

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

5. Juni 2024

Stellungnahme zur

Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Talazoparib

(neues Anwendungsgebiet, Prostatakarzinom, Kombination mit Enzalutamid)

veröffentlicht am 15. Mai 2024

Vorgangsnummer 2024-02-15-D-1026

IQWiG Bericht Nr. 1783

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Talazoparib (Talzenna®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Talazoparib ist ein weiteres Verfahren zu einem PARP-Inhibitor beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC). Talazoparib ist zugelassen in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung von Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. Der G-BA hat zwei Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine vorherige Therapie des mCRPC	- Abirateron - Enzalutamid - Olaparib - Olaparib + Abirateron	beträchtlich	Hinweis	ohne HRR Mutation	geringer	-
				mit HRR Mutation	nicht belegt	-
vorherige Behandlung des mCRPC	- Patienten-individuelle Therapie (Abirateron, Enzalutamid, Olaparib, Olaparib + Abirateron)	beträchtlich	Hinweis		nicht belegt	

Unsere Anmerkungen sind:

- In den aktuellen Leitlinien wird bei Patienten mit mCRPC die Therapie-steuernde Bestimmung des HRR-Status empfohlen. Dadurch findet eine stärkere Differenzierung der Vergleichstherapie statt.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist TALAPRO-2, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 805 Patienten (Kohorte 1) zum Vergleich von Enzalutamid + Talazoparib vs Enzalutamid. Die Subpopulation von Patienten mit Defekt der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) (Kohorte 2) umfasste 399 Patienten.
- In TALAPRO-2 führte Enzalutamid + Talazoparib gegenüber Enzalutamid zur statistisch signifikanten Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens, nicht der Gesamtüberlebenszeit. Bei Auswertung von Kohorte 2 zeigte sich ein positiver Einfluss von Enzalutamid + Talazoparib auf die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der Effekt war vor allem durch die Population von Patienten mit BRCA-Mutation getriggert.
- Die Nebenwirkungen von Talazoparib sind substanzklassenspezifisch. Im Vordergrund bei Talazoparib steht die Anämie.
- Im Bericht des IQWiG findet eine Aufrechnung von Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Nebenwirkungen statt, hier fehlt eine adäquate und validierte Methodik. Die daraus resultierende IQWiG-Bewertung eines geringeren Zusatznutzens bei Patienten ohne HRR-Defekt gegenüber der ZVT und eines nicht belegten Zusatznutzens für Patienten mit HRR-Defekt ist klinisch nicht nachvollziehbar.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Olaparib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Die Kombination von Enzalutamid mit Talazoparib erweitert die therapeutischen Optionen beim mCRPC. Unklar ist, welche Patienten ohne HRR-Defekt von Talazoparib profitieren, und in welchem Ausmaß.

2. Einleitung

Prostatakrebs ist der häufigste Krebs des Mannes, für das Jahr 2022 wurden etwa 70.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern in Deutschland prognostiziert. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren. Der interindividuelle Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen Krankheitsbildern ohne Beeinträchtigung von Lebenserwartung und –qualität bis zu akuten Verläufen mit früher, vor allem ossärer Metastasierung.

In fast allen Stadien der Erkrankung stehen heute verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Die Auswahl orientiert sich an individuellen Risikofaktoren, Komorbidität und den Präferenzen des Patienten. In lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, in fortgeschrittenen Stadien palliativ mit dem Ziel der Lebensverlängerung bei guter Lebensqualität.

Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollten die therapeutischen Optionen und das therapeutische Vorgehen interdisziplinär im Tumorboard beraten und festgelegt werden [1, 2].

