

Medicinrådets protokol for vurdering af talazoparib til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk HER2- brystkræft med BRCA1/2 mutation

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	12. juni 2019
Ikrafttrædelsesdato	12. juli 2019
Dokumentnummer	54556
Versionsnummer	1.2

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 12. juli 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Nuværende behandling	6
4.2	Talazoparib	6
5	Kliniske spørgsmål	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1	7
5.2	Klinisk spørgsmål 2	7
5.3	Valg af effektmål	7
6	Litteratursøgning	11
7	Databehandling og analyse	12
8	Referencer	14
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	16
10	Versionslog	17
11	Bilag 1 – søgestrategier	18

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Talzenna
Generisk navn	Talazoparib
Firma	Pfizer
ATC-kode	L01XX60
Virkningsmekanisme	Talazoparib hæmmer PARP1- og PARP2-enzymene, som reparerer brud på DNA. I celler med mutationer i BRCA1 eller 2-generne betyder PARP-hæmning, at cellerne forhindres i at dele sig, reparation af DNA umuliggøres, og cellerne dør.
Administration/dosis	Talazoparib gives som tablet i styrkerne 1 mg og 0,25 mg. Den anbefalede dosis af talazoparib er 1 mg en gang dagligt. Tabletterne på 0,25 mg tillader op til tre dosisændringer: 3 x 0,25 mg, 2 x 0,25 mg og 1 x 0,25 mg.
Forventet EMA-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 previously been 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. 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.

2 Forkortelser

AI:	Aromatasehæmmer (<i>aromatase inhibitor</i>)
AR:	Bivirkning (<i>adverse reaction</i>)
ARR:	Absolut risikoreduktion
BRCA:	<i>Breast cancer gene</i>
CDK:	<i>Cyclin-dependent kinase</i>
DBCG:	<i>Danish Breast Cancer Cooperative Group</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-QLQ-BR23:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Breast 23 module</i>
EORTC-QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D:	<i>EuroQol-5D</i>
ER:	Østrogenreceptor (<i>estrogen receptor</i>)
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HR:	Hormonreceptor (<i>hormone receptor</i>)
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
OR:	<i>Odds Ratio</i>
ORR:	Overordnet responsrate (<i>overall response rate</i>)
OS:	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression free survival</i>)
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af talazoparib som mulig standardbehandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk HER2- brystkræft med mutation i BRCA1- eller BRCA2-generne (BRCA1/2). I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning samt de metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende talazoparib modtaget den 8. april 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af talazoparib sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem talazoparib og kemoterapi af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over og forekommer oftest hos kvinder over 50 år. Sygdommen kan opdeles i 4 undertyper, afhængigt af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2).

Brystkræft kan være arvelig og kan blandt andet skyldes fejl i et af to gener, der kaldes breast cancer gen 1 og 2. Er dette tilfældet, er patienten BRCA-positiv. Denne mutation giver stærkt øget risiko for brystkræft.

I Danmark bliver omkring 4.000 patienter årligt diagnosticeret med HER2- brystkræft, dvs. at kræftcellerne ikke udtrykker vækstfaktorreceptorer [1,2]. Cirka 30 % af disse patienter vil få inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk tilbagefald. Derudover vil ca. 10 % af patienterne have lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom ved diagnosetidspunktet. Det vil sige, at cirka 1.600 patienter årligt bliver diagnosticeret med HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft.

Fagudvalget vurderer, at ca. 20 % af de 1.600 patienter nu bliver testet for BRCA1/2 ved deres primære diagnose, i henhold til gældende danske retningslinjer [3]. Derudover bliver patienterne dog ikke testet rutinemæssigt for mutationer i BRCA1/2-generne. Fagudvalget forventer ikke, at samtlige af de resterende cirka 1.300 patienter skal testes for BRCA-status, idet en stor del vil være ER+ (85 %) og derfor vil have en række andre endokrine behandlingsmuligheder, inden det vil være relevant at teste dem. Af disse patienter vil mange være i langvarig endokrin behandling, være i for dårlig almen tilstand eller være døde af alderdom, deres brystkræftsygdom eller komorbiditet og derfor ikke være kandidater til talazoparib. For de triple-negative (15 %) vil det være relevant at teste de patienter, som ikke har kendt BRCA-status, såfremt man vurderer, at de kan være kandidater til talazoparib. Baseret på dette vurderer fagudvalget, at det vil være relevant at teste for BRCA1/2-mutation hos yderligere cirka 150 patienter årligt.

