



## **(20978) TALZENNA, Pfizer AG**

### **Befristete Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2020**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

TALZENNA wurde von Swissmedic per 12. Dezember 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Talzenna ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativem Mammakarzinom mit einer Keimbahn-BRCA-Mutation, die zuvor mit einem Anthracyclin und/oder einem Taxan (sofern nicht kontraindiziert) entweder in neoadjuvanter, adjuvanter oder lokal fortgeschrittener/metastasierter Situation behandelt wurden.*

*Patienten mit Hormonrezeptor(HR)-positivem Brustkrebs sollen unter angemessener vorangegangener endokriner Therapie eine Progression gezeigt haben oder für eine endokrine Behandlung als ungeeignet angesehen werden.“*

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Krebszellen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen können DNA-Doppelstrangbrüche nur noch ungenügend reparieren, weshalb die Tumoren in hohem Masse abhängig sind von Reparaturpfaden für die Behebung von Einzelstrangbrüchen, welche vom PARP (poly(adenosine diphosphate-ribose) Polymerase) Enzym reguliert wird. PARP-Inhibierung führt in BRCA1/2-mutierten Zellen zum Zelltod bedingt durch die Akkumulation von irreparablen DNA-Schäden. Zusätzlich zur katalytischen Inhibition induzieren PARP-Inhibitoren das «PARP-Trapping» am Ort der DNA Schäden (PARP-Inhibitoren binden an das aktive Zentrum der PARPs, die mit der DNA assoziiert sind, und verhindern so deren Dissoziation von der DNA, so dass die DNA für Basenexzisionsreparatur-Enzyme (BER) nicht zugänglich ist, es kommt zum Doppelstrangbruch). Die Kapazität zum PARP-DNA-Trapping variiert unter den PARP-Inhibitoren und korreliert nicht mit der katalytischen Inhibition durch PARP. Es gibt Hinweise, dass das PARP-DNA-Trapping effektiver den Zelltod induzieren kann als die katalytische Inhibition alleine.

#### **Studie 1 (EMBRACA-Studie)**

Adam D et al, Patisiran, Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation in: N Engl J Med. 2018 Aug 23; 379(8): 753-763

##### Design

Bei der EMBRACA-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte (2:1), zweiarmige Multizenterstudie im Parallelgruppendesign zur Evaluation von Wirksamkeit und Sicherheit von Talazoparib im Vergleich zur Standardtherapie (physician's choice: Capecitabin, Gemcitabin, Eribulin, Vinorelbin) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasierten Brustkrebs, welche zuvor Chemotherapie(n) gegen die metastasierte Erkrankung erhalten hatten.

#### Einschlusskriterien (kumulativ)

- ◆ Lokal fortgeschrittener Brustkrebs, der nicht kurativ mit Radiotherapie oder Chirurgie behandelt werden konnte ODER metastasierte Erkrankung, die mit systemischer zytotoxischer Chemotherapie (Monotherapie) behandelt werden kann
- ◆ Dokumentierte deletäre (oder vermutete deletäre) oder pathogene Keimbahn-BRCA1/BRCA2-Mutation
- ◆ Nicht mehr als 3 vorangehende Chemotherapien, einschliesslich Regimes für lokal fortgeschrittene und/oder metastasierte Erkrankung (keine Einschränkung bezüglich vorangehender hormonaler Therapien oder zielgerichteter Therapien wie beispielsweise mTOR oder CDK4/6-Inhibitoren, Immunonkologischer Wirkstoffe, Tyrosinkinaseinhibitoren oder monoklonaler Antikörper gegen CTL4 oder VEGF)
- ◆ Vorangehende Behandlung mit einem Taxan und/oder einem Anthrazyklin (im adjuvanten, neoadjuvanten, lokal fortgeschritten oder metastasierten Setting), ausser bei Kontraindikationen
- ◆ ECOG PS  $\leq$  2 (zu Beginn ECOG PS  $<$ 2, nach Protokoll-Amendment wurden auch Patienten mit ECOG PS 2 eingeschlossen, entsprechend der CHMP Empfehlung, da mehrlinig vorbehandelte Patienten mit ECOG PS 2 eher der Zielpopulation entsprechen).

#### Ausschlusskriterien:

- ◆ Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses ohne vorangehende adjuvante Chemotherapie (ausser der Prüfarzt entscheidet, dass eine von 4 zytotoxischen Chemotherapien im Kontrollarm bei dem Patienten eingesetzt worden wäre)
- ◆ Vorangehende PARP-Inhibitortherapie
- ◆ Kein Kandidat für die Behandlung mit mindestens 1 PCT<sup>1</sup>-Behandlung gemäss Protokoll (Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Vinorelbin)
- ◆ Objektive Progression während einer platinbasierten Chemotherapie, welche zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses verabreicht wurde (niederdosierte Platintherapie in Kombination mit Radiotherapie war erlaubt)
- ◆ Patienten, welche eine platinbasierte Therapie im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting erhielten konnten in die Studie eingeschlossen werden; jedoch durften die Patienten keinen Rückfall innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis der vorangehenden Platintherapie erlitten haben
- ◆ Zytoxische Chemotherapie innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung
- ◆ Radiotherapie oder antihormonelle Therapie oder zielgerichtete innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung
- ◆ HER2-positiver Brustkrebs
- ◆ Active inflammatory breast cancer
- ◆ ZNS-Metastasen (ausser adäquat behandelt)

