

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Talazoparib
Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom,
metastasiert, kastrationsresistent, in
Kombination mit Enzalutamid**

Berlin, den 05. Juni 2024

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Wirkstoff (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, in Kombination mit Enzalutamid) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1783,
Prostatakarzinom

Auftrag: A24-22, Version 1.0, Stand: 13.05.2024:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7488/2024-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Talazoparib_D-1026.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2024-02-15-D-1026:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1058/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	5
Eingereichte Daten	6
Fragestellung 1	6
Eingeschlossene Endpunkte	7
Gesamtüberleben (OS).....	7
Morbidität	7
Symptomatik.....	8
Gesundheitszustand.....	8
HRQoL.....	8
UE	9
Fragestellung 2	9
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen	9
Fazit	9
Literaturverzeichnis	10

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Talazoparib ist ein Inhibitor der PARP-Enzyme PARP-1 und PARP-2. PARP-Enzyme sind an zellulären Signalwegen für die DNA-Schadensantwort beteiligt, z. B. für DNA-Reparatur, Gentranskription und Zelltod. PARP-Inhibitoren (PARPi) wirken sich über zwei Mechanismen zytotoxisch auf Krebszellen aus: durch Inhibition der katalytischen Aktivität der PARP und durch das sogenannte „PARP trapping“, d. h. die Verhinderung der Dissoziation der an einen PARPi gebundenen PARP-Proteine von der DNA-Läsion, wodurch DNA-Reparatur, -Replikation und -Transkription verhindert und somit die Apoptose und/oder der Zelltod verursacht werden. Die Behandlung von Krebszelllinien mit Defekten in DNA-Reparaturgenen mit Talazoparib als Einzelwirkstoff führt zu einer erhöhten Konzentration von γ H2AX, einem Marker für DNA-Doppelstrangbrüche, sowie zu einer verringerten Zellproliferation und erhöhten Apoptose. Die antitumorale Aktivität von Talazoparib wurde auch in einem aus Patientenmaterial abgeleiteten Xenograft(patient-derived xenograft, PDX)-Brustkrebsmodell mit BRCA-Mutation nach vorhergehender Patientenbehandlung mit einem platinbasierten Regime sowie in einem Androgenrezeptor(AR)-positiven Prostatakarzinom-Xenograft-Modell beobachtet. In diesen PDX-Modellen verringerte Talazoparib das Tumorwachstum und erhöhte die γ H2AX-Konzentration und Apoptose im Tumor.

Die antitumorale Wirkung der kombinierten Inhibition der PARP- und AR-Aktivität basiert auf den folgenden Mechanismen: Die Hemmung der AR-Signalübertragung unterdrückt die Expression von Genen für die homologe Rekombinationsreparatur (HRR), einschließlich BRCA1, was zu einer Sensitivität gegenüber einer PARP-Inhibition führt. Es hat sich gezeigt, dass für eine maximale AR-Funktion eine PARP1-Aktivität erforderlich ist. Somit könnte eine PARP-Inhibition die AR-Signalübertragung verringern und die Sensitivität gegenüber AR-Signalinhibitoren erhöhen.

Eine klinische Resistenz gegenüber einer AR-Blockade wird manchmal mit einer Codeletion von RB1 und BRCA2 in Verbindung gebracht, die wiederum mit einer Sensitivität gegenüber einer PARP-Inhibition zusammenhängt (1).

In dem vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung wird Talazoparib + Enzalutamid (TE) bei Erwachsenen mit vorbehandeltem und unvorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, bewertet.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Talazoparib + Enzalutamid (TE)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist ^{b,c,d}	<ul style="list-style-type: none"> Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist) oder Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist) oder Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist) oder Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit BRCA-Mutationen sowie für Patienten ohne BRCA-Mutationen mit symptomatischem Verlauf der Erkrankung).
2	Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist ^{b,e}	<p>Patientenindividuelle Therapie^f unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist), Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet), Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon und Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung,

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
		die eine NHA umfasste, progredient ist) unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des BRCA1/2-Mutationsstatus.
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. Darüber hinaus wird eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen während der Studie vorausgesetzt (z. B. Einsatz von Bisphosphonaten, Denosumab, Bestrahlung).</p> <p>c. Die vorliegend bestimmte ZVT umfasst gemäß G-BA mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>d. Bei der Bestimmung der ZVT wird davon ausgegangen, dass die Patienten bereits eine Vortherapie mittels Docetaxel oder NHA in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können.</p> <p>e. Bei der Bestimmung der ZVT wird davon ausgegangen, dass die Patienten zusätzlich zur vorherigen Therapie des mCRPC auch bereits eine weitere Vortherapie mittels Docetaxel oder NHA in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können.</p> <p>f. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass Studienärztinnen und -ärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des genannten Kriteriums ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes, kastrations-resistentes Prostatakarzinom; NHA: neuartige hormonelle Substanz</p>		

Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu.

Eingereichte Daten

Fragestellung 1

Es wurden Daten aus der zulassungsrelevanten, noch laufenden, multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie der Phase III, TALAPRO-2 (2–4), zum Vergleich von TE mit Enzalutamid + Placebo (EP) bei Erwachsenen mit mCRPC in der Erstlinie, eingereicht.

Die Studie besteht aus drei Kohorten:

- Kohorte 1 umfasst die Patienten ohne HRR-Mutation oder unbekanntem Mutationsstatus.
- Kohorte 2 umfasst die Patienten mit HRR-Mutation.
- Kohorte 3 ist eine Extensionskohorte und umfasst nur chinesische Patienten, als Auflage der chinesische Zulassungsbehörden. Diese Kohorte umfasst 125 Patienten.

Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) nur Daten zu einer Teilpopulation der Studie für diese Nutzenbewertung eingereicht, nämlich der Patienten der Kohorten 1 und 2.

