p>c. Diese Angaben sind bereits in der Dossierbewertung vorhanden.</p> <p>d. Adjuvantes und fortgeschrittenes Setting. Kombinationstherapien aus mehreren endokrinen Therapien wurden als 1 Regime gezählt.</p> <p>e. Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren (% bezogen auf N): Progression der Erkrankung (81,2 % vs. 65,4 %), Rückzug der Einwilligungserklärung (2,3 % vs 18,5 %) sowie Entscheidung des Arztes (4,9 % vs. 8,5 %)</p> <p>f. Die Gründe für einen Studienabbruch waren (% bezogen auf N): Rückzug der Einwilligungserklärung (3,4 % vs. 12,3 %) sowie Loss to Follow-up (4,1 % vs. 4,6 %)</p> <p>g. eigene Berechnung</p> |                                     |  |

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (mehreseitige Tabelle)

| Studie<br>Charakteristikum<br>Kategorie   | Talazoparib<br>N <sup>a</sup> = 266 | Chemotherapie nach Wahl der<br>Ärztin oder des Arztes <sup>b</sup><br>N <sup>a</sup> = 130 |
|---|-------------------------------------|--|
| eCRF: elektronischer Fallberichtsbogen; ER: Östrogenrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PgR: Progesteronrezeptor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom |                                     |  |

### Vortherapie mit Anthrazyklinen / Taxanen

97 % der Patientinnen und Patienten im Talazoparibarm und 96 % Patientinnen und Patienten im Kontrollarm haben eine anthrazyklin- **und / oder** eine taxanhaltige Vortherapie (jegliches Stadium) erhalten. Die Anforderung zur Vortherapie mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen gemäß der Fachinformation von Talazoparib [4] ist somit für fast alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllt.

77 % der Patientinnen und Patienten im Talazoparibarm und 73 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm haben eine anthrazyklin- **und** eine taxanhaltige Vortherapie (jegliches Stadium) erhalten, d. h. diese Patientinnen und Patienten waren **sowohl** mit Anthrazyklinen **als auch** mit Taxanen vorbehandelt. Die Fachinformationen der 3 Wirkstoffe im Chemotherapiearm der relevanten Teilpopulation (Eribulin, Capecitabin und Vinorelbin) sehen für die Anwendung vor, dass die Patientinnen und Patienten **sowohl** mit Anthrazyklinen **als auch** mit Taxanen vorbehandelt sein sollten, sofern eine solche Therapie für diese Patientinnen und Patienten geeignet ist.

Folglich sind ca. 25 % der Patienten und Patientinnen nicht **sowohl** mit Anthrazyklinen **als auch** mit Taxanen vorbehandelt und der pU macht im Dossier keine Angaben dazu warum für diese Patientinnen und Patienten eine solche Therapie nicht geeignet gewesen wäre. In der mündlichen Anhörung [5] erklärte der pU, dass in diesen Fällen von der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt so entschieden worden sei, dass eine Kontraindikation vorlag. Die jeweiligen Nebenwirkungen und die Kontraindikation seien somit gegeben. Allerdings bestätigte der pU, dass die Gründe in der Studie jedoch nicht explizit erfasst worden seien.

In der vorliegenden Situation ist somit weiterhin abschließend nicht klar, ob in der Studienpopulation der Studie EMBRACA Patientinnen und Patienten enthalten sind, für die gegebenenfalls noch eine weitere (anthrazyklin- oder taxanhaltige) Vortherapie geeignet gewesen wäre und für die deshalb eine Behandlung mit einem der im Chemotherapiearm angeführten Wirkstoffe gemäß deren Fachinformation (noch) nicht infrage gekommen wäre.

### **Vortherapie mit endokrinbasierten Therapien**

In der relevanten Teilpopulation haben 143 (54 %) Patientinnen und Patienten im Talazoparib-Arm und 77 (59 %) Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm ein hormonrezeptorpositives Mammakarzinom. Von diesen Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom haben 92 % der Patientinnen und Patienten im Talazoparib-Arm und 83 % der Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm eine endokrine Vortherapie in jeglichem Setting erhalten.