3. Stand des Wissens

Das mCRPC ist biologisch heterogen. Bei bis zu einem Drittel der Patienten werden in den Tumorzellen genetische Aberrationen gefunden, die den physiologischen Mechanismus der DNS-Reparatur beeinflussen. Hierzu gehören vor allem (in alphabetischer Reihenfolge): ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, HDAC2 und PALB2 [3-5]. BRCA1/2-Mutationen machen etwa ein Drittel der Aberrationen aus. Sie können sowohl hereditär bei Trägern von Keimbahnmutationen sein als auch einen somatischen Ursprung mit einer erworbenen, auf das Tumorgewebe beschränkten Alteration haben. Relevant ist die Testung auf HRR-Defekte durch die Verfügbarkeit von Inhibitoren der Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP Inhibitoren, PARPi) geworden. Zur Testung empfohlen wird Tumorgewebe aus einer Metastase. Alternativ kann (weniger invasiv) auch das Material des Primärtumors untersucht werden. Letzteres birgt allerdings die Gefahr, dass molekulare Veränderungen, die erst während der metastatischen Tumorprogression auftreten, verpasst werden.

Die aktuelle S3 Leitlinie zum Prostatakarzinom empfiehlt eine Testung auf Defekte der homologen Rekombination und stratifiziert die Therapieempfehlungen nach dem Nachweis von Defekten, spezifisch den Nachweis von BRCA 1/2 Mutationen. Das reflektiert zum einen die Ergebnisse der klinischen Studien zu PARP-Inhibitoren mit Hinweisen auf eine besondere Sensitivität von HRD-positiven Patienten und z. T. auch die spezifischen Zulassungsbedingungen.

Talazoparib ist ein oraler PARP-Inhibitor. Es ist seit Juni 2019 zugelassen für die Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei Patientinnen mit Nachweis einer *gBRCA*-Mutation. Jetzt erfolgte die nicht an den BRCA-Mutationsstatus gekoppelte Zulassung für das mCRPC. Daten der Zulassungsstudie sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

Tabelle 2: Talazoparib + Enzalutamid beim mCRPC

Studie	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	rPFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
TALAPRO- 2 [6], Dossier	mCRPC, alle	Enzalutamid + Placebo	Enzalutamid + Talazoparib	805	43,8 vs 61,7 ⁶	21,9 vs n.e. 0,63 ⁷ p < 0,0001	38,2 vs n.e. ⁸ 0,84 n. s.

	mCRPC, HRR defizient	Enzalutamid + Placebo	Enzalutamid + Talazoparib	399	39,1 vs 67,1	13,8 vs n.e. 0,45 p < 0,0001	30,8 vs 41,9 0,67 p = 0,0182
--	----------------------------	----------------------------------	--------------------------------------	------------	---------------------	--	---

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – radiologisches Ansprechen in %; ³ rPFÜ – radiologisches, progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;** ⁷ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n.e. – Median nicht erreicht;

Auf der Basis der Daten von TALAPRO-2 wurde Talazoparib in Kombination im Juni 2023 von der FDA für Patienten mit mCRPC und HRR-Defekt zugelassen, im Januar 2024 von der EMA für die gesamte Indikation.

4. Dossier und Bewertung von Olaparib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Festlegung des G-BA entspricht der breiten Indikation von Talazoparib + Enzalutamid und den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Diese differenzieren allerdings jetzt nach Nachweis eines HRR-Defektes. Für Patienten mit Nachweis einer BRCA1/2-Mutation erweitert sich die Vergleichstherapie dann um die Kombination Niraparib + Abirateron.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist TALAPRO-2, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. In TALAPRO-2 war eine Vorbehandlung zusätzlich zur ADT entsprechend der Einschlusskriterien nur in geringem Umfang möglich. Ca. 29 % der Patienten erhielten Docetaxel in der metastasierten, hormonsensitiven Situation.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist einer der wichtigsten Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie.

In der Gesamtstudie fand sich zum Datenschnitt und nach medianen Beobachtungsdauer von etwa 27 Monaten in TALAPRO-2 keine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit in der Gesamtstudienpopulation.

In der Gruppe der Patienten mit HRR-Defekt wurde die Überlebenszeit mit **41,9** vs **30,8** Monaten statistisch signifikant verlängert (HR 0,67; p=0,0182).

