

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Talazoparib (Talzenna®)

Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 02.02.2024

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 6 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 8 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 14 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 14 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 15 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2..... | 16 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 16 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 6 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 7 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 15 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 16 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 2-1: DNA-Reparaturmechanismen..... | 9 |
| Abbildung 2-2: Dualer Wirkmechanismus von Talazoparib: Hemmung der PARP Enzymaktivität und „PARP trapping“ führt zum Zelltod von Tumorzellen..... | 10 |
| Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Enzalutamid | 11 |
| Abbildung 2-4: Synergistische Wirkung einer NHT und eines PARP-Inhibitors | 12 |
| Abbildung 2-5: Mutmaßlicher Wirkmechanismus mit dem PARPi die Resistenz gegenüber der NHT aufhebt..... | 13 |
| Abbildung 2-6: Rationale für die Kombination von Talazoparib (PARPi) und Enzalutamid (NHT) zur Behandlung von mCRPC-Patienten unabhängig von einer HRD..... | 14 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ADP | Adenosindiphosphat |
| ADT | Androgendeprivationstherapie |
| AR | Androgenrezeptor |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| ATM | Ataxia Telangiectasia Mutated |
| ATR | Ataxia Telangiectasia and Rad3 Related |
| BER | Basenexzisionsreparatur |
| BRCA | Brustkrebs susceptibilitäts gene (Breast Cancer) |
| DHT | Dihydrotestosterone |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid) |
| DNA-PKcs | DNA-abhängige Proteinkinase, katalytische Untereinheit |
| DSB | Doppelstrangbruch |
| ERCC1 | Excision Repair Cross-complementation Group 1 |
| ESB | Einzelstrangbruch |
| EU | Europäische Union |
| FA | Fanconi-Anämie |
| FANCD2 | Fanconi Anemia Complementation Group D2 |
| GmbH | Gesellschaft mit beschränkter Haftung |
| HR | Hazard Ratio |
| HRD | Homologe Rekombinationsdefizienz |
| LOH | Verlust der Heterozygotie (Loss of Heterozygosity) |
| mCRPC | metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom |
| mg | Milligramm |
| MRE11 | Meiotic Recombination 11 |
| NBS1 | Nijmegen Breakage Syndrome 1 |
| NHEJ | Nicht-homologe Endverknüpfung (Non-homologous End Joining) |
| NHT | Neuartige Hormontherapie (New Hormonal Agents) |
| PARP | Poly (ADP-Ribose)-Polymerase |
| PARPi | Poly (ADP-ribose)-Polymerase-Inhibitor |
| Polβ | DNA Polymerase β |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RPA | Replication Protein A |
| S-Phase | Synthese-Phase |
| SSA | Einzelstrang-Annealing (Single-Strand Annealing) |
| SSBR | Einzelstrangbruch-Reparatur (Single-strand Break Repair) |
| XRCC3 | X-Ray Repair Cross Complementing 3 |
| γ H2AX | Phosphoryliertes Histon H2AX (Histone Family Member X) |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|--------------------|
| Wirkstoff: | Talazoparib |
| Handelsname: | Talzenna® |
| ATC-Code: | L01XK04 |
| ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code | |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---|------------------|------------|----------------------------------|
| 15426265 | EU/1/19/1377/001 | 0,25 mg | 30 Hartkapseln |
| In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht | EU/1/19/1377/002 | 0,25 mg | 30 Hartkapseln Blisterpackung |
| In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht | EU/1/19/1377/003 | 0,25 mg | 60 Hartkapseln Blisterpackung |
| In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht | EU/1/19/1377/004 | 0,25 mg | 90 Hartkapseln Blisterpackung |
| 15426271 | EU/1/19/1377/005 | 1 mg | 30 Hartkapseln |
| In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht | EU/1/19/1377/006 | 1 mg | 30 Hartkapseln Blisterpackung |
| 18224384 | EU/1/19/1377/007 | 0,1 mg | 30 Hartkapseln |
| EU: Europäische Union; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer | | | |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Talzenna® wird in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) angewendet, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. Talazoparib ist ein Inhibitor der Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-Enzyme und wird im vorliegenden Anwendungsgebiet mit der neuartigen Hormontherapie (NHT) Enzalutamid kombiniert.

Beim Wirkmechanismus von Talazoparib spielt der Einfluss auf das Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-Reparatursystem eine entscheidende Rolle. PARP-Inhibitoren (PARPi) wie Talazoparib erhöhen die Anfälligkeit von Tumorzellen für DNA-Schäden, indem sie die DNA-Reparatur weiter beeinträchtigen. Die Entwicklung nahezu aller Krebserkrankungen, inklusive des Prostatakarzinoms, beruht auf Mutationen, bei deren Entstehung Schäden an der DNA und zugehörige Mechanismen zur Reparatur eine zentrale Bedeutung haben (1). Gesunde Zellen verfügen über ein komplexes System molekularer Reparaturmechanismen, die über die Erkennung von DNA-Schäden, die Arretierung des Zellzyklus und die DNA-Reparatur die Integrität des Genoms aufrechterhalten. Kommt es zu einem Ausfall einer dieser Komponenten im Reparatursystem, kann dies zu einer Tumordisposition führen. Schlüsselkomponenten des komplexen Systems zur Reparatur von DNA-Schäden sind die PARP-Enzyme, die Poly(ADP-Ribose)-Ketten an Zielproteinen in Form einer posttranslationalen Modifikation synthetisieren (1, 2). PARP-Enzyme sind in die Basenexzisionsreparatur involviert und somit entscheidende Komponenten bei der Reparatur eines Einzelstrangbruchs der DNA (3, 4). PARP1 ist der erste und der am besten charakterisierte Vertreter dieser Enzymgruppe, gefolgt von PARP2, dessen katalytische Domäne zu 69 % mit derer des PARP1 übereinstimmt (2) (Abbildung 2-1). PARP1 und PARP2 binden an die Bruchstellen und rekrutieren weitere Enzymeinheiten, die für die Reparatur des Einzelstrangbruchs notwendig sind (5). Durch anschließende Basenexzisionsreparatur wird der DNA-Einzelstrangbruch geschlossen (6). Werden PARP1 und PARP2 jedoch mittels PARPi, wie Talazoparib, inhibiert, entstehen aufgrund der blockierten Replikationsgabeln in replizierenden Zellen Doppelstrangbrüche in der DNA (7). Solche DNA-Doppelstrangbrüche können mittels homologer Rekombination, einem DNA-Reparaturweg, behoben werden (8). Ein Defekt in der homologen Rekombination wird auch homologe Rekombinationsdefizienz (HRD) genannt und kommt durch Mutationen in Genen, die an der homologen Rekombination beteiligt sind, wie z. B. BRCA1, BRCA2 oder RAD51D zustande (8), was folglich eine Reparatur der Doppelstrangbrüche verhindert (9, 10). Können auch die Doppelstrangbrüche nicht repariert werden, wächst die genetische Instabilität der Zellen im Verlauf weiterer Teilungszyklen an, so dass sie nicht mehr funktionsfähig sind und absterben (11). Krebszellen von bis zu einem Drittel der mCRPC-Patienten weisen Defekte in den DNA-Reparatur Mechanismen auf (7, 12).

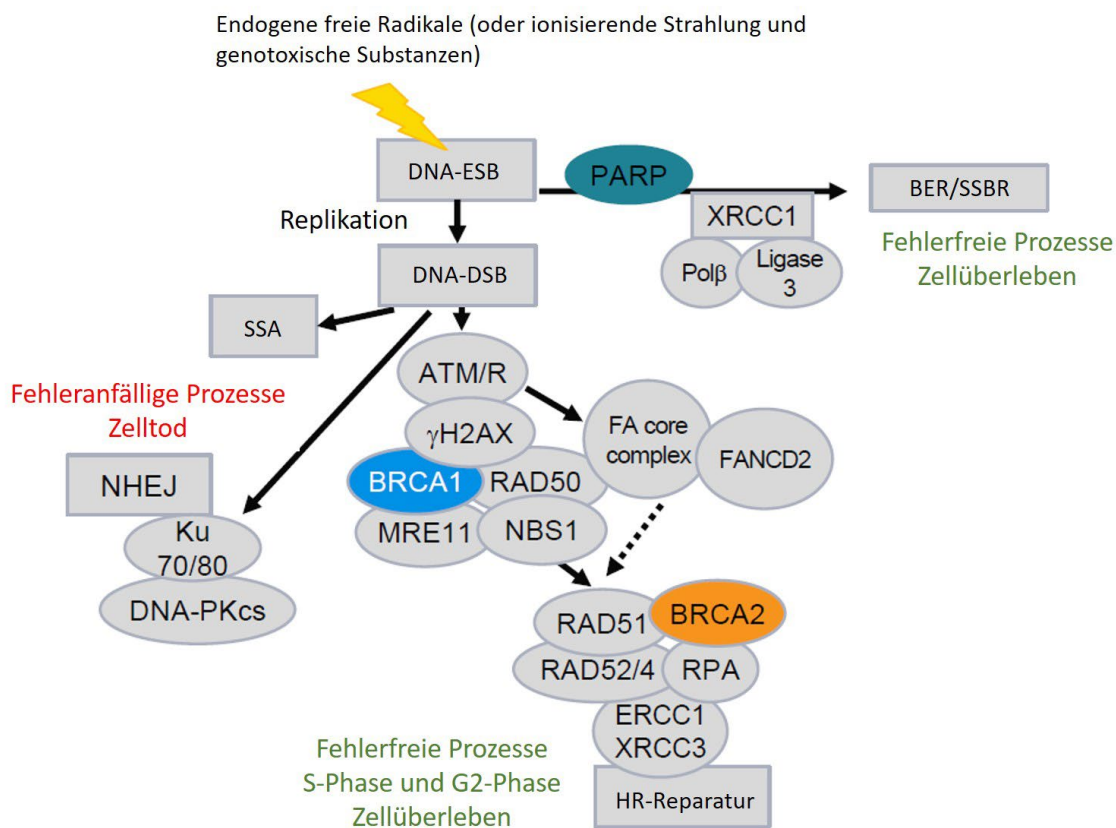


Abbildung 2-1: DNA-Reparaturmechanismen

Quelle: modifiziert nach (13)

ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated; ATR: Ataxia Telangiectasia and Rad3 Related; BER: Basenexzisions-reparatur; BRCA1/2: BReastCAnceR 1/2 (Brustkrebs-suszeptibilitäts-gen 1/2); DNA: Desoxyribonukleinsäure; DNA-PKcs: DNA-abhängige Proteinkinase, katalytische Untereinheit; DSB: Doppelstrangbruch; ERCC1: Excision Repair Cross-complementation Group 1; ESB: Einzelstrangbruch; FA: Fanconi-Anämie; FANCD2: Fanconi Anemia Complementation Group D2; HR: Homologe Rekombination; LOH: Verlust der Heterozygotie; MRE11: Meiotic Recombination 11; NBS1: Nijmegen Breakage Syndrome 1; NHEJ: Nicht-homologe Endverknüpfung; PARP: Poly(ADP-Ribose)-Polymerase; Polβ: DNA Polymerase β; RPA: Replication Protein A; S-Phase: Synthese-Phase; SSA: Einzelstrang-Annealing; SSBR: Einzelstrangbruch-Reparatur; γH2AX: phosphoryliertes Histon H2AX (Histone Family Member X); XRCC3: X-Ray Repair Cross Complementing 3

Die zytotoxische Wirkung von Talazoparib auf Krebszellen basiert auf zwei Mechanismen. Zum einen hemmt Talazoparib die katalytische Enzymaktivität von PARP, welche für die Erkennung sowie Reparatur von Einzelstrangbrüchen eine wichtige Rolle spielen (14). Zum anderen bewirkt Talazoparib das sogenannte „PARP trapping“, welches die Verhinderung der Dissoziation der an einen PARP-Inhibitor gebundenen PARP-Proteine von der DNA-Läsion beschreibt (4, 15-17) (Abbildung 2-2). Talazoparib bindet an das aktive Zentrum der DNA-assoziierten PARP und verhindert so die Dissoziation von PARP. Durch dieses „PARP trapping“ wird die Reparatur der DNA blockiert. Auf diese Weise verhindert der PARPi die DNA-Reparatur, -Replikation und -Transkription und verursacht somit die Apoptose und/ oder den Zelltod der Karzinomzellen (17).

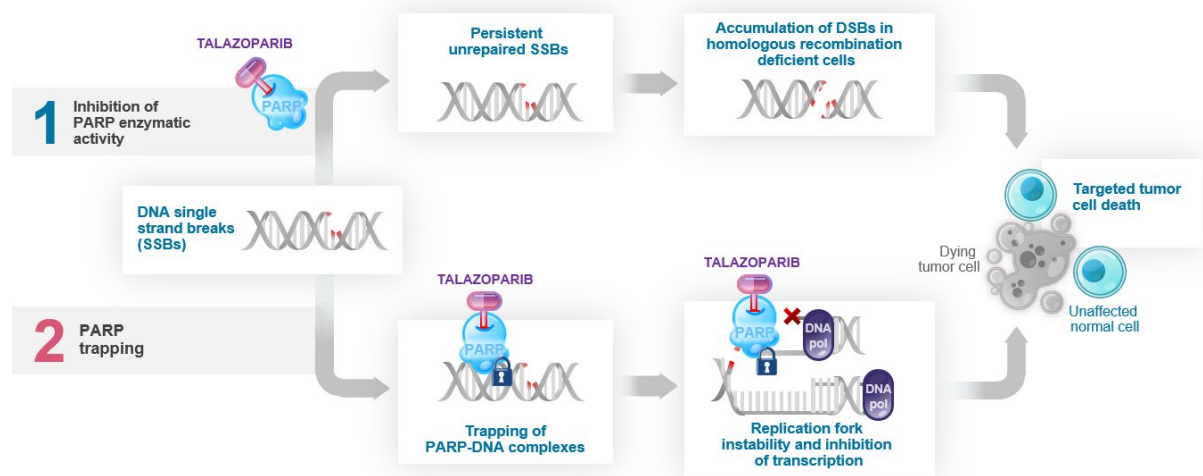


Abbildung 2-2: Dualer Wirkmechanismus von Talazoparib: Hemmung der PARP Enzymaktivität und „PARP trapping“ führt zum Zelltod von Tumorzellen

Quelle: Eigene Darstellung nach (1, 15, 17)

DNA: Deoxyribonucleic Acid, DSB: double strand breaks, PARP: Poly (ADP-Ribose)-Polymerase, SSB: single strand breaks

Der Androgenrezeptor (AR)-Signalweg spielt beim Wachstum des Prostatakarzinoms eine zentrale Rolle. Eine chirurgische (Orchiektomie) oder chemische (konventionelle Androgendeprivationstherapie [ADT]) Kastration führt über den Entzug des männlichen Geschlechtshormons Testosteron zum programmierten Zelltod (Apoptose) der Prostatakrebszellen (18). Zusätzlich kann mittels Antiandrogenen die Aktivität des Androgenrezeptors über kompetitive Inhibition gezielt unterdrückt werden (19). Trotz Testosteronwerte auf Kastrationsniveau kommt es im Zeitverlauf häufig zu einem Fortschreiten der Erkrankung, welcher sich im erneuten Wachstum des Tumors äußert (19, 20). Wenn die Erkrankung trotz einer ADT weiter fortschreitet und sich dabei Metastasen u. A. in den Knochen und Weichteilen bilden, spricht man von einem mCRPC. Bei einem Großteil der mCRPC-Patienten bleibt die Signalaktivität des AR auch nach einer Kastration erhalten (12) und das Prostatakarzinom wird somit weiterhin vom AR gesteuert (21, 22). Eine Reaktivierung des AR-Signalweges trotz Kastration kann durch verschiedene Mechanismen hervorgerufen werden. Zum einen durch Mechanismen die direkt auf die AR-Modulation einwirken, wie z. B. AR-Deregulation, posttranslationale AR-Modifikationen oder eine AR-Mutation, zum anderen durch Veränderungen in den AR-Co-Faktoren wie den Co-Aktivatoren oder Co-Repressoren. Zum anderen können Mechanismen die Synthese von Liganden im Tumor fördern, z. B. durch eine intratumorale Synthese von Androgenen, die zu einer Reaktivierung des AR führen (23). Folglich werden Therapien benötigt, die über andere Mechanismen in den AR-Signalweg eingreifen, z. B. mit NHT wie Enzalutamid und Abirateronacetat. Enzalutamid setzt am AR-Signalweg an, indem es an mehreren Stellen den Signalweg blockiert (Abbildung 2-3). Dadurch kommt es zu einer Verringerung des Wachstums der Prostatakarzinomzellen sowie zu einer Induktion der Apoptose und einer Tumorregression (24).

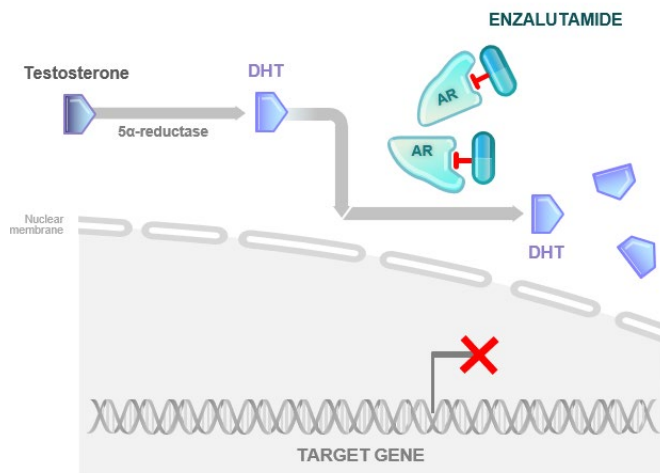


Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Enzalutamid

Hemmung des AR-Signalwegs unterdrückt das Tumorwachstum und macht Tumorzellen anfälliger für Fehler in der DNA.

Quelle: Eigene Darstellung nach (25, 26)

AR: Androgenrezeptor, DHT: Dihydrotestosterone

Die Kombination aus dem PARPi Talazoparib und der NHT Enzalutamid hat eine synergistische Wirkungsweise. Es gibt Hinweise, dass eine Behandlung mit einer NHT die Krebszellen des Prostatakarzinoms empfindlich gegenüber der PARP-Inhibition werden lässt, selbst wenn keine HRD vorliegt (27, 28) und dass PARPi die Wirkung von NHT verstärken können (Abbildung 2-4). Auf der einen Seite unterdrücken NHT die Expression an der homologen Rekombination beteiligten Gene, wie BRCA1, indem sie die AR-Signaltransduktion hemmen, was zum Phänotyp einer HRD („BRCAness“) sowie zu einer Sensitivität gegenüber der PARP-Inhibition führen kann (27-30) (Abbildung 2-4).

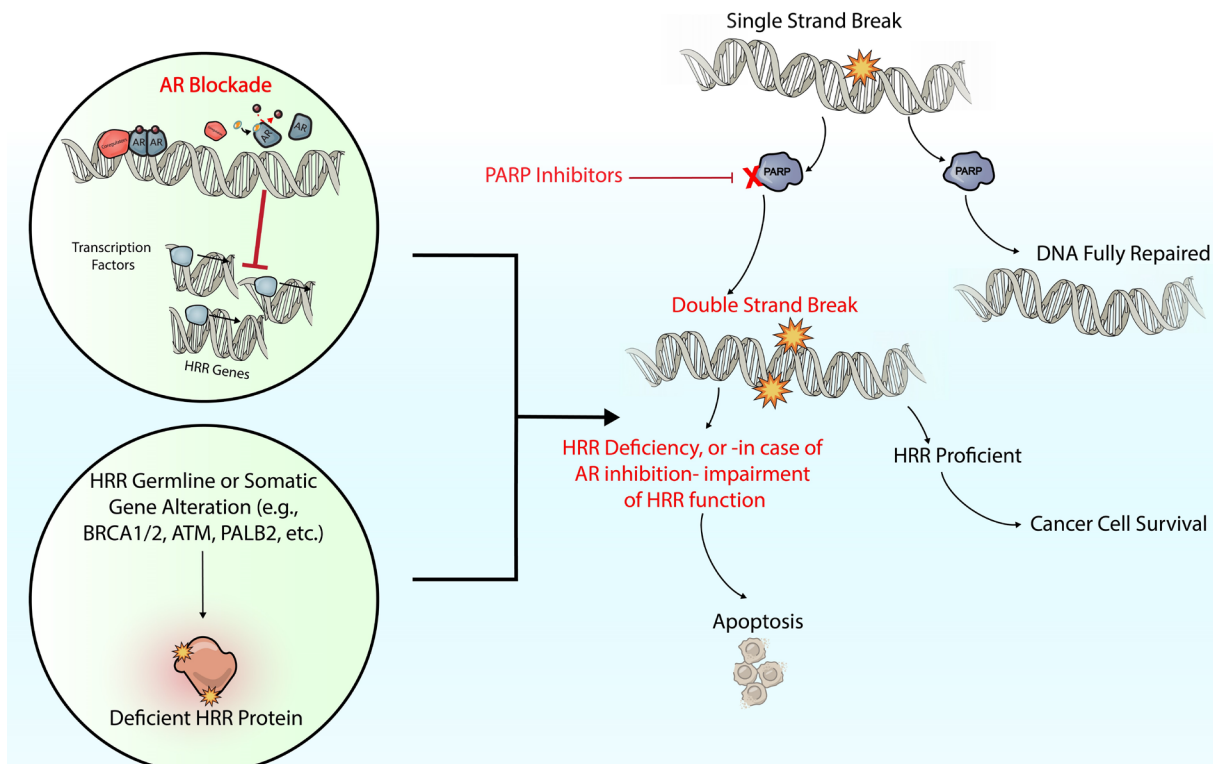


Abbildung 2-4: Synergistische Wirkung einer NHT und eines PARP-Inhibitors

Die Abbildung veranschaulicht die synergistische Wirkung einer NHT in Kombination mit einem PARP-Inhibitor bei Patienten mit HRR-Defizienz oder einem Phänotyp einer HRR-Defizienz, der durch die Hemmung des AR-Signalwegs verursacht wird.

Quelle: (28)

AR: Androgenrezeptor, ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated; BRCA1/2: BRCA1/2 (Brustkrebs susceptibility gene 1/2); DNA: Deoxyribonucleic Acid; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; PALB2: Partner and localizer of BRCA2, PARP: Poly (ADP-Ribose)-Polymerase

Zusätzlich wurde bei Hemmung des AR-Signalwegs eine erhöhte PARP-Aktivität beobachtet, was ebenfalls dafür spricht, dass PARPi bei NHT behandelten Zellen eine stärkere Wirkung entfalten können (28, 30-32). Auf der anderen Seite wurde gezeigt, dass auch PARPi die Wirkung von NHT verstärken können, da die PARP1-Aktivität für eine maximale Funktion des AR nötig ist. Entsprechend führt eine Inhibition von PARP zu einer Reduzierung der AR Signaltransduktion und einer erhöhten Sensitivität gegenüber NHT (28, 31, 33). Zudem können PARPi Resistenzen gegenüber NHT abschwächen, indem sie die Resistenzentwicklung gegenüber NHT in Form einer Co-Deletion der Gene BRCA2 /Rb1 unterdrücken und somit zu einer verlängerten Kontrolle des Tumorwachstums führen (siehe Abbildung 2-4) (28).

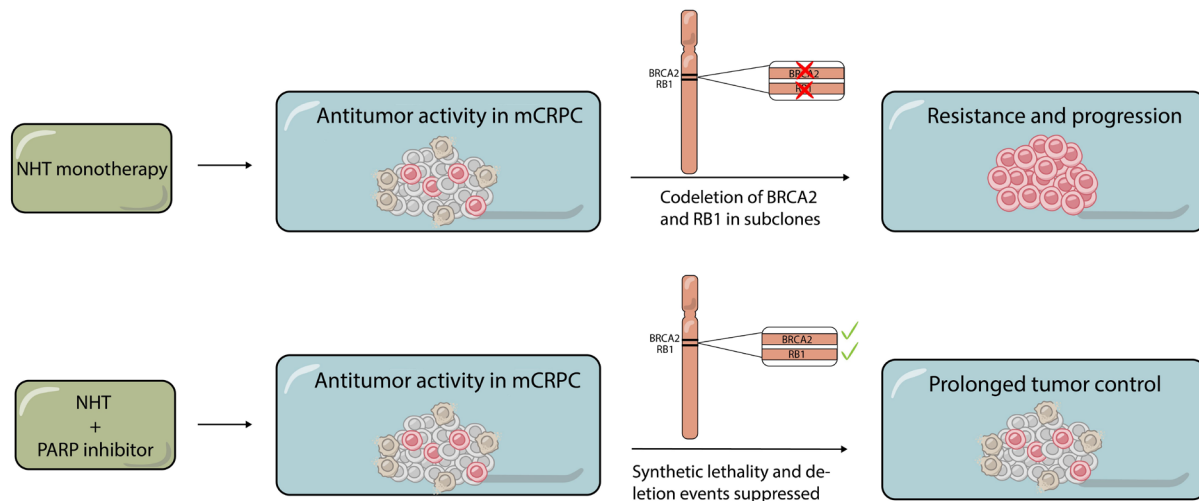


Abbildung 2-5: Mutmaßlicher Wirkmechanismus mit dem PARPi die Resistenz gegenüber der NHT aufhebt

Quelle: (28)

NHT: Neuartige Hormontherapie (New Hormonal Agents); PARP: Poly (ADP-Ribose)-Polymerase; PARPi: PARP: Poly (ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitor, mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; BRCA2: BRestCAncer 2 (Brustkrebsuszeptibilitätsgen 2), RB1: retinoblastoma tumour suppressor gene

Auch in Studien hat sich die Kombination aus einem PARPi und einer NHT für mCRPC-Patienten als wirksam erwiesen. In der PROpel-Studie, einer randomisierten kontrollierten Phase-III Studie, wurde die Kombination aus dem PARPi Olaparib und der NHT Abirateronacetat (mit Prednison oder Prednisolon) unter anderem in Hinblick auf das radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) bei mCRPC-Patienten untersucht. Dabei konnte ein Vorteil für die Kombination aus Olaparib und Abirateronacetat (mit Prednison oder Prednisolon) im Vergleich zum Kontrollarm (Placebo und Abirateronacetat [mit Prednison oder Prednisolon]) gezeigt werden (HR 95 %-KI: 0,66 [0,54; 0,81], $p < 0.001$) (34, 35). Die Kombination aus Olaparib und Abirateronacetat wurde Ende 2022 zur Behandlung von mCRPC-Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, zugelassen (36). Im Rahmen der pivotalen randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie TALAPRO-II, die für die Bewertung der vorliegenden Nutzenbewertung relevant ist, konnte ein positives Nutzen-Risiko-Profil auf Basis der Zulassung festgestellt werden (17, 37). Es zeigt sich für mCRPC-Patienten ein Vorteil der Behandlung mit einer Kombination aus dem PARPi Talazoparib mit der NHT Enzalutamid gegenüber der Behandlung mit Enzalutamid (38).

Die kombinierte Hemmung des PARP- sowie des AR-Signalweges durch die Wirkstoffkombination des PARPi Talazoparib mit der NHT Enzalutamid stellt eine wirksame Behandlungsoption für mCRPC-Patienten dar unabhängig davon, ob eine HRD vorliegt (37, 38). Es wird angenommen, dass die Behandlung mit NHT die Tumorzellen anfälliger für PARPi machen und dass PARPi die Effekte der NHT verstärken (Abbildung 2-6).

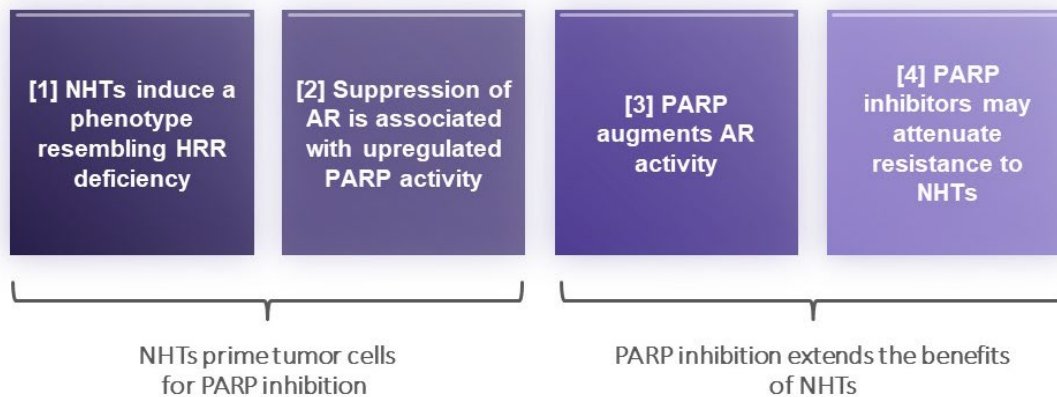


Abbildung 2-6: Rationale für die Kombination von Talazoparib (PARPi) und Enzalutamid (NHT) zur Behandlung von mCRPC-Patienten unabhängig von einer HRD

Quelle: (28); [1]: (13, 29, 30, 39); [2]: (30-32); [3]: (31, 32); [4]: (40)

AR: Androgenrezeptor; HRD: homologe Rekombinationsdefizienz; NHT: Neuartige Hormontherapie PARPi: Poly (ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitor

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Talzenna wird in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) angewendet, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. | nein | 05.01.2024 | A |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom | | | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen wurden der Fachinformation von Talzenna[®] (17) und dem EPAR (European Public Assessment Report) entnommen (37).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--|
| Talzena wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1) ^a . Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein. | 20.06.2019 |
| <p>a: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Talzena[®] entnommen werden. BRCA: Breast Cancer; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor</p> | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die in Tabelle 2-4 genannten Informationen wurden der Fachinformation von Talzena[®] entnommen (17).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Wirkmechanismus von Talazoparib und zu den administrativen Informationen wurde auf die Fachinformation sowie ausgewählte Primär- und Sekundärliteratur zurückgegriffen (siehe Referenzliste in Abschnitt 2.4). Die in Tabelle 2-2 aufgeführten Pharmazentralnummern (PZN) wurden über die Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) GmbH beantragt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

1. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*. 2017;355(6330):1152-8.
2. Amé JC, Spencehauer C, de Murcia G. The PARP superfamily. *Bioessays*. 2004;26(8):882-93.
3. Polyak K, Garber J. Targeting the missing links for cancer therapy. *Nat Med*. 2011;17(3):283-4.
4. Walsh CS. Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. *Gynecol Oncol*. 2015;137(2):343-50.
5. Gibson BA, Kraus WL. New insights into the molecular and cellular functions of poly(ADP-ribose) and PARPs. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(7):411-24.
6. Schreiber V, Amé JC, Dollé P, Schultz I, Rinaldi B, Fraulob V, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-2 (PARP-2) is required for efficient base excision DNA repair in association with PARP-1 and XRCC1. *J Biol Chem*. 2002;277(25):23028-36.
7. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1697-708.
8. Miller RE, Leary A, Scott CL, Serra V, Lord CJ, Bowtell D, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1606-22.
9. Tutt A, Ashworth A. The relationship between the roles of BRCA genes in DNA repair and cancer predisposition. *Trends Mol Med*. 2002;8(12):571-6.
10. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell*. 2002;108(2):171-82.
11. Guha M. PARP inhibitors stumble in breast cancer. *Nat Biotechnol*. 2011;29(5):373-4.
12. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015;161(5):1215-28.
13. Javle M, Curtin NJ. The potential for poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in cancer therapy. *Ther Adv Med Oncol*. 2011;3(6):257-67.
14. Bousios S, Abson C, Moschetta M, Rassy E, Karathanasi A, Bhat T, et al. Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors: Talazoparib in Ovarian Cancer and Beyond. *Drugs R D*. 2020;20(2):55-73.
15. Murai J, Huang SY, Renaud A, Zhang Y, Ji J, Takeda S, et al. Stereospecific PARP trapping by BMN 673 and comparison with olaparib and rucaparib. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(2):433-43.
16. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753-63.
17. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation: Talzenna®. Stand: Januar 2024.
18. Pfizenmaier J, Altwein JE. Hormonal therapy in the elderly prostate cancer patient. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(14):242-7.
19. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Transl Androl Urol*. 2015;4(3):365-80.
20. Cathomas R. Systemische Therapien beim Prostatakarzinom. Hormonablativ und chemotherapeutische Optionen. *Zeitschrift für Onkologie*. 2008:23-9.
21. Shafi AA, Yen AE, Weigel NL. Androgen receptors in hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer. *Pharmacol Ther*. 2013;140(3):223-38.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

22. Golshayan AR, Antonarakis ES. Enzalutamide: an evidence-based review of its use in the treatment of prostate cancer. *Core Evid.* 2013;8:27-35.
23. Knudsen KE, Penning TM. Partners in crime: deregulation of AR activity and androgen synthesis in prostate cancer. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(5):315-24.
24. Astellas Pharma Europe B. V. Fachinformation: Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten. Stand: Mai. 2022.
25. Watson PA, Chen YF, Balbas MD, Wongvipat J, Socci ND, Viale A, et al. Constitutively active androgen receptor splice variants expressed in castration-resistant prostate cancer require full-length androgen receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(39):16759-65.
26. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, Chen Y, Watson PA, Arora V, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science.* 2009;324(5928):787-90.
27. Li L, Karanika S, Yang G, Wang J, Park S, Broom BM, et al. Androgen receptor inhibitor-induced "BRCAness" and PARP inhibition are synthetically lethal for castration-resistant prostate cancer. *Science signaling.* 2017;10(480):eaam7479.
28. Agarwal N, Zhang T, Efstathiou E, Sayegh N, Engelsberg A, Saad F, Fizazi K. The biology behind combining poly [ADP ribose] polymerase and androgen receptor inhibition for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2023;192:113249.
29. Asim M, Tarish F, Zecchini HI, Sanjiv K, Gelali E, Massie CE, et al. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. *Nat Commun.* 2017;8(1):374.
30. Polkinghorn WR, Parker JS, Lee MX, Kass EM, Spratt DE, Iaquina PJ, et al. Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers. *Cancer Discov.* 2013;3(11):1245-53.
31. Schiewer MJ, Goodwin JF, Han S, Brenner JC, Augello MA, Dean JL, et al. Dual roles of PARP-1 promote cancer growth and progression. *Cancer Discov.* 2012;2(12):1134-49.
32. Gui B, Gui F, Takai T, Feng C, Bai X, Fazli L, et al. Selective targeting of PARP-2 inhibits androgen receptor signaling and prostate cancer growth through disruption of FOXA1 function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(29):14573-82.
33. Kounatidou E, Nakjang S, McCracken SRC, Dehm SM, Robson CN, Jones D, Gaughan L. A novel CRISPR-engineered prostate cancer cell line defines the AR-V transcriptome and identifies PARP inhibitor sensitivities. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(11):5634-47.
34. ClinicalTrialsGov. Study on Olaparib Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732820>. [Zugriff am: 21.11.2023]
35. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Loredó E, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evidence.* 2022;1(9):EVIDoA2200043.
36. European Commission. Union Register of medicinal products for human use - Product information - Lynparza. 2022. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h959.htm>. [Zugriff am: 21.11.2023]
37. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) für Talzena®. 2023.

38. 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*. 2023;291-303.
39. Cerrato A, Morra F, Celetti A. Use of poly ADP-ribose polymerase [PARP] inhibitors in cancer cells bearing DDR defects: the rationale for their inclusion in the clinic. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016;35(1):179.
40. Chakraborty G, Armenia J, Mazzu YZ, Nandakumar S, Stopsack KH, Atiq MO, et al. Significance of BRCA2 and RB1 Co-loss in Aggressive Prostate Cancer Progression. *Clin Cancer Res*. 2020;26(8):2047-64.