Allerdings wurden 169 Patienten mit HRR-Mutation zunächst in Gruppe 1 randomisiert und finden sich sowohl in Kohorte 1 als auch in Kohorte 2 wieder. Ähnlich verhält es sich mit 54 chinesischen Patienten, die sowohl in Kohorte 1 und Kohorte 3 enthalten sind (IQWiG Dossierbewertung S. I.42-43).

Aus diesem Grund hat das IQWiG eine Metaanalyse der 1035 Patienten ohne Überlappung durchgeführt. Es entfielen 402 Patienten auf den TE-Arm, wobei 85/402 (21 %) eine HRR-Mutation hatten und 403 Patienten entfielen auf den EP-Arm, wobei 84/403 (21 %) eine HRR-Mutation hatten.

Der Großteil der Patienten (70 %) hatte einen Gleason-Score ≥ 8 bei Diagnosestellung.

Primärer Endpunkt der Studie war das radiologisch bestätigte progressionsfreie Überleben (rPFS). Sekundäre Endpunkte waren unter anderem Gesamtüberleben (OS), Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und unerwünschte Ereignisse (UE).

Es wurden nur Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status von 0 oder 1 (guter Allgemeinzustand) eingeschlossen.

Insgesamt besteht Unsicherheit, ob auch Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, für die eine Chemotherapie klinisch indiziert gewesen wäre und für die Enzalutamid entsprechend keine geeignete ZVT darstellt. TE ist zugelassen für erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. In der Studie TALAPRO-2 war dies kein explizites Einschlusskriterium. Es war lediglich vorgegeben, dass nur Patienten mit einem BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) Item 3 (stärkster Schmerz) < 4 (entsprechend keiner oder einer milden Symptomatik) eingeschlossen werden. Die adäquate Behandlung von Knochenmetastasen in der Studie TALAPRO-2 ist ebenfalls unklar.

Eingeschlossene Endpunkte

Gesamtüberleben (OS)

Für den Endpunkt OS zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Patienten mit HRR-Mutation zeigt sich bei der Betrachtung der Ergebnisse ein statistisch signifikanter Vorteil, es liegt jedoch kein statistisch signifikanter Interaktionstest vor.

Morbidität

Für die Endpunkte symptomatischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression und Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) zeigt sich in der Metaanalyse ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor, somit besteht hier ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TE.

Symptomatik

Für die Endpunkte Fatigue, Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von TE.

Für den Endpunkt Schmerzen zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor. Für Patienten mit HRR-Mutation ergibt sich somit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TE.

Für die Endpunkte Darmsymptome und hormonbehandlungsbezogene Symptome, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Symptome des Harntraktes zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor. Für Patienten mit HRR-Mutation ergibt sich somit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TE.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

HRQoL

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von TE. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor, für diese Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TE.

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor. Für die Patienten mit HRR-Mutation ergibt sich ein Zusatznutzen von TE, für die Patienten ohne HRR-Mutation ergibt sich allerdings ein geringerer Nutzen von TE.

Für den Endpunkt Rollenfunktion zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von TE für Patienten ohne HRR-Mutation.

Für die Endpunkte emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion und Sexualität zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

UE

Für die Endpunkte schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE, Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE), Anämie (schwere UE) und Untersuchungen (schwere UE) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von TE.

Fragestellung 2

Zu dieser Fragestellung wurden keine relevanten Daten eingereicht, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen

Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der Unsicherheiten, ob für alle Patienten der Studienpopulation eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert war und ob für alle Patienten eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen möglich war, ist reduziert. Insgesamt können aufgrund dieser Einschränkung auf Basis der vorliegenden Informationen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte ausgesprochen werden.

Für den Endpunkt OS zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Patienten mit HRR-Mutation zeigt sich bei der Betrachtung der Ergebnisse ein statistisch signifikanter Vorteil, es liegt jedoch kein statistisch signifikanter Interaktionstest vor.

Bei den weiteren Endpunkten zeigt sich auch kein klarer Vorteil für TE. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TE im Vergleich zu PE, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Aus Sicht der AkdÄ ist somit für Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist kein Zusatznutzen für TE vorhanden.

Allerdings zeigte sich in der TALAPRO-2-Studie für die Patienten mit BRCA1/2-Mutationen ein um 80 % niedrigeres Risiko für eine Progression oder Tod, bei den Patienten in der nicht-BRCA1/2-Gruppe war dieses Risiko nur um 32 % reduziert (2). Daher wäre es empfehlenswert, den Beschluss auf zwei Jahre zu befristen, damit weitere Daten zu der Gruppe der Patienten mit BRCA1/2-Mutationen vorgelegt werden können, da diese eventuell von einer Behandlung mit Talazoparib profitieren könnten.

Für Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist (Fragestellung 2) ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ ist für Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist (Fragestellung 1) ein Zusatznutzen für TE **nicht belegt**. Es wird empfohlen, den Beschluss auf zwei Jahre zu befristen.

Für Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist (Fragestellung 2) ist ein **Zusatznutzen** für Talazoparib **nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

1. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation „Talzenna® 0,1 mg/0,25 mg/ 1mg Hartkapseln“. Stand: Januar; 2024.
2. Fizazi K, Azad AA, Matsubara N, Carles J, Fay AP, Giorgi U de et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med* 2024; 30(1):257–64. doi: 10.1038/s41591-023-02704-x.
3. Agarwal N, Azad AA, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Heinrich D et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2023; 402(10398):291–303. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01055-3.
4. Agarwal N, Azad A, Shore ND, Carles J, Fay AP, Dunshee C et al. Talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: TALAPRO-2 phase III study design. *Future Oncol* 2022; 18(4):425–36. doi: 10.2217/fon-2021-0811.