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate

In TALAPRO-2 war das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFÜ) der primäre Endpunkt. Der Endpunkt rPFÜ entspricht dem allgemein anerkannten Vorgehen in Studien beim mCRPC. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Talazoparib mit einem signifikanten Unterschied im rPFÜ in der Gesamtpopulation (HR 0,63) und Gruppe der Patienten mit HRR-Defekt (HR 0,45).

4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in TALAPRO-2 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 sowie des BPI-SF zur Schmerzbewertung erhoben. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtpopulation, aber zugunsten von Talazoparib bei den Patienten mit HRR-Defekt in den Kategorien „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“, „Körperliche Funktion“ und „emotionale Funktion“. Bei der Schmerzbewertung waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen erkennbar.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Eine tabellarische Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse findet sich in der Publikation, und in Tabelle 3.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [6]

Adverse event	Talazoparib+ enzalutamide (N= 198)		Placebo + enzalutamide (N= 199)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any adverse event	196 (99)	134 (68)	191 (96)	79 (40)
Treatment-related adverse event	180 (91)	105 (53)	144 (72)	28 (14)
Serious adverse event	60 (30)	54 (27)	40 (20)	32 (16)
Serious and treatment-related adverse event	27 (14)	23 (12)	0	0
Adverse event resulting in dose interruption of:				
Talazoparib/placebo ^b	114 (58)	.	34 (17)	.
Enzalutamide ^c	67 (34)	.	31 (16)	.
Adverse event resulting in dose reduction of:				
Talazoparib/placebo ^b	103 (52)	.	11 (6)	.
Enzalutamide ^c	28 (14)	.	12 (6)	.
Adverse event resulting in permanent drug discontinuation of:				
Talazoparib/placebo ^b	20 (10)	.	14 (7)	.
Enzalutamide ^c	15 (8)	.	14 (7)	.
Grade 5 adverse event	3 (2) ^d	.	5 (3) ^d	.
Most common adverse events (all grades in ≥10% of patients) ^e				
Anemia	128 (65)	81 (41)	31 (16)	9 (5)
Fatigue	66 (33)	3 (2)	53 (27)	2 (1)
Neutropenia	64 (32)	37 (19)	13 (7)	2 (1)
Thrombocytopenia	49 (25)	14 (7)	5 (3)	1 (<1)
Nausea	41 (21)	3 (2)	34 (17)	1 (<1)
Decreased appetite	40 (20)	2 (1)	28 (14)	2 (1)
Back pain	39 (20)	3 (2)	44 (22)	2 (1)
Leukopenia	37 (19)	11 (6)	15 (8)	0
Hypertension	36 (18)	16 (8)	38 (19)	16 (8)

Adverse event	Talazoparib+ enzalutamide (N= 198)		Placebo + enzalutamide (N= 199)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Asthenia	31 (16)	4 (2)	29 (15)	0
Constipation	26 (13)	0	33 (17)	0
Fall	26 (13)	4 (2)	24 (12)	3 (2)
Arthralgia	25 (13)	0	44 (22)	0
Diarrhea	24 (12)	0	22 (11)	0
Hot flush	23 (12)	0	28 (14)	0
Dizziness	20 (10)	1 (<1)	15 (8)	2 (1)
Headache	12 (6)	0	22 (11)	1 (<1)

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 war im Talazoparib-Arm erhöht: **27 vs 16%**. Häufigste Nebenwirkung war Anämie, 36% der Patienten benötigten eine Erythrozytentransfusion.

Die Rate von Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, war unter Talazoparib höher als im Kontroll-Arm mit **18 vs 14%** [11].

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist sehr umfangreich. Die zusätzliche Bildung einer Subgruppe auf der Basis des HRR-Status ist sinnvoll. Eine Methodik für den primären Studienendpunkt „radiologisches progressionsfreies Überleben“ steht nicht zur Verfügung.

Die in der Population der Patienten mit HRR-Defizienz durchgeführte, subjektive Aufrechnung der Verlängerung der Überlebenszeit, der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Verbesserung von Parametern der Lebensqualität gegenüber den Nebenwirkungen ist nicht nachvollziehbar.