Bezogen auf das fortgeschrittene Stadium haben jedoch (von den Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom) nur 64 % (n = 92) der Patientinnen und Patienten im Talazoparib-Arm und 60 % (n = 46) der Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm eine endokrine Therapie im fortgeschrittene Stadium erhalten. Für die anderen Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom lässt sich aus den vorliegenden Informationen weiterhin nicht entnehmen, ob für sie noch eine endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium geeignet gewesen wäre. Aus dem Studienprotokoll geht hervor, dass für die Patientinnen und Patienten gemäß den Ausschluss- und Einschlusskriterien der Studie EMBRACA eine Monotherapie mit einem der im Chemotherapiearm angeführten Wirkstoffe infrage kommen sollte. Gemäß Leitlinien [6-8] kommt eine Chemotherapie erst dann infrage, wenn eine endokrine Therapie nicht mehr geeignet ist, zur genauen Umsetzung dieser Vorgaben in der Studie EMBRACA liegen jedoch keine Informationen vor.

### **Weitere nachgereichte Angaben**

In der relevanten Teilpopulation der Studie EMBRACA hat der Großteil (ca. 94 %) ein Mammakarzinom im metastasierten Stadium.

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitt (30.09.2019) hatten 94 % der Patientinnen und Patienten im Talazoparib-Arm und 87 % der Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm die Therapie abgebrochen. 8 % der Patientinnen und Patienten im Talazoparib-Arm und 17 % der Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm hatten zu diesem Zeitpunkt die Studie abgebrochen, ein Rückzug der Einwilligungserklärung war hierbei im Chemotherapiearm (3 % vs. 12 %) der häufigste Grund.

### **Aussagesicherheit der Studienergebnisse**

Die oben beschriebenen Unsicherheiten in Bezug auf die Vortherapien haben, wie bereits in der Dossierbewertung A20-48 beschrieben, keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da die Aussagesicherheit der Studienergebnisse bereits durch ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial verringert ist.

## **2.2 Folgetherapien**

Eine Auflistung erhaltener Folgetherapien zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten in  $\geq 1$  Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Talazoparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

| Studie<br>Wirkstoffklasse <sup>a</sup><br>Wirkstoff  | Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) |   |
|--|--|---|
|  | Talazoparib<br>N = 266                             | Chemotherapie nach Wahl der<br>Ärztin oder des Arztes <sup>b</sup><br>N = 130 |
| <b>EMBRACA (2. Datenschnitt: 30.09.2019)</b>   |  |   |
| Gesamt, n (%)  | 216 (81,2)   | 101 (77,7)  |
| antineoplastische Wirkstoffe, n (%)  | 211 (79,3)   | 101 (77,7)  |
| Carboplatin  | 104 (39,1)   | 47 (36,2)   |
| Capecitabin  | 95 (35,7)  | 20 (15,4)   |
| Gemcitabin   | 69 (25,9)  | 37 (28,5)   |
| Eribulin   | 71 (26,7)  | 24 (18,5)   |
| Paclitaxel   | 43 (16,2)  | 18 (13,8)   |
| Palbociclib  | 35 (13,2)  | 14 (10,8)   |
| Vinorelbin   | 37 (13,9)  | 12 (9,2)  |
| Olaparib   | 6 (2,3)  | 33 (25,4)   |
| Cyclophosphamid  | 24 (9,0)   | 13 (10,0)   |
| Cisplatin  | 27 (10,2)  | 9 (6,9)   |
| Paclitaxel Albumin   | 20 (7,5)   | 12 (9,2)  |
| Methotrexat  | 18 (6,8)   | 4 (3,1)   |
| Doxorubicin  | 15 (5,6)   | 6 (4,6)   |
| Pegyliertes liposomales<br>Doxorubicin Hydrochlorid  | 6 (2,3)  | 9 (6,9)   |
| Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-<br>Inhibitor  | 3 (1,1)  | 8 (6,2)   |
| endokrine Therapie, n (%)  | 63 (23,7)  | 29 (22,3)   |
| Fulvestrant  | 32 (12,0)  | 17 (13,1)   |
| Letrozol   | 26 (9,8)   | 7 (5,4)   |
| Exemestan  | 20 (7,5)   | 8 (6,2)   |
| Prüfpräparate  | 11 (4,1)   | 11 (8,5)  |
| a. Klassifikation nach ATC (codiert nach WHO-DD); bei mehrfachem Auftreten innerhalb einer ATC-Klasse wurde die Patientin oder der Patient in der Zeile Wirkstoffklasse nur 1-mal gezählt  |  |   |
| b. Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl der Ärztin oder des Arztes  |  |   |
| ADP: Adenosindiphosphat; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches-Klassifikationssystem; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO-DD: World Health Organization Drug Dictionary |  |   |