Af de patienter, der er triple-negative, vil ca. 15 % være BRCA1/2-positive, og for ER+ patienter vil det være tilfældet for ca. 5 %. Fagudvalget skønner derfor, at ca. 30-50 patienter årligt vil være kandidater til behandling med talazoparib.

Lokalt fremskreden sygdom er her defineret ved, at patienterne har inoperabel brystkræft med spredning til samsidige, fikserede lymfeknuder i armhulen eller til samsidige lymfeknuder på halsen, og/eller at tumoren i brystet er fikseret til hud eller brystvæg. Metastatisk sygdom er defineret ved, at patienterne har spredning af tumoren til andre organer (fjernmetastaser) eller lymfeknuder i modsidige armhule eller hals.

4.1 Nuværende behandling

I de nuværende behandlingsvalg tages der ikke højde for genetiske mutationer, og der er ikke specifikke behandlingsmuligheder målrettet patienter med BRCA1/2-mutationer. Derfor testes patienter heller ikke rutinemæssigt for mutationer i BRCA1/2-generne. Patienter, hvor man mistænker, at brystkræften er arvelig, kan dog få tilbudt testen [4]. Som nævnt i afsnit 4 Baggrund, anslår fagudvalget, at det er relevant at teste for BRCA1/2-mutationer hos cirka 150 patienter.

Valg af behandling til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk HER2- brystkræft med mutation i BRCA1/2-generne afhænger af flere ting: om cellerne udtrykker østrogenreceptorer (ER+), hvilken behandling patienterne tidligere har fået, hvilke symptomer de har, om de har komorbiditeter og deres præferencer.

Patienter med uhelbredelig lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft får i første omgang endokrin behandling i kombination med en CDK4/6-hæmmer, medmindre der er livstruende symptomer, så kemoterapi vil være indiceret. Hvis patienterne progredierer på disse behandlinger, kan der gives yderligere endokrin behandling uden CDK4/6-hæmmer, men der er også senere mulighed for behandling med kemoterapi i form af capecitabin, eribulin eller vinorelbin afhængigt af tidligere efterbehandlinger, patientens præferencer, komorbiditet med mere.

For patienter med uhelbredelig lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft er standardbehandlingen kemoterapi. For disse patienter afhænger valget af kemoterapi af, hvilke regimer der tidligere er benyttet, patientens præferencer og komorbiditet. På de fleste danske afdelinger vil patienterne blive behandlet med carboplatin-baserede regimer eller capecitabin uafhængigt af BRCA-status.

Patienter med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, der progredierer på behandling med CDK4/6-hæmmer, er meget sjældent mulige at helbrede, men patienterne lever oftest et relativt normalt liv med få, acceptable og håndterbare symptomer. Patienter med triple-negativ lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft er ligeledes meget sjældent mulige at helbrede og har dertil en væsentligt dårligere almentilstand med flere forskellige symptomer fra deres sygdom.

I begge patientpopulationer er formålet med behandlingen at forlænge tiden til sygdomsprogression med så få bivirkninger som muligt, at forbedre patientens livskvalitet og om muligt forlænge patientens liv.

4.2 Talazoparib

Talazoparib forhindrer kræftceller i at reparere sig selv. Dette sker ved, at talazoparib hæmmer PARP1- og PARP2-enzymene, som reparerer brud på DNA. I celler med mutationer i BRCA1/2-generne betyder PARP-hæmning, at cellerne forhindres i at dele sig, reparation af DNA umuliggøres, og cellerne dør.

Talazoparib gives, efter patienterne er behandlet med en anthracyclin og/eller en taxan (kemoterapi) (med mindre disse er kontraindicerede). Patienter med mutation i BRCA1/2, som har lokalt fremskreden eller metastatisk ER+ brystkræft, bør kun behandles med talazoparib efter progression på endokrin behandling (med eller uden CDK4/6-hæmmer) – med mindre endokrin terapi er kontraindiceret.

Talazoparib gives som tablet i styrkerne 1 mg og 0,25 mg. Den anbefalede dosis af talazoparib er 1 mg én gang dagligt. Tabletterne på 0,25 mg tillader op til tre dosisændringer: 3 x 0,25 mg, 2 x 0,25 mg og 1 x 0,25 mg.