Die Terminologie „HRR-Mutation“ ist ungewöhnlich. Die Mutationen finden sich in den relevanten Genen, dies führt zu HRR-Defekten.

Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Olaparib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7].

ESMO-MCBS v1.1 Talazoparib Prostatakarzinom

3

6. Kombinationstherapie

Talazoparib wird regelhaft in Kombination mit Enzalutamid appliziert.

7. Diskussion

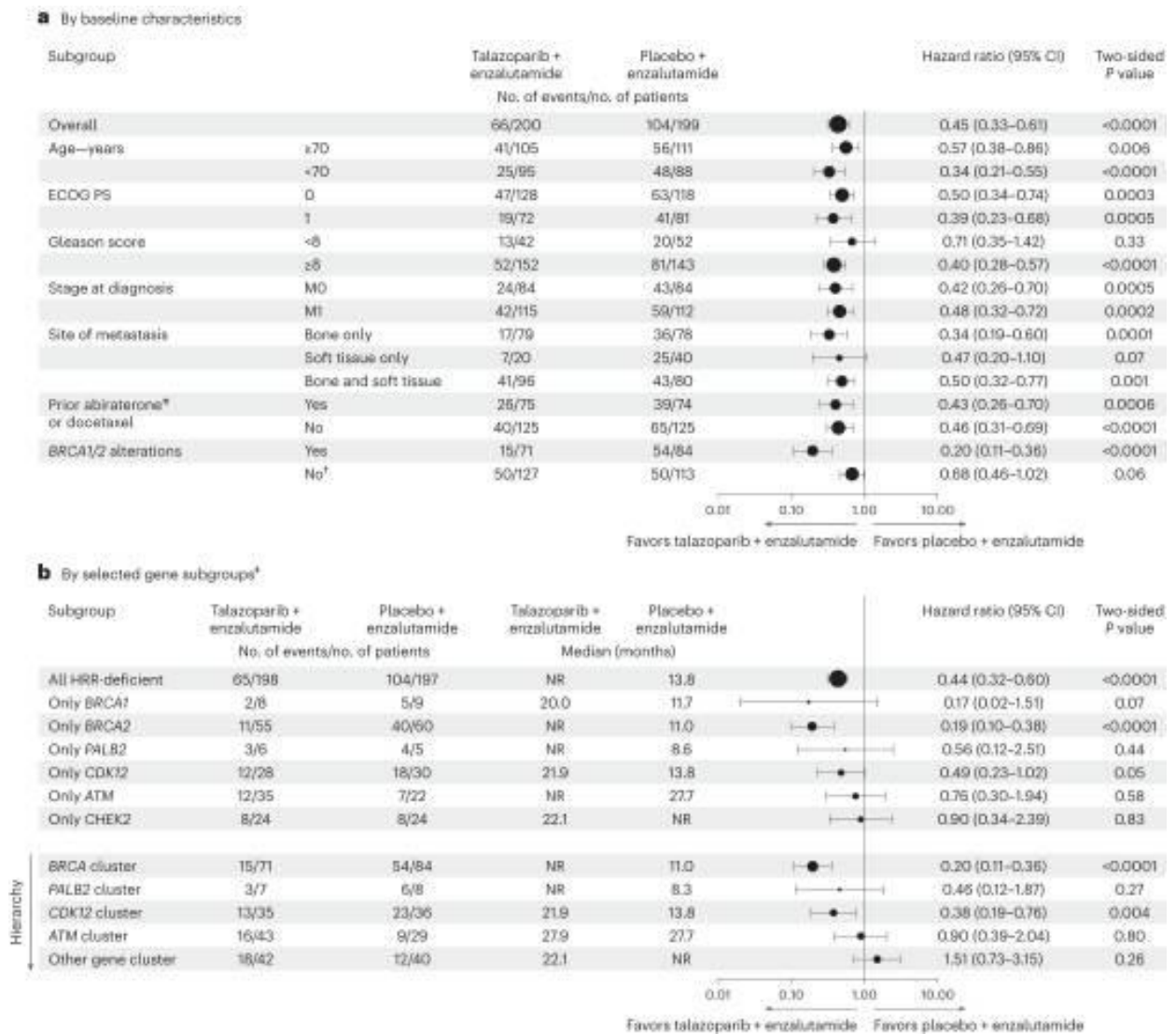
PARP-Inhibitoren gehören zu den Hoffnungsträgern der zielgerichteten Therapie. Das Konzept einer Hemmung der intrazellulären Reparatur von Chemotherapie-induzierten DNS-Schäden ist klinisch