#### Stratifizierung nach:

- ◆ Anzahl vorangehender zytotoxischer Chemotherapien (0 vs. 1, 2 oder 3)
- ◆ TNBC status (yes vs. no)
- ◆ History of CNS metastases

#### Intervention

- ◆ Talazoparib 1mg täglich (N=287)

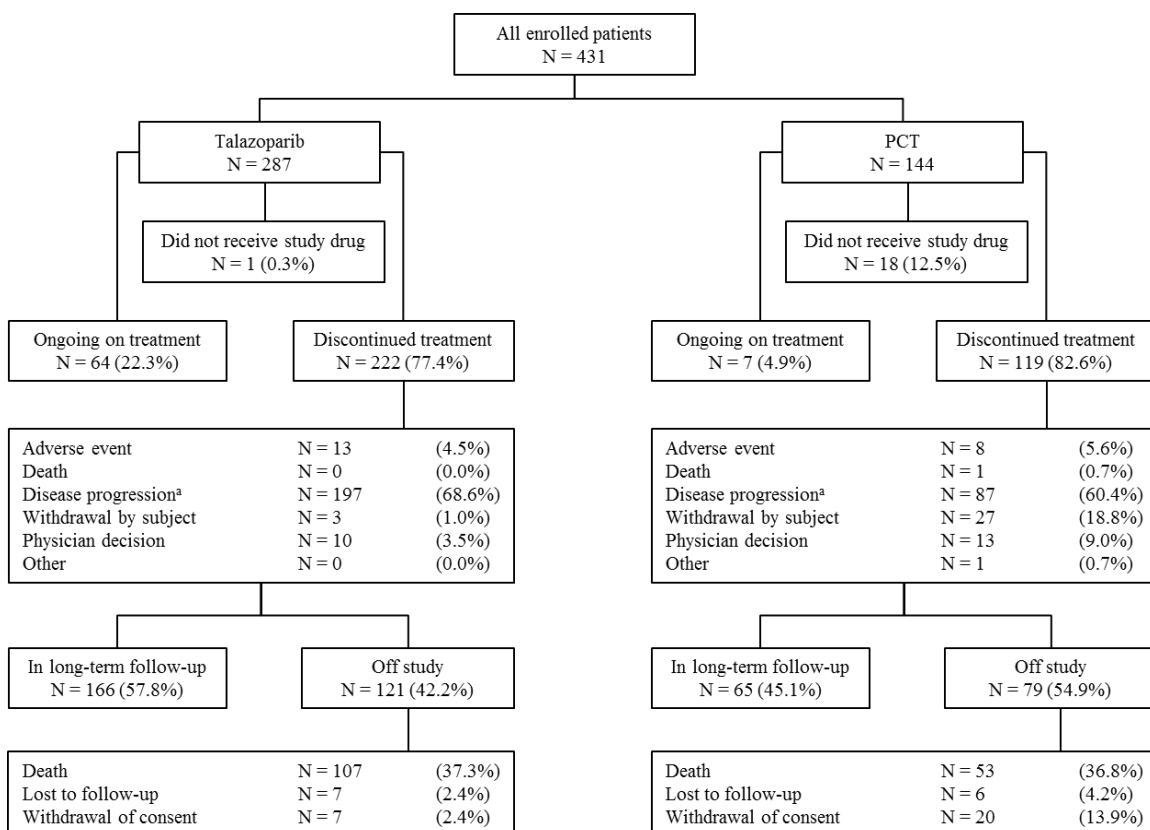
---

<sup>1</sup> Physician's choice of treatment

- ◆ Standardtherapie (physician's choice of therapy<sup>2</sup>, N=144):<sup>3</sup>
  - **Capecitabin:** 1250 mg/m<sup>2</sup> 2mal täglich oral (BID) Tage 1-14 eines 21-tägigen Zyklus
  - **Eribulin** (Eribulin mesylate):
    - 1.4 mg/m<sup>2</sup> (entsprechend Eribulin 1.23 mg/m<sup>2</sup>), als intravenöse Infusion an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus
  - **Gemcitabin:** 1250 mg/m<sup>2</sup>, als intravenöse Infusion an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus
  - **Vinorelbin:** 30 mg/m<sup>2</sup>, als intravenöse Infusion wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 eines 21-tägigen Zyklus

Nach Randomisierung zogen sich 18 Patienten im Standardtherapie-Arm und 1 Patient im Talazoparib-Arm vor Behandlungsbeginn zurück (Rückzug des Consent).

#### Patientenfluss:



#### Baselinecharakteristika

Die mediane Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung und die mediane Zeit von der Diagnose bis zu «advanced disease» war kürzer im Talazoparib-Arm als im PCT-Arm (Talazoparib: 3.9 und 1.9 / PCT: 5.0 und 2.7). Der Anteil an Patienten, bei denen sich der Brustkrebs sich innerhalb von 12 Monaten zum Stadium der fortgeschrittenen Erkrankung entwickelte war höher im Talazoparib-Arm

<sup>2</sup> Die CHMP der EMA empfahl der Zulassungsinhaber, auch platinbasierte Chemotherapien als physician's choice of treatment zu erlauben, die Zulassungsinhaber folgte dem nicht. Anm. BAG: insbesondere bei triple-negativen Patienten sind platinbasierte Chemotherapien eine Therapiealternative.