Die häufigste Folgetherapie in beiden Behandlungsarmen war Carboplatin, im Talazoparib-Arm gefolgt von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und endokriner Therapie. Im Chemotherapiearm war die zweithäufigste Therapie Gemcitabin, gefolgt von Olaparib,

endokriner Therapie, und Eribulin. Der Einsatz von Olaparib als Folgetherapie stellt eine zugelassene Therapieoption dar.

### **2.3 Methodische Einschätzung der vorgelegten Sensitivitätsanalyse (Multiple Imputation)**

#### **Hintergrund**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wurde in der Dossierbewertung A20-48 für die Studie EMBRACA als hoch eingestuft, da zwischen den Studienarmen ein großer Unterschied im Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Studie vor der 1. Gabe der Studienmedikation abgebrochen haben, besteht. Dies betrifft, bezogen auf die relevante Teilpopulation, 1 (0,3 %) Patientin oder Patient im Talazoparib-Arm und 16 (12,3 %) im Chemotherapiearm. Daraus resultiert bei der Auswertung aller Endpunkte ein hoher Unterschied im Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte). Auch für den Endpunkt Gesamtüberleben sind insbesondere im Chemotherapiearm Zensierungen zu Monat 0 erkennbar.

#### **Vorlegte Daten**

Der pU legt mit seiner Stellungnahme Sensitivitätsanalysen bezüglich der Endpunkte der Kategorien Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie schwerwiegende und schwere unerwünschte Ereignisse mit dem Ziel vor, zu überprüfen, ob die erhaltenen Effekte stabil bezüglich der Hauptanalyse bleiben.

Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen wurden die fehlenden Werte der Patienten, die vor der ersten Gabe der Studienmedikation ihre Studienteilnahme vorzeitig beendet haben, mittels multipler Imputation, basierend auf einem Propensity-Score Matching, ersetzt. Dabei nutzt der pU zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit jedes Patienten, keine Studienmedikation zu erhalten (Propensity-Score), ein Logit-Modell, adjustiert für die Baselinecharakteristika Alter, ECOG-PS Status, triplenegativer Status, Zeit von der 1. Brustkrebsdiagnose bis zur Diagnose einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung, ausschließlich Knochenmetastasen, ZNS-Metastasen in der Krankheitsgeschichte sowie Patienten mit  $\geq 1$  vorangegangenen Chemotherapie für fortgeschrittenen Brustkrebs. Eine Begründung für die Auswahl der berücksichtigten Baselinecharakteristika liefert der pU nicht. Bezüglich ihres Propensity-Scores hat der pU die Patienten in 5 gleich große Gruppen eingeteilt. Anschließend weist der pU jeder Patientin und jedem Patienten, die bzw. der keine Medikation erhalten hat, zufällig je einen Patienten mit Medikation zu, welcher der selben Propensity-Score Gruppe und derselben Medikation zugeteilt wurde. Danach werden die fehlenden Daten des Endpunkts (z. B. Zensierungsstatus und Ereigniszeit) des Patienten ohne Medikation ersetzt durch die des Patienten mit Medikation. Dieser Imputationsschritt wurde für jeden Endpunkt 500-mal wiederholt. Für jeden imputierten Datensatz berechnet der pU eine Effektschätzung gemäß der im Dossier vorgelegten Cox-Regression, aus denen ein gepoolter Effekt berichtet wird.