relevant und vielfältig anwendbar. Die hohen Erwartungen werden zunehmend erfüllt. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind folgende Fragen zu diskutieren:

Welche Patienten profitieren von Talazoparib?

Die EMA hat sich für eine breite, die FDA für eine restriktive Zulassung entschieden. Eine gute Diskussionsbasis bietet die Subgruppenanalyse des radiologischen, progressionsfreien Überlebens (rPFS) aus der Primärpublikation, siehe Abbildung 1.

Tabelle 4: Multiparametrischen Analyse des rPFS []



Die klinischen Parameter im oberen Teil der Abbildung (a) zeigen nur geringe Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Bei den genetischen Subgruppen im unteren Teil der Abbildung (b) wird der Vorteil zugunsten von Talazoparib am deutlichsten bei Patienten im BRCA-Cluster und insbesondere bei Patienten mit BRCA2-Mutation erkennbar (HR 0,19; p<0,0001). Ebenfalls profitieren möglicherweise Patienten im CDK12-Cluster.

Welcher ist der beste PARP-Inhibitor?

Mangels direkt vergleichender Daten kann derzeit keine Entscheidung zwischen Niraparib/Abirateron (Fixkombination) [8], Olaparib/Abirateron [9] und Talazoparib/Enzalutamid getroffen werden.

Management von Nebenwirkungen

Bei den hämatologischen Nebenwirkungen von Talazoparib handelt es sich um Substanzklassen-Effekte. Charakteristisch ist die Suppression der Hämatopoese, im Vordergrund steht bei Talazoparib die Erythropoese. In Kombination mit dem Erythropoese-supprimierenden Effekt der Androgendeprivation ist die Anämie besonders zu beachten. Hier ist ein sorgfältiges Management einschl. Beobachtung und Vermeidung weiterer Anämie-fördernder Defizite (Eisenmangel, Folsäure/Vitamin-B12-Mangel) erforderlich.

8. Literatur

1. Prostate cancer, EAU guideline 2023. [EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023](https://www.euro.who.int/en/health-topics/Prevention-and-control-of-diseases/prevention-and-control-of-diseases/EAU-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023) 2023-03-27-131655_pdyv.pdf (d56bochluxqnz.cloudfront.net)
2. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, 2024. [AWMF Leitlinienregister](https://www.awmf.org/leitlinienregister)
3. Pritchard C, Mateo J, Walsh M, Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. The New England journal of medicine. 2016;375:443-453. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27433846/>
4. Sokolova A, Cheng H. Genetic Testing in Prostate Cancer. Curr Oncol Rep. 2020;22(1):5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31974718/>
5. Olmos D, Lorente D, Alameda D, Cattrini C, Romero-Laorden N, Lozano R, et al. Presence of somatic/germline homologous recombination repair (HRR) mutations and outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) receiving first-line (1L) treatment stratified by BRCA status. Journal of Clinical Oncology. 2023;41:5003-5003. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5003
6. Fizazi K, Azad A, Matsubara N, Carles J, Fay A, De Giorgi U, 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):257-264. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38049622/>
7. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](https://www.esmo.org/clinical-trials-studies-and-publications/ESMO-MCBS-Scorecards)
8. Chi K, Rathkopf D, Smith M, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2023;41(18):3339-3351. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36952634/>
9. Saad F, Clarke N, Oya M, Shore N, Procopio G, Guedes J, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023;24(10):1094-1108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37714168/>

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Carsten Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena) und Prof. Dr. A. Heidenreich (Universitätsklinikum Köln, Klinik für Urologie, Köln) erarbeitet.