<sup>3</sup> Aus dem Assessment Report der EMA lässt sich folgendes entnehmen: "The Scientific Advisory Group (SAG) further noted that the control group of the pivotal clinical study excluded the use of **platinum-containing regimen, which is considered more efficacious than the physician's choice monotherapies used in the pivotal trial.** Thus, a smaller effect of PARP-inhibition would be expected compared to current standard treatments. Furthermore, the compliance in the physician's choice arm indicated problems. **Whether a PARP-inhibitor is more efficacious than platinum-containing regimens in the population of gBRCA-associated metastatic breast cancer has not been established.**"

verglichen mit dem PCT-Arm, was auf aggressivere Erkrankungen im Talazoparib-Arm hindeuten könnte.

Beim medianen Follow-up bis zu 11.2 Monaten hatten mehr Patienten im Talazoparib-Arm eine Progression oder waren verstorben als im PCT-Arm (64.8% vs. 57.6%).

Etwa 1/3 der Patienten hatten keine vorangehende zytotoxische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten.

	<b>Talazoparib</b>	<b>Standard-Therapie</b>
	<b>N=287</b>	<b>N=144</b>
Alter (median)	45	50
<b>Alter &lt; 50 Jahre</b> N, (%)	182 (63.4)	67 (46.5)
<b>ECOG PS</b>		
0	53.3	58.3
1	44.3	39.6
<b>Breast cancer stage N (%)</b>		
Locally advanced	15 (5.2)	9 (6.2)
Metastatic	271 (94.4)	135 (93.8)
<b>Hormone-receptor status N (%)</b>		
Triple negative	130 (45.3)	60 (41.7)
Hormone-receptor-positive	157 (54.7)	84 (58.3)
<b>BRCA status N (%)</b>		
BRCA1-positive	133 (46.3)	63 (43.8)
BRCA2-positive	154 (53.7)	81 (56.2)
< 12 months disease free interval from initial diagnosis to advanced breast cancer N (%)	108 (37.6)	42 (29.2)
Vorangehende adjuvante oder neo-adjuvante Therapie N (%)	238 (82.9)	121 (84.0)
Anzahl vorangehende hormontherapie-basierte Regimes für HR-positiven Brustkrebs in der Talazoparib-Gruppe (157 Patienten) und der Standardtherapiegruppe (84 Patienten)		
Median	2.0	2.0
Range	0-6	0-6
Vorangehende Platintherapie N (%)	46 (16.0)	30 (20.8)
Vorangehende Zytotoxische Regimes <sup>4</sup> für fortgeschrittenen Tumor (median 1) N (%)		
0	111 (38.7)	54 (37.5)
1	107 (37.3)	54 (37.5)
2	57 (19.9)	28 (19.4)
3	12 (4.2)	8 (5.6)
<u>Anzahl Patienten mit folgenden vorangehenden Therapien:</u>		
<i>Hormonelle/Aromataseinhibitor</i>	161 (56.1%)	77 (53.5%)
<i>Zielgerichtete Therapien</i>	83 (28.9%)	43 (29.9%)
<i>Neoadjuvante/adjuvanten Therapien</i>	238 (82.9%)	121 (84.0%)
<i>Anthrazykline</i>	243 (84.7%)	115 (79.9%)
<i>Taxane</i>	262 (91.3%)	130 (90.3%)
<i>Capecitabine</i>	73 (25.4%)	43 (29.9%)
<i>Eribulin</i>	11 (3.8%)	7 (4.9%)

<sup>4</sup> Es ist nicht ganz klar, was unter zytotoxischem Regime subsumiert wird

<i>Immuntherapie</i>	2 (0.7%)	1 (0.7%)
<i>Platin-Behandlung</i>	46 (16.0%)	30 (20.8%)
<i>Zytotoxische Behandlung</i>	282 (98.3%)	142 (98.6%)
<i>CDK/4/6-Inhibitoren</i>	16 (5.6%)	6 (4.2%)

<b>Prior Anthracycline Treatment</b>			
<b>Prior Taxane Treatment</b>	<b>neoadjuvant/ adjuvant</b>	<b>fortgeschritten</b>	<b>any setting</b>
<b><i>Talazoparib</i></b>			
neoadjuvant/adjuvant	181 (63.1%)	12 (4.2%)	189 (65.9%)
advanced	57 (19.9%)	29 (10.1%)	84 (29.3%)
any setting	205 (71.4%)	37 (12.9%)	225 (78.4%)
<b><i>PCT</i></b>			
neoadjuvant/adjuvant	87 (60.4%)	1 (0.7%)	87 (60.4%)
advanced	31 (21.5%)	12 (8.3%)	43 (29.9%)
any setting	95 (66.0%)	13 (9.0%)	106 (73.6%)

Primärer Endpunkt (composite endpoint)

Radiologisches Progression Free Survival (PFS), bestimmt durch IRF<sup>5</sup>.

Sekundäre Endpunkte (nicht abschliessend):

Overall Response Rate (ORR)

Overall Survival (OS): Keine Hypothesentestung für die Interimsanalyse (HR und 95% CI deskriptiv). Die finale Analyse ist geplant, wenn ungefähr 321 Todesfälle aufgetreten sind.

Statistische Auswertung erfolgt mit Anpassung für multiples Testen (dreistufiges Gate-keeping Methode bis Stufe OS, keine Anpassungen für sekundäre und exploratorische Endpunkte ausser OS. Deshalb sind – abgesehen vom OS – die sekundären Endpunkte als explorativ zu betrachten).

Exploratorische Endpunkte: u.a. Duration of Response (DOR), Quality of Life für alle Patienten.