Laut pU zeigen diese Effektschätzungen, in nahezu gleicher Größenordnung in dieselbe Richtung. Die aufgezeigten positiven und negativen Effekte seien somit als robust und unabhängig von den Studienabbruchern (Patienten, die die Studie vor der ersten Gabe der Medikation vorzeitig beendet haben) anzusehen. Eine Verzerrung könne hiermit ausgeschlossen werden. Somit könne laut pU das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden und ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

### **Bewertung**

Das beschriebene Vorgehen wird dazu genutzt, um Personenpaare aus Patientinnen und Patienten mit Medikation und den Patientinnen und Patienten ohne Medikation zu bilden, welche bezüglich ihrer berücksichtigten Baselinecharakteristika ähnlich sind. Es fehlt allerdings die Angabe, inwieweit die Patienten mit Medikation, welche für die Bildung der Personenpaare verwendet wurden, gegenüber den Patienten ohne Medikation für alle relevanten Baselinecharakteristika tatsächlich ähnlich sind. Somit lässt sich nicht beurteilen, ob die gebildeten Personenpaare wirklich die erforderliche Ähnlichkeit aufweisen. Darüber hinaus kann eine multiple Imputation nur Ergebnisse mit geringem Verzerrungspotenzial liefern, wenn die Mechanismen, die zum Abbruch der Studie führten, durch die erfassten Daten plausibel erklärt werden können (sogenanntes Missing at random). Eine solche plausible Erklärung liefert der pU in seiner Stellungnahme jedoch nicht.

Da die Ähnlichkeit der Personenpaare aufgrund fehlender Angaben nicht prüfbar ist, kann das verwendete Verfahren bezüglich seiner Validität nicht beurteilt werden. Somit wird weiterhin, entgegen der Einschätzung des pU, von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial ausgegangen, wodurch maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können.

Unabhängig davon liegt in der vorliegenden Datensituation ohnehin aufgrund anderer endpunktspezifischer Aspekte ein hohes Verzerrungspotenzial für alle berücksichtigten Endpunkte bis auf das Gesamtüberleben vor (siehe Dossierbewertung A20-48).

### **2.4 Zusammenfassung**

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Talazoparib aus der Dossierbewertung A20-48 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Talazoparib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-48 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 3: Talazoparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation   | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>  | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens                 |
|--|--|---|
| Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen <sup>b, c, d</sup>  | <b>Capecitabin</b> oder <b>Eribulin</b> oder <b>Vinorelbin</b> oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie <sup>e</sup> | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen <sup>f</sup> |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Die Patientinnen und Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und / oder einem Taxan im neoadjuvanten, adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, diese Behandlungen waren für sie nicht geeignet.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom sollten außerdem bereits eine endokrinbasierte Therapie erhalten haben, oder diese Therapie sollte für die Patientinnen und Patienten nicht geeignet sein.</p> <p>d. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>e. Der G-BA definiert eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie nur für solche Patientinnen und Patienten als Therapieoption, die noch keine anthrazyklin- und taxanhaltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie infrage kommt.</p> <p>f. In die Studie EMBRACA wurden nur wenige Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 2 eingeschlossen, fast alle wiesen einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf. Daher bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |  |   |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Talazoparib (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-48 [online]. 28.08.2020 [Zugriff: 14.09.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 962). URL: [https://www.iqwig.de/download/A20-48\\_Talazoparib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A20-48_Talazoparib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
2. Pfizer Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 962: Talazoparib (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-48. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/554/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Pfizer Pharma. Talazoparib (Talzenna): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 27.05.2020 [Zugriff: 24.09.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/554/#dossier>.
4. Pfizer. Talzenna: Fachinformation [online]. 03.2020 [Zugriff: 04.06.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V; hier: Wirkstoff Talazoparib (D-545); stenografisches Wortprotokoll [online]. 05.10.2020 [Zugriff: 23.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-554/2020-10-05\\_Wortprotokoll\\_Talazoparib\\_D-545.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-554/2020-10-05_Wortprotokoll_Talazoparib_D-545.pdf).
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mammakarzinom der Frau: Leitlinie; ICD-10: C50.0 - 50.9; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2018.
7. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Version 4.3, 2020; AWMF Registernummer: 032-045OL. 2020.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: breast cancer [online]. 15.07.2020 [Zugriff: 22.07.2020]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx).