

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	21. September. 2020
Stellungnahme zu	Talazoparib/Talzenna(metastasiertes Mammakarzinom)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen. Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Heilung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist nicht möglich [1]. In Hinblick auf den palliativen Charakter der Erkrankung beinhalten die therapeutischen Ziele neben einer Verlängerung des gesamten Überlebens vor allem auch eine Symptom-Kontrolle, d.h. die Verzögerung einer Progression, eine Vermeidung toxischer Therapien und den Erhalt der Lebensqualität [1, 2].</p> <p>Bei ca. 8 % aller Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom findet sich eine pathologische Keimbahnmutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 [3]. Abhängig von der Familienanamnese (weitere Angehörige insbesondere mit Mamma- oder Ovarialkarzinom) der Tumorbiologie (triple-negativer Brustkrebs) oder dem Erkrankungsalter der Patientin (junges Erkrankungsalter) steigt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Mutation [3]. Die BRCA-1 und -2 Gene kodieren für Proteine, die für die DNA-Reparatur von Doppelstrangbrüchen und Strangvernetzungen wesentlich sind (sog. homologe Rekombination) [4]. Patientin mit einer Keimbahnmutation in den BRCA1- oder 2 Genen haben daher einen angeboren Funktionsverlust der homologen</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rekombination. Poly(ADP-ribose)-Polymerasen (PARP) sind ebenfalls Schlüsselenzyme bei der DNA-Reparatur. PARP-Inhibitoren (Niraparib, Olaparib, Rucaparib, Talazoparib und Veliparib) verhindern eine effiziente DNA-Reparatur und treiben vor allem Zellen mit defekter homologer Rekombination (z.B. aufgrund einer BRCA 1- oder 2 Mutation), d.h. genetisch instabile Zellen in die Apoptose [5].</p> <p>Die PARP-Inhibitoren Niraparib, Olaparib und Rucaparib sind unter anderem zur Behandlung des Ovarialkarzinoms durch die EMA zugelassen, da sich hier häufig genetisch instabile Tumoren finden [6-8]. Für das metastasierte BRCA-1 oder BRCA-2 mutierte HER2-negative Mammakarzinom liegen zwei Studien vor, welche einen Vorteil von PARP-Inhibitoren im Vergleich zu einer Chemotherapie aufzeigen: in der OlympiAD Studie führte die Gabe von Olaparib zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überleben (PFS) um etwa 2,8 Monate (Hazard-Ratio 0,58; 95%-Konfidenzintervall 0,43-0,80) und in der EMBRACA-Studie verbesserte Talazoparib das PFS um 3 Monate (Hazard-Ratio 0,54; 95%-Konfidenzintervall 0,41-0,71 [9, 10]. Es liegt eine EMA-Zulassung für Olaparib und Talazoparib zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem HER2-negativem Mammakarzinom und Vorhandensein einer pathogenen BRCA 1- oder BRCA 2</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Keimbahnmutation vor [6, 11]. Die Behandlung des BRCA 1 oder BRCA 2 keimbahnmutierten metastasierten HER2-negativen Mammakarzinom mit einem PARP-inhibitor wird von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen [1, 12].</p> <p>Die deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) unterstützt die Nutzenbewertung des IQWiG und geht ebenfalls von einem beträchtlichen Zusatznutzen aus.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6	<p>Das IQWiG nennt bei der Bewertung des Zusatznutzen von Olaparib als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) die Substanzen Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin, anthrazyklinhaltige Therapie oder eine taxanhaltige Therapie. Diese entsprechen einerseits der klinischen Behandlungsrealität in Deutschland und werden andererseits von nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlen [13]. In der EMBRACA-Studie, welche die Datengrundlage für die Bewertung des Zusatznutzen darstellt, kommen im Vergleichsarm Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin zum Einsatz. Patientinnen, die mit Gemcitabin behandelt wurden oder hätten behandelt werden sollen, wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen da für Gemcitabin als Monotherapie keine Zulassung in der vorliegenden Behandlungsindikation besteht.</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) begrüßt die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie und die Berücksichtigung der entsprechenden Studienpopulation der EMBRACA Studie.</p>	
S. 10	<p>Bei der Beurteilung des Zusatznutzen zeigen sich aus Sicht des IQWiG überwiegend positive und nur wenige negative Effekte von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. In Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Körperbild, körperliche Funktion, kognitive Funktion), schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen (Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Symptome im Brustbereich), schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (Hand-Fuß-Syndrom, Augenerkrankungen und Parästhesie) und einige schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (Neutropenie, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Diarrhö)</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wird ein Zusatznutzen beschrieben. Dies entspricht unserer klinischen Erfahrung, nach der PARP-Inhibitoren in der Regel deutlich besser verträglich sind als eine Chemotherapie.</p> <p>Einen größeren Schaden sieht das IQWiG bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen Anämie und Thrombozytopenie. Hierbei handelt es sich (ebenso wie bei der oben aufgeführten Neutropenie) um Laborveränderungen, die für die Patientinnen nicht spürbar sind und durch entsprechendes Therapiemanagement gut beherrschbar und reversibel sind (hämatologische Nebenwirkungen führten in der EMBRACA Studie in weniger als 2% der Fälle zu einem Abbruch der Therapie) [14]. Entsprechend der Graduierung dieser Nebenwirkungen bezeichnet das IQWiG das <i>Ausmaß</i> als erheblich; aus klinischer Sicht sollten dies jedoch nicht mit einem erheblichen <i>Schaden</i> gleichgesetzt werden.</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassend begrüßen wir die Entscheidung des IQWiG, dass Talazoparib im Vergleich zur ZVT einen beträchtlichen Zusatznutzen habe. Da wir das Verzerrungspotential der EMBRACA-Studie anders als das IQWiG nicht als hoch bewerten, und Studien mit anderen PARP-Inhibitoren zu ähnliche Ergebnissen wie EMBRACA geführt haben, schätzen wir die Wahrscheinlichkeit für den beträchtlichen Zusatznutzen höher ein und sehen hier zumindest einen „Hinweis“ [9, 14, 15].</p>	
	<p>Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben stellt aus klinischer Sicht einen eigenständigen Endpunkt dar, der von hoher Relevanz für die Patientinnen und den therapeutischen Alltag ist. Vor dem Hintergrund einer nicht kurablen Situation ist Symptomfreiheit neben dem Erhalt der Lebensqualität ein primäres Behandlungsziel welches auch von S3-Leitlinien und AGO-Empfehlungen so formuliert wird [12, 13]. Daher erfolgt in der klinischen Praxis bei bildgebendem Progress eine Therapieumstellung. Mit einer</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krankheitsprogression verschlechtert sich die Lebensqualität der Patienten, sei es durch zunehmend toxischere Therapien oder durch krankheitsbedingte Symptome [16, 17]. Das Progressionsfreie Überleben wird daher sowohl von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) als auch von der European Society of Medical Oncology (ESMO) als klinisch relevanter Endpunkt angesehen [18, 19]. Im Rahmen der EMBRACA Studie konnte durch den Einsatz von Olaparib im Vergleich zu einer Chemotherapie eine signifikante Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens um 3 Monate gezeigt werden [10]. Wesentlich ist in diesem Zusammenhang auch die verbesserte Lebensqualität verbunden mit dem geringeren Spektrum an Nebenwirkungen.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben sollte daher als wesentlicher patientenrelevanter Endpunkt anerkannt werden.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Cardoso, F, Senkus, E, Costa, A, Papadopoulos, E, Aapro, M, Andre, F, Harbeck, N, Aguilar Lopez, B, Barrios, CH, Bergh, J, Biganzoli, L, Boers-Doets, CB, Cardoso, MJ, Carey, LA, Cortes, J, Curigliano, G, Dieras, V, El Saghir, NS, Eniu, A, Fallowfield, L, Francis, PA, Gelmon, K, Johnston, SRD, Kaufman, B, Koppikar, S, Krop, IE, Mayer, M, Nakigudde, G, Offersen, BV, Ohno, S, Pagani, O, Paluch-Shimon, S, Penault-Llorca, F, Prat, A, Rugo, HS, Sledge, GW, Spence, D, Thomssen, C, Vorobiof, DA, Xu, B, Norton, L and Winer, EP, *4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)dagger*. Ann Oncol, 2018. **29**(8): p. 1634-1657.
2. Gennari, A, Conte, P, Rosso, R, Orlandini, C and Bruzzi, P, *Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies*. Cancer, 2005. **104**(8): p. 1742-50.
3. Fasching, P, Hu, C, Hart, SN, Polley, EC, Lee, KY, Gnanolivu, RD, Lilyquist, J, Hartkopf, AD, Taran, FA, Janni, W, Hadji, P, Tesch, H, Haeberle, L, Ettl, J, Lux, M, Lueftner, D, Wallwiener, M, Mueller, V, Beckmann, MW, Belleville, E, Wimberger, P, Untch, M, Kolberg, HC, Fehm, T, Overkamp, F, Wallwiener, D, Brucker, S, Schneeweiss, A and Couch, F, *Cancer predisposition genes in metastatic breast cancer – Association with metastatic pattern, prognosis, patient and tumor characteristics*. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2019.
4. Sung, P and Klein, H, *Mechanism of homologous recombination: mediators and helicases take on regulatory functions*. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2006. **7**(10): p. 739-750.
5. O'Connor, MJ, *Targeting the DNA damage response in cancer*. Molecular cell, 2015. **60**(4): p. 547-560.
6. AstraZeneka, *Fachinformation Lynparza (Stand 06/2020)*.
7. Oncology, C, *Fachinformation Rubraca (Stand 02/2019)*.
8. GSK, *Fachinformation Zejula (Stand 06/2020)*.
9. Robson, M, Im, SA, Senkus, E, Xu, B, Domchek, SM, Masuda, N, Delaloge, S, Li, W, Tung, N, Armstrong, A, Wu, W, Goessl, C, Runswick, S and Conte, P, *Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation*. N Engl J Med, 2017. **377**(6): p. 523-533.
10. Litton, JK, Rugo, HS, Ettl, J, Hurvitz, SA, Goncalves, A, Lee, KH, Fehrenbacher, L, Yerushalmi, R, Mina, LA, Martin, M, Roche, H, Im, YH, Quek, RGW, Markova, D, Tudor, IC, Hannah, AL, Eiermann, W and Blum, JL, *Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation*. N Engl J Med, 2018. **379**(8): p. 753-763.
11. Pfizer, *Fachinformation Talzenna (Stand 06/2019)*.
12. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020 AWMF, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>*.
13. Onkologie, AG, *Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome*. 2020.

14. Hurvitz, SA, Goncalves, A, Rugo, HS, Lee, KH, Fehrenbacher, L, Mina, LA, Diab, S, Blum, JL, Chakrabarti, J, Elmeliegy, M, DeAnnuntis, L, Gauthier, E, Czibere, A, Tudor, IC, Quek, RGW, Litton, JK and Ettl, J, *Talazoparib in Patients with a Germline BRCA-Mutated Advanced Breast Cancer: Detailed Safety Analyses from the Phase III EMBRACA Trial*. *Oncologist*, 2020. **25**(3): p. e439-e450.
15. Dieras, V, Han, HS, Kaufman, B, Wildiers, H, Friedlander, M, Ayoub, JP, Puhalla, SL, Bondarenko, I, Campone, M, Jakobsen, EH, Jalving, M, Oprean, C, Palacova, M, Park, YH, Shparyk, Y, Yanez, E, Khandelwal, N, Kundu, MG, Dudley, M, Ratajczak, CK, Maag, D and Arun, BK, *Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2020.
16. Muller, V, Nabieva, N, Haberle, L, Taran, FA, Hartkopf, AD, Volz, B, Overkamp, F, Brandl, AL, Kolberg, HC, Hadji, P, Tesch, H, Ettl, J, Lux, MP, Luftner, D, Belleville, E, Fasching, PA, Janni, W, Beckmann, MW, Wimberger, P, Hielscher, C, Fehm, TN, Brucker, SY, Wallwiener, D, Schneeweiss, A and Wallwiener, M, *Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry*. *Breast*, 2018. **37**: p. 154-160.
17. Fasching, PA, Esteva, FJ, Pivot, X, Nusch, A, Beck, JT, Chan, A, Gunatilaka, AP, Wang, Y, Lanoue, B, Chandiwana, D and Neven, P, *Patient-reported outcomes in advanced breast cancer treated with ribociclib + fulvestrant: results from MONALEESA-3*. *ESMO Jahrestagung*, 2018.
18. Schnipper, LE, Davidson, NE, Wollins, DS, Blayney, DW, Dicker, AP, Ganz, PA, Hoverman, JR, Langdon, R, Lyman, GH, Meropol, NJ, Mulvey, T, Newcomer, L, Peppercorn, J, Polite, B, Raghavan, D, Rossi, G, Saltz, L, Schrag, D, Smith, TJ, Yu, PP, Hudis, CA, Vose, JM and Schilsky, RL, *Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received*. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(24): p. 2925-34.
19. Cherny, NI, Sullivan, R, Dafni, U, Kerst, JM, Sobrero, A, Zielinski, C, De Vries, EGE and Piccart, MJ, *A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)*. 2015. **26**(8): p. 1547-1573.