**Die Resultate im Überblick:**

Die mediane Behandlungsdauer in der EMBRACA Studie betrug 6.1 Monate.

Mediane DOR betrug 5.4 Monate im Talazoparib-Arm und 3.1 Monate im Chemotherapie-Arm.

Crossover von der Standardtherapie zum Talazoparib-Arm war nicht erlaubt.

Superiority Design		
<b>Behandlungsgruppen</b>	Behandlung nach Wahl des Prüfarztes (PCT, physician's choice treatment)	<b>N=144</b>
	Behandlung bis zur Progression oder unzumutbarer Toxizität	<b>Capecitabin</b> 1250 mg/m <sup>2</sup> 2mal täglich oral (BID) Tage 1-14 eines 21-tägigen Zyklus, <b>Eribulin</b> mesylate 1.4 mg/m <sup>2</sup> (equivalent to eribulin 1.23 mg/m <sup>2</sup> ), als intravenöse Infusion an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus <b>Gemcitabin</b> 1250 mg/m <sup>2</sup> , als intravenöse Infusion an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus <b>Vinorelbin</b> 30 mg/m <sup>2</sup> , als intravenöse Infusion wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 eines 21-tägigen Zyklus
	Talazoparib	<b>N=287</b> Talazoparib 1mal täglich

<sup>5</sup> IRF: independent radiology facility

<b>Endpunkte und Definitionen</b>	Primärer Endpunkt	PFS IRF	Zeit zwischen Randomisierung und Datum der radiologischen Progression per modified RECIST 1.1 oder Tod (unabhängig von der Ursache), was zuerst eintritt	
	Sekundärer Endpunkt	OS	Zeit zwischen der Randomisierung und Tod (Interimanalyse)	
	Sekundärer Endpunkt	ORR	Anteil an Patienten mit CR oder PR (definiert nach modified RECIST 1.1) in der ITT-Population mit messbarer Erkrankung (by investigator, no confirmation required)	
Data cutoff date	15 September 2017			
<b>Deskriptive Statistik und Variabilität</b>	Behandlungsgruppe	Talazoparib	PCT	
	Anzahl Patienten N	287	144	
	<b>PFS (IRF)<sup>6</sup></b>			
	PFS events	186 (65%)	83 (58%)	
	PD imaging	55%	47%	
	Tod	10%	10%	
	<b>Median PFS (IRF)</b> (Mte) (95% CI)	8.6 (7; 9)	5.6 (4; 7)	
	<b>PFS (Inv)<sup>7</sup></b>			
	PFS events	217 (76%)	102 (71%)	
	<b>Median PFS (Inv)<sup>8</sup></b> (Mte) (95% CI)	7.0 (6; 8)	4.4 (3; 6)	
	<b>OS</b>			
	Anzahl Events (Tod) Am Leben Zeitpunkt Cut-off Lost to follow-up	108 (37.6%) 166 (57.8%) 13 (4.5%)	55 (38.2%) 65 (45.1%) 24 (16.7%)	
	<b>Medianes OS (Mte)</b> (95% CI) OS nach 2 Jahren	22.3 (18; 26) 45%	19.5 (16; 22) 37%	
	<b>ORR</b>			
	Measurable disease at Baseline CR PR ORR confirmed	219 (76%) 5.5% 57% 50%	114 (79%) 0 % 27% 18%	
	<b>PFS (IRF)</b>	HR	0.54	
		95% CI	(0.4; 0.7)	
		p-value	p< 0.0001	
	<b>PFS (INV)</b>	HR	0.54	
	95% CI	(0.4; 0.7)		
	p-value	p< 0.0001		
<b>OS</b>	HR	0.76		
	95% CI	(0.5; 1.1)		
	p-value	p=0.11 ns		

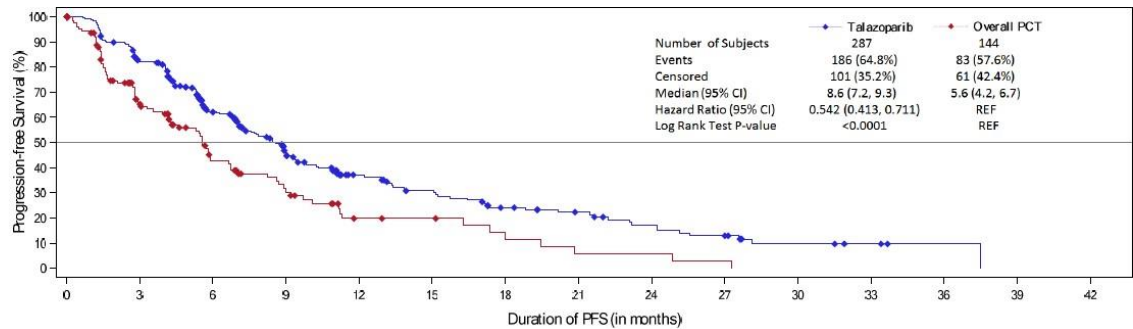
<sup>6</sup> IRF: independent radiology facility

<sup>7</sup> INV: investigator

<sup>8</sup> Clinical deterioration or radiographic progression determined by investigators were not to be considered progression events for the primary analysis.

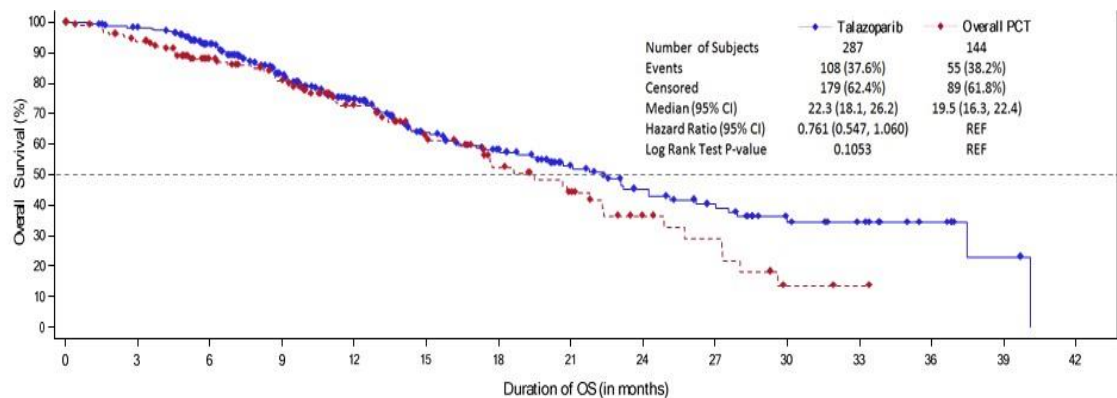
Das mediane OS (Eventrate bei 38%) liegt bei 22 Monaten (Talazoparib) versus 19 Monaten (Chemotherapie).

### Kaplan-Meier-Kurve (PFS):



Talazoparib: Evt/Cum.	0/0	50/50	53/103	34/137	17/154	9/163	9/172	2/174	5/179	4/183	2/185	0/185	0/185	1/186	0/186
Patients at Risk	287	229	148	91	55	42	29	23	6	12	5	3	1	0	0
Overall PCT: Evt/Cum.	0/0	41/41	20/61	8/69	7/76	0/76	3/79	2/81	0/81	1/82	1/83	0/83	0/83	0/83	0/83
Patients at Risk	144	68	34	22	9	8	4	2	2	1	0	0	0	0	0

### Kaplan-Meier-Kurve (OS):



Talazoparib: Evt/Cum.	0/0	5/5	15/20	24/44	16/60	17/77	8/85	6/91	7/98	4/102	4/106	0/106	0/106	1/107	1/108
Patients at Risk	287	278	236	179	132	91	74	52	38	30	18	14	8	2	0
Overall PCT: Evt/Cum.	0/0	8/8	7/15	7/22	7/29	7/36	6/42	4/46	3/49	2/51	4/55	0/55	0/55	0/55	0/55
Patients at Risk	144	119	92	78	55	41	28	20	11	8	2	1	0	0	0

### Post-study antineoplastic therapies:

	Talazoparib N=287 n (%)	Standard-Therapie N=144 n (%)
Carboplatin	82 (28.6%)	38 (26.4%)
Gemcitabine	54 (18.8%)	26 (18.1%)
Capecitabine	59 (20.6%)	14 (9.7%)
Eribulin	40 (13.9%)	18 (12.5%)
Paclitaxel	25 (8.7%)	10 (6.9%)
Cisplatin	23 (8.0%)	9 (6.3%)
Palbociclib	18 (6.3%)	11 (7.6%)
Cyclophosphamide	19 (6.6%)	8 (5.6%)
Vinorelbine	18 (6.3%)	8 (5.6%)
Olaparib	2 (0.7%)	20 (13.9%)
Methotrexate	15 (5.2%)	3 (2.1%)
Endocrine therapy	41 (14.3%)	22 (15.3%)

Die mediane DOR war im Talazoparib-Arm länger als im PCT-Arm (5.4 Monate versus 3.1 Monate). 32.5% der Patienten erhielten Talazoparib für eine Zeitdauer von 6-12 Monaten, 18.5% der Patienten erhielten Talazoparib über länger als 12 Monaten ( $\geq 12$  Monate).

Basierend auf Subgruppenanalysen (vgl. EMA AR<sup>9</sup>) scheint der ORR-Benefit grösser bei Patienten mit

- 1) ECOG PS 0 (OR 6.06 vs. 3.32 in ECOG PS 1)
- 2) BRCA1 (OR 7.01 vs. 4.15 BRCA2)
- 3) TNBC (OR 11.89 vs. 2.89 mit HR+ Status)
- 4) ZNS-Metastasen (OR 8.95 vs. 4.48 ohne Metastasen)
- 5) ohne vorangehende platinbasierte Behandlung (OR 5.36 vs. 3.16 bei den wenigen Patienten mit vorangehender platinbasierter Therapie)
- 6) platinbasierter Therapie für die primary disease vs. metastatic disease
- 7) Zeit von der initialen Diagnose > 12 Monate (OR 6.33 vs. 4.86 bei Patienten mit kürzerer History des Brustkrebses)
- 8) einer geringeren Anzahl an vorangehenden Therapien (odds ratio 6.86, 5.06, 2.66 für 0, 1 oder ≥ 2 vorangehende Therapien).

Es läuft ein Biomarker Research Programm (Blut und Tumor).

Im EMA Assessment Report findet sich folgende Aussage: *“Therefore, HRQoL data are not considered interpretable.”* (Grund: Open-label-design, high proportion of censoring, missing data, lack of a Statistical Analysis Plan with type 1 error control and lack of compliance with HRQoL questionnaires).

#### Expertenansicht gemäss EMA AR:

Die Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren bei Brustkrebs-Patienten mit Keimbahn-BRCA-Mutationen (gBRCA) kann nicht auf Patienten mit somatischen BRCA-Mutationen (sBRCA) übertragen werden. Einmal ist die Tumorbiologie möglicherweise unterschiedlich zwischen gBRCA- und sBRCA-assoziierten Tumoren (Tumor microenvironment, Involvierung des Immunsystems) und zudem ist die BRCA-Mutation nicht ein hinreichender „Driver“ für die Tumorentstehung bei sBRCA-assoziiertem Brustkrebs. Deshalb sind klinische Studien notwendig.

#### Limitationen der Studie gemäss EMA AR:

*„Imbalances in withdrawal rates at baseline and prior to endpoints constitute the main uncertainties, both with respect to PFS and OS. During the review, the applicant provided a number of sensitivity analyses indicating that the metrics are reasonably robust to assumptions of informative censoring. As the extent of bias that might be introduced cannot be precisely defined there is a residual uncertainty in the effect estimates due to the amount of missing data; however, the uncertainty and extent of potential bias, given the sensitivity analyses provided, is not large enough to question the beneficial effect of talazoparib. The duration of response is in relation to the high response rate shorter than expected, i.e. resistance develops fast. Factors determining secondary resistance is one of the objectives of exploratory trials, not yet reported. Due to the lack of a direct comparison with platinum chemotherapy, the relative efficacy of PARPi compared to platinum chemotherapy has not been defined. Further, efficacy has not been evaluated in platinum refractory patients. **Thus there is a general uncertainty on the appropriate positioning of talazoparib in a treatment context where platinum based chemotherapy is an option. The applicant is recommended to investigate predictive biomarkers that could impact the efficacy of Talzenna in different lines of therapy in patients with BRCA1- and BRCA2-mutated tumours and breast tumours of particular histological and molecular subtypes.**“*

#### **Sicherheit / Verträglichkeit**

TEAEs Grad 3 und 4, welche in der EMBRACA-Studie aufgetreten sind (nicht abschliessend):

	<b>Talazoparib</b>	<b>Standard-Therapie</b>
	<b>N=286</b>	<b>N=126</b>
Patienten mit ≥ 1 <b>Grad 3 oder 4</b> TEAE	193 (67.5%)	80 (63.5%)
Anaemia	111 (38.8%)	6 (4.8%)
Neutropenie	51 (17.8%)	31 (24.6%)
Thrombocytopenia	23 (8.0%)	2 (1.6%)
Platelet count decreased	19 (6.6%)	0 (0.0%)
Neutrophil count decreased	12 (4.2%)	13 (10.3%)

<sup>9</sup> Assessment Report EMA



Da der Vergleichsarm aus 4 Chemotherapien bestand, ist ein Vergleich kaum möglich. Anämien, gefolgt von Fatigue und Nausea waren die häufigsten TEAE unter Talazoparib. Im Kontrollarm waren Nausea, gefolgt von Fatigue und Neutropenie die häufigsten TEAEs. 6 Patienten im Talazoparib-Arm hatten eine Lungenembolie. Die overall frequency für VTE (venous thrombotic event) lag für Talazoparib bei 2.8%. Anämie war die häufigste Ursache für SAE (5.9%) gefolgt von Fieber (2.4%). Über 50% der Talazoparib-behandelten Patienten hatten mindestens AE-bedingte 1 Dosisreduktion (rund 25% hatten 1 Dosisreduktion, rund 20% hatten 2 Dosisreduktionen). Rund 60% der Patienten hatten unter Talazoparib einen Therapieunterbruch. AE-bedingte Behandlungsabbrüche lagen bei 4.5% im Talazoparib-Arm. TEAEs welche mit einem Häufigkeitsunterschied von mindestens 5% zwischen den beiden Armen auftraten und häufiger im Talazoparib-Arm auftraten, waren: Anämie, Thrombozytopenie, Fatigue, Dizziness und Kopfschmerzen. Das entspricht dem bekannten Toxizitätsprofil für PARP-Inhibitoren. Umgekehrt traten im PCT Arm Abdominalschmerzen und Fieber um mehr als 5% häufiger auf.

Toxizitäten von Olaparib und Talazoparib (Quelle: AGO):

UE	Olaparib Grad ≥ 3 (%)	Talazoparib Grad ≥ 3 (%)
Jegliche UE	36.6	31.8
Neutropenie	9.3	20.9
Anämie	16.1	39.2
Fatigue	2.9	1.7
Therapieabbruch	4.9 (alle Grade)	34.6 (alle Grade), 20.9 ≥ Grad 3

## Medizinische Leitlinien

### NCCN Guidelines

Chemotherapieschemas für rezidivierender oder metastasierender, HER2-negativen Brustkrebs:  
Preferred regimens:

#### Anthrazykline

*Doxorubicin*  
*liposomales Doxorubicin*

#### Taxane

*Paclitaxel*

#### Antimetaboliten

*Capecitabine*  
*Gemcitabine*

#### Microtubuli Inhibitoren

*Vinorelbine*  
*Eribulin*

**PARP-Inhibitoren** (options for patients with HER2-negative tumours and germline BRCA1/2 mutation):  
*Olaparib* (category 1)  
*Talazoparib* (category 1)

**Platinum** (option for patients with triple-negative tumours and germline BRCA1/2 mutation):  
*Carboplatin* (AUC 6 IV Tag 1 alle 21-28 Tage)  
*Cisplatin* 75mg/m<sup>2</sup> Tag 1, alle 21 Tage

**Atezolizumab + albumin-bound paclitaxel**  
(option for patients with PD-L1-positive TNBC)

### ESMO-Guideline

In der ESMO Guideline werden zur Behandlung von triple-negativem Brustkrebs mit BRCA-Mutation PARP-Inhibitoren (als Substanzklasse) erwähnt sowie Carboplatin.

### AGO Guideline

Sowohl Olaparib als auch Talazoparib werden für die Behandlung des HER2-negativen gBRCA-mutierten, metastasierten Mammakarzinoms erwähnt.

## Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Im Rahmen der EMBRACA-Studie konnte das mPFS im Vergleich zur Chemotherapie um 3 Monate verlängert werden. Keine Aussagen können diesbezüglich zum Gesamtüberleben gemacht werden. Ob bei triple-negativen Patienten Talazoparib wirksamer wäre als Carboplatin oder Cisplatin, wissen wir

nicht. Wie der Vergleich von Talazoparib mit Abemaciclib<sup>10</sup> bei HR+/HER2-negativen Patienten ausfallen würde, wissen wir auch nicht, direkte Vergleiche fehlen.

Lynparza (Olaparib)<sup>11</sup> ist zwar mit vergleichbarer Indikation wie Talazoparib basierend auf der OlympiAD-Studie zugelassen (nicht vergütungspflichtig), jedoch waren die Baselinecharakteristika der beiden Patientenpopulationen nicht ganz vergleichbar und in der OlympiAD-Studie wurden nur Patienten im metastasierten Stadium eingeschlossen und waren tendenziell mehr vortherapiert (Olaparib: HR (PFS) 0.58, 95% CI 0.43-0.80, PFS 7 Monate versus 4.2 Monate im Kontrollarm).

### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die PFS-Verlängerung im Vergleich zur Chemotherapie wird von der EMA als «modest» eingestuft. In der Publikation zur Zulassungsstudie heisst es: «*We are highlighting an improvement in progression-free survival of only 3 months. Much more progress is needed.*» Der fehlende Einschluss von platinbasierten Chemotherapien als Option im Standardtherapiearm wird als Mangel der Studie eingestuft.

Inwiefern Talazoparib das OS verlängert, kann derzeit noch nicht gesagt werden, da die Daten noch unreif sind. Die Studie untersuchte den sequentiellen Einsatz von PARP-Inhibitoren nicht. Es kann wohl auch nicht gesagt werden, ob der spätere Einsatz (z.B. nach einer (platinbasierten) Chemotherapie) von PARP-Inhibitoren denselben Effekt auf das Überleben hätte oder nicht. Die Einordnung in die Therapielandschaft ist noch unklar: bei triplenegativen Patienten bleibt ungeklärt, wie Talazoparib im Verhältnis zu den Platinen einzuordnen ist und bei HR+/HER2-negativen Patienten ist unklar, wie Talazoparib im Verhältnis beispielsweise zu Abemaciclib einzuordnen ist.

Eine Subgruppe von Patienten hatte ein langes (long-lasting) Ansprechen auf Talazoparib. Studien wurden aufgeleitet mit dem Ziel zu eruieren, ob das lange Ansprechen mit Biomarkern korreliert.

Der Anteil an Patienten mit Dosismodifikationen resp. Therapieunterbrüchen ist relativ hoch, die Therapieabbruchrate ist aber relativ niedrig. Vorherrschende Nebenwirkungen betreffen die Knochenmarkstoxizität.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

#### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Es werden folgende Packungen angeboten:

30 Kapseln zu 1mg und 30 Kapseln zu 0.25mg (für Dosismodifikationen).

#### Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

##### EMA / EC

In Europa ist Talzenna zugelassen für folgende Indikation:

*Talzenna is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with germline BRCA1/2 mutations, who have HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. Patients should have been previously treated with an anthracycline and/or a taxane in the (neo)adjuvant, locally advanced or metastatic setting unless patients were not suitable for these treatments (see section 5.1). Patients with hormone receptor (HR)-positive breast cancer should have been treated with a prior endocrine-based therapy, or be considered unsuitable for endocrine-based therapy.*

##### FDA

---

<sup>10</sup> Abemaciclib: in der einarmigen MONARCH-Studie (Phase II) konnte das PFS bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs (und Versagen einer vorgelagerten endokrinen Therapie, nach 1 oder 2 Chemotherapien in der metastasierten Situation) um 6 Monate verlängert werden.

<sup>11</sup> Zugelassene Indikation Lynparza:

*Lynparza Filmtabletten sind indiziert als Monotherapie bei Patienten mit metastasiertem HER2-negativem Mammakarzinom mit gBRCA-Mutation, die zuvor mit Anthracyclin und einem Taxan (sofern nicht kontraindiziert) entweder in neoadjuvanter, adjuvanter oder metastasierter Situation behandelt wurden. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollen unter angemessener vorangehender endokriner Therapie einen Progress gezeigt haben, oder für eine endokrine Behandlung als ungeeignet angesehen werden.*

In den USA ist Talzena zugelassen für folgende Indikation:

*TALZENNA is a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor indicated for the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline BRCA-mutated (gBRCAm) HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for TALZENNA.*

Somit ist Talzena in den USA breiter zugelassen als in Europa.

### **Beurteilung ausländischer Institute**

#### **HAS:**

*Les indications de la spécialité TALZENNA (talazoparib), validées par le CHMP, qui n'ont pas fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation sont les suivantes :*

- *les patientes précédemment traitées par anthracycline et/ou taxane en situation localement avancée;*
- *ou les patientes inéligibles à anthracycline et/ou taxane;*
- *et/ou les patientes avec résistance aux sels de platine.*

*Dans ces indications, la Haute Autorité de santé a identifié des alternatives thérapeutiques prises en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale.*

*Ces alternatives sont mentionnées en annexe du présent avis.*

*Dans les situations mentionnées au paragraphe 02 ci-dessus, les alternatives thérapeutiques disponibles sont les chimiothérapies<sup>1</sup>, notamment :*

- *Les protocoles à base de fluoropyrimidines (capécitabine et 5FU), dont le CMF (cyclophosphamide, méthotrexate et 5FU),*
- *Les anthracyclines si le traitement par anthracyclines en (néo)adjuvant a été arrêté depuis plus de 12 mois,*
- *La vinorelbine,*
- *L'éribuline,*
- *La gemcitabine,*
- *L'étoposide,*
- *Les sels de platine.*

*Ces médicaments sont pris en charge en milieu hospitalier au titre du GHS, hormis l'éribuline (HALAVEN) qui est inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.*

### **Medizinischer Bedarf**

Die Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierten Mammakarzinoms ist eine palliative. Systemische Therapien werden in der Regel sequentiell und in Monotherapie eingesetzt.

Wenn endokrine (antihormonelle) Therapien und – falls indiziert – CDK4/6-Inhibitoren ausgeschöpft sind (oder bei viszeraler Krise), kommt der Einsatz einer Chemotherapie (einschliesslich Capecitabine, Eribulin und platinbasierte Therapien) oder von PARP-Inhibitoren in Betracht.

Die Lebenserwartung ist jedoch immer noch sehr limitiert und der medizinische Bedarf für Patienten mit unheilbarem gBRCAm-assoziiertem HER2-negativem Brustkrebs (mit per se schlechter Prognose) ist hoch, wobei das Gesamtüberleben für Patienten mit HR+/HER2-negativem Brustkrebs länger ist wie für Patienten mit triple-negativem Brustkrebs, deren Lebenserwartung bei rund 12 Monaten liegt.

### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Einordnung in die Therapielandschaft ist – wie bereits weiter oben erwähnt – im Verhältnis zu den Therapiealternativen unklar (Therapieabfolge bei HR-positivem HER2-negativem Mammakarzinom in Abhängigkeit vom Setting (adjuvant, metastasierend), Therapieabfolge bei triple-negativem Mammakarzinom in Abhängigkeit vom Setting (adjuvant, metastasierend)). Die Zulassungsinhaberin wird aufgefordert, hierzu Stellung zu nehmen.

### **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund eines vertraulichen Preismodells können diesbezüglich keine näheren Angaben zur Wirtschaftlichkeit offengelegt werden,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
30 Kapseln à 0.25mg	Fr. 1'925.33	Fr. 2'173.10
30 Kapseln à 1mg	Fr. 5'810.02	Fr. 6'201.25

- mit einer Limitierung:  
*„Nur nach Verordnung durch einen Facharzt der Gynäkologie oder Onkologie und nach Kostengut-  
sprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes zur  
Monotherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem huma-  
nen HER2-negativem Mammakarzinom mit einer bestätigten deletären oder vermuteten deletären  
Keimbahn-BRCA-Mutation,  
unter folgenden Voraussetzungen, welche kumulativ erfüllt sein müssen:*
  - *Es liegt kein aktives, inflammatorisches Mammakarzinom vor.*
  - *Es ist eine vorangehende Behandlung mit einem Taxan und/oder Anthrazyklin in neoadjuvanter,  
adjuvanter oder lokal fortgeschrittener/metastasierter Situation durchgeführt worden (ausser bei  
dokumentierter Kontraindikation). Patienten mit HR-positivem Mammakarzinom sollten unter  
vorangegangener endokriner Therapie eine Progression gezeigt haben, oder für eine endokrine  
Behandlung als ungeeignet angesehen werden.*
  - *Die Patienten haben nicht mehr als 3 vorangehende Chemotherapien im lokal fortgeschrittenen  
und/oder metastasierten Setting erhalten.*
  - *Patienten, welche im adjuvanter oder neoadjuvanter Setting eine Platin-Chemotherapie erhal-  
ten hatten, hatten keinen Rückfall innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis der Platin-  
therapie. Während einer normaldosierten Platin-Chemotherapie, welche zur Behandlung des  
lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinomes verabreicht wurde, hatten die  
Patienten keine objektive Progression.*
  - *Es hat keine vorangehende Behandlung mit PARP-Inhibitoren stattgefunden.*

*Die Patienten sollten bis zur Progression der Erkrankung behandelt werden. Eine Behandlung über  
24 Monate hinaus setzt das Vorhandensein von messbarem Resttumor voraus.  
Die Pfizer AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des  
Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung Talzenna ei-  
nen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Dieser Anteil erhöht sich ab dem 25. Be-  
handlungsmonat. Die Pfizer AG gibt dem Krankenversicherer bei der ersten Aufforderung die Höhe  
der Rückerstattungen ab dem 1. und ab dem 25. Behandlungsmonat bekannt. Die Mehrwertsteuer  
kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Auf-  
forderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.“,*
- ohne Auflagen,

**5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Mai 2023.**