5 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål indeholder specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken klinisk merværdi tilbyder talazoparib sammenlignet med kemoterapi til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft med mutation i BRCA1/2-generne?

Population

Patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft med mutation i BRCA1/2-generne (se afsnit 4.2 Talazoparib).

Intervention

Talazoparib.

Komparator

Nuværende standardbehandling med capecitabin, eribulin eller vinorelbin.

Effektmål

Se tabel 1.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken klinisk merværdi tilbyder talazoparib sammenlignet med kemoterapi til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft med mutation i BRCA1/2-generne?

Population

Patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft med mutation i BRCA1/2-generne (se afsnit 4.2 Talazoparib).

Intervention

Talazoparib.

Komparator

Nuværende standardbehandling med carboplatin-baserede behandlinger eller capecitabin.

Effektmål

Se tabel 1.

5.3 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, som, fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede*

mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskelle på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningskemaet. Der ønskes både punkttestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog. De relative effekttestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets metodehåndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed/overlevelse	Median overlevelse i antal måneder	En forskel på ≥ 3 måneder	<i>Ikke relevant</i>
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	En forskel på ≥ 3 måneder	<i>Ikke relevant</i>
Bivirkninger	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger (opdelt i hæmatologiske og non-hæmatologiske)	En forskel på ≥ 10 procentpoint	≥ 5 procentpoint
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering	<i>Ikke relevant</i>
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring over tid	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitets-spørgeskemaer	Ændring svarende til halvdelen af de validerede mindste klinisk relevante forskelle

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

Fagudvalget vil basere vurderingen af den samlede kliniske merværdi af talazoparib på en så lang tidshorisont som muligt.

Kritiske effektmål

Samlet overlevelse (OS)

Samlet overlevelse er defineret som tiden fra randomisering til død uafhængigt af årsag. Det er afgørende for patienterne, om behandlingen forlænger deres liv, og fagudvalget vurderer derfor, at OS er et kritisk effektmål.

Med den nuværende behandling anslår fagudvalget, at patienternes gennemsnitlige OS er cirka 1½ år for HR+/HER2- patienter og cirka 1 år for de triple-negative patienter. Fagudvalget vurderer på baggrund heraf, at en forskel på ≥ 3 måneder i median overlevelse mellem talazoparib og komparator er klinisk relevant for begge kliniske spørgsmål.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

Progressionsfri overlevelse (PFS) bliver anvendt til at vurdere, hvor lang tid der går, inden patienternes sygdom udvikler sig. PFS er defineret som tiden fra studierandomisering til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 [5] eller dødsfald.

Hvis behandling med talazoparib er mere skånsom end komparator og tillader patienterne at leve et relativt normalt liv med få og acceptable bivirkninger, finder fagudvalget, at det har særlig betydning for patienterne at forblive i behandling med talazoparib. Patienterne stopper behandlingen ved progression, uacceptable bivirkninger eller efter patientens ønske, og efterfølgende behandling består typisk af kemoterapi, som oftest er hårdt for patienterne. Fagudvalget anser derfor PFS som et vigtigt effektmål, da det er et mål for, hvor længe patienterne kan fortsætte med en potentielt mere skånsom behandling, som også medfører bedre livskvalitet.

Den mindste klinisk relevante forskel er valgt med udgangspunkt i ESMO-guidelinen ”Magnitude of Clinical Benefit Scale” (MCBS). Denne indeholder skemaer, der indikerer, hvordan man kan fastsætte mindste klinisk relevante forskelle afhængigt af patienternes prognose [6].

Fagudvalget tager udgangspunkt i ESMO-MCBS-skemaerne, der omhandler behandlinger, der ikke forventes at være kurative, og hvor PFS er et primært endepunkt (skema 2b). Ved en median PFS < 6 måneder sættes den mindste klinisk relevante forskel til 1,5 måned.

Med den nuværende behandling vurderer fagudvalget, at patienterne er progressionsfri i under 6 måneder. Baseret på ovenstående burde den mindste klinisk relevante således sættes til 1,5 måned, men dette, finder fagudvalget dog ikke, er klinisk relevant. Fagudvalget finder således, at en forskel på mindst 3 måneder i median PFS mellem talazoparib og komparator er klinisk relevant.

Bivirkninger

Som nævnt er behandlingsmålet primært at forlænge tiden til progression uden at påføre patienterne markant flere bivirkninger. På den baggrund finder fagudvalget, at bivirkninger (adverse reactions, AR) er et vigtigt effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer talazoparib sammenlignet med komparator. Fagudvalget ønsker data på nedenstående måleenheder:

Bivirkninger grad 3-4

Fagudvalget finder, at forskellen i andelen af patienter, som i løbet af opfølgningstiden oplever en eller flere bivirkninger af grad 3 eller 4, er relevant for vurderingen. Bivirkninger af grad 3-4 er defineret i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.03 [7].

Fagudvalget ønsker at få effektmålet opgjort for hhv. hæmatologiske og non-hæmatologiske bivirkninger. Fagudvalget vurderer, at de to bivirkningstyper har forskellig betydning for patienterne, og at det derfor er relevant at se på dem hver for sig.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point i andelen af patienter, der får bivirkninger af grad 3-4, er klinisk relevant. Årsagen hertil er, at patienterne har mange bivirkninger med den nuværende standardbehandling. Derudover har de på dette tidspunkt i deres sygdom fået meget behandling, hvilket også er belastende for patienten. Fagudvalget vurderer derfor, at det ikke er acceptabelt, at et nyt lægemiddel medfører markant flere bivirkninger.

Gennemgang af bivirkningsprofil

Fagudvalget ønsker en gennemgang af talazoparibs og komparators bivirkningsprofiler med henblik på at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Ansøger bedes derfor levere bivirkningsdata fra både de kliniske studier og produktresuméet for lægemidlerne, så fagudvalget kan vurdere forskelle mellem de forskellige behandlinger.

Vigtige effektmål

Livskvalitet

Livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som udover at give indblik i sygdomsbyrden kan indikere, om bivirkningerne ved lægemidlet påvirker patienternes livskvalitet. På baggrund af dette betragter fagudvalget livskvalitet som et vigtigt effektmål.

Livskvalitet kan for brystkræftpatienter måles med flere forskellige instrumenter (spørgeskemaer). Fagudvalget vurderer, at nedenstående validerede spørgeskemaer, der er nævnt i prioriteret rækkefølge, er relevante. Fagudvalget lægger i prioriteringen af rækkefølgen vægt på, at man benytter de to førstnævnte i dansk klinisk praksis.

EORTC-QLQ-C30: Dette instrument måler livskvaliteten blandt kræftpatienter [8]. Det består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en ”global” livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. En lille ændring i livskvalitet er defineret som en ændring på 5-10 point i en publikation, hvor størstedelen af patienterne havde brystkræft [9]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på ≥ 10 point mellem talazoparib og komparator som klinisk relevant.

EORTC-QLQ-BR23: Dette er et sygdomsspecifikt instrument, der vurderer livskvaliteten blandt patienter med brystkræft [10]. Det er et tillæg til EORTC-QLQ-C30 og består af fire funktionsskalaer og fire symptomskalaer. Scoringen foregår på samme måde som ved EORTC-QLQ-C30. Da der tilsyneladende ikke er defineret en mindste klinisk relevant forskel for instrumentet, benytter fagudvalget sig af definitionen fra EORTC-QLQ-C30. Dette er konsistent med tilgangen i flere studier [11]. Dermed betragter fagudvalget en forskel på ≥ 10 point mellem talazoparib og komparator som klinisk relevant.

EQ-5D: Dette er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til at vurdere helbredsrelateret livskvalitet [12]. Spørgeskemaet består af fem dimensioner og indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Fagudvalget læner sig op ad definitionerne af mindste klinisk relevante forskelle baseret på britiske kræftpatienter [13]. Dermed finder fagudvalget, at en forskel på $\geq 0,08$ i EQ-5D index score og ≥ 7 point i EQ-5D VAS mellem talazoparib og komparator er klinisk relevant.

Mindre vigtige effektmål

Respons

Respons er defineret ved tre måleenheder:

- Overordnet responsrate (ORR) er defineret som andelen af patienter, som opnår en reduktion i tumorstørrelsen.
- Clinical benefit rate (CBR) er en variant af ORR. Det er defineret som den andel af patienterne, der ikke har nogen progression 24 uger fra behandlingsstart (komplet respons + delvis respons + stabil sygdom (ingen ændring)) [14].
- Langvarig respons er en indikator for, om patienterne opretholder respons over længere tid.

Respons er et mindre vigtigt effektmål, da fagudvalget vurderer, at det bliver afspejlet i effektmålet PFS.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor talazoparib er sammenlignet direkte med komparator.

Klinisk spørgsmål 1

Sekretariatet fandt følgende artikler, som er relevante, og som kan anvendes til direkte sammenligning af samtlige definerede effektmål:

- Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Goncales A, Lee K-H, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2018;379(8):753–63 [15].
- Ettl J, Quek RGW, Lee K-H, Rugo HS, Goncales A, Fehrenbacher L, et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *An Oncol.* 2018;1939–47 [16].

Virksomheden skal derfor ikke søge efter yderligere studier. Dog skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Klinisk spørgsmål 2

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af talazoparib og carboplatin eller capecitabin.

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af talazoparib og carboplatin eller capecitabin. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af talazoparibs effekt og efter primærstudier af effekten af carboplatin eller capecitabin. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs European Public Assessment Reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Virksomheden skal først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en

eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesigns end randomiserede kontrollerede studier ekskluderes, og fase I- og fase IIa-studier ekskluderes. Studier med andre populationer eller interventioner end de efterspurgte og studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål, skal ligeledes ekskluderes.

7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studienes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Referencer

1. Kohler BA, Sherman RL, Howlander N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *JNCI J Natl Cancer Inst* [internet]. 2015 [citeret 9. maj 2017];107(6):djv048-djv048. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djv048>
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. NORDCAN. kræftstatistik - nøgletal og figurer - Danmark.
3. Danish Breast Cancer Cooperative Group. 19. Genetisk udredning, rådgivning og molekylærgenetisk analyse [internet]. DBCG retningslinjer. 2010. Tilgængelig fra: [http://www.dbcg.dk/PDF Filer/Retningslinier 2010 Kap 19 010410.pdf](http://www.dbcg.dk/PDF/Filer/Retningslinier_2010_Kap_19_010410.pdf)
4. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Arvelig Cancer Mammae - Ovarii [internet]. 2016. Tilgængelig fra: [http://dbcg.dk/PDF Filer/Kapitel_19_HBOC_23.09.2016.pdf](http://dbcg.dk/PDF/Filer/Kapitel_19_HBOC_23.09.2016.pdf)
5. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
6. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* [internet]. 2017;(October):2340–66. Tilgængelig fra: <http://academic.oup.com/annonc/article/doi/10.1093/annonc/mdx310/4102112/ESMOMagnitude-of-Clinical-Benefit-Scale-version-11>
7. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
8. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* [internet]. 1993 [citeret 29. marts 2017];85(5):365–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
9. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139–44.
10. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JJ, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* [internet]. 1996 [citeret 4. januar 2018];14(10):2756–68. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1996.14.10.2756>
11. Cortes J, Hudgens S, Twelves C, Perez EA, Awada A, Yelle L, et al. Health-related quality of life in patients with locally advanced or metastatic breast cancer treated with eribulin mesylate or capecitabine in an open-label randomized phase 3 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;154(3):509–20.
12. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* [internet]. 1990;16(3):199–208. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10109801>
13. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5(1):70.

14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [internet]. 2009 [citeret 13. december 2017];45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>
15. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Goncales A, Lee K-H, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753–63.
16. Ettl J, Quek RGW, Lee K-H, Rugo HS, Goncales A, Fehrenbacher L, et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *An Oncol*. 2018;1939–47.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

Formand	Indstillet af
Hanne Melgaard Nielsen Teamledende overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Tamás Lőrincz Overlæge, ph.d.	Region Nordjylland
Julia Kenholm Overlæge	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen Afdelingslæge, ph.d.	Region Syddanmark
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Sjælland
<i>Ny udpegning er i gang</i>	Region Hovedstaden
Iben Kümler Afdelingslæge, ph.d.	Danish Breast Cancer Cooperative Group
Eva Balslev Overlæge	Danish Breast Cancer Cooperative Group, Patologiudvalget
Henrik Horwitz Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Susanne Geneser Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Marianne Johansson Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Signe Goul Svendsen (projekt- og metodeansvarlig) Nicoline Kerzel Duel (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgskordinator) Tenna Bekker (teamleder)

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.2	12. juli 2019	I beskrivelsen af effektmålet <i>OS</i> er der fjernet et afsnit om effektmålet opgjort som rate ved 2 år, da dette ikke er aktuelt jf. tabel 1. I beskrivelsen af effektmålet <i>bivirkninger grad 3-4</i> er den mindste klinisk relevante forskel ændret fra 5 til 10 procentpoint, jf. tabel 1.
1.1	28. juni 2019	Ansøger har gjort opmærksom på, at de kliniske spørgsmål har været afgrænset til at omhandle kvinder, hvilket er en fejl. Ordet <i>kvinder</i> er derfor erstattet af <i>patienter</i> .
1.0	12. juni 2019	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag 1 – søgestrategier

Søgestrategi, PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

#	Søgetermer	Kommentar
1	Breast neoplasms[mh]	Søgeord for indikation. De søges som MeSH termer, og som fritekst i titel og abstract
2	breast[tiab] OR breasts[tiab] OR mammary[tiab]	
3	cancer[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR adenocarcinomas[tiab] OR carcinoma[tiab] OR carcinomas[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplasm[tiab] OR neoplasms[tiab]	
4	#2 AND #3	
5	#1 OR #4	
6	Triple Negative Breast Neoplasms[mh]	
7	hormone receptor negative[tiab] OR triple negative[tiab]	
8	((((HER-2[tiab] OR HER2[tiab] OR epidermal growth factor receptor 2[tiab]) AND (estrogen receptor*[tiab] OR ER[tiab]) AND (progesterone receptor*[tiab] OR PR[tiab]))) AND negative[tiab])	
9	#6 OR #7 OR #8	
10	mTNBC[tiab] OR metastatic[tiab] OR metastas*[tiab] OR advanced[tiab]	
11	Neoplasm Metastasis[mh]	
12	#10 OR #11	
13	#5 AND #9 AND #12	
14	talazoparib[nm] OR talazoparib[tiab] OR BMN-673[tiab] OR BMN673[tiab] OR talzena*[tiab]	Søgeord for ansøgers lægemiddel og komparator. De søges som Supplementary Concept/Substance, og som fritekst i titel og abstract
15	capecitabine[mh] OR capecitabine[tiab] OR xeloda*[tiab]	
16	carboplatin[mh] OR carboplatin*[tiab] OR paraplatin*[tiab]	
17	#14 OR #15 OR #16	
18	#13 AND #17	Indikation og lægemidler kombineres
19	Animals[mh] NOT Humans[mh]	Eksklusion af (indekserede) dyreforsøg
20	#18 NOT #19	
21	"Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]	Afgrænsning til randomiserede, kontrollerede forsøg
22	#20 AND #21	Linje 22 = endeligt resultat

Feltkoder:

mh = MeSH Term

nm = Supplementary Concept/Substance

tiab = title/abstract, inkl. forfatterkeywords

pt = publication type

Søgestrategi, Central <https://www.cochranelibrary.com/>

#	Søgetermer	
#1	[mh "Breast Neoplasms"]	Søgeord for indikationen. Der søges på fritext i titel og abstract, samt på indekserede termer fra både Medline og Embase.
#2	((breast* OR mammary) near/3 (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma*)):ti,ab,kw	
#3	#1 OR #2	
#4	[mh "Triple Negative Breast Neoplasms"] or "triple negative breast cancer":kw	
#5	("hormone receptor negative" OR "triple negative"):ti,ab	
#6	((("HER 2" OR HER2 OR "epidermal growth factor receptor 2") near/3 negative):ti,ab AND (("estrogen receptor*" OR ER) near/3 negative):ti,ab AND (("progesterone receptor*" OR "PR") near/3 negative):ti,ab	
#7	#4 OR #5 OR #6	
#8	(mTNBC OR metastatic OR metastas* OR advanced):ti,ab	
#9	"metastatic breast cancer":kw OR [mh "Neoplasm Metastasis"] OR breast metastasis:kw	
#10	#8 OR #9	
#11	#3 AND #7 AND #10	
#12	(talazoparib OR "BMN 673" OR BMN673 OR talzena*):ti,ab,kw	
#13	(capecitabine OR xeloda*):ti,ab,kw	
#14	(carboplatin* OR paraplatin*):ti,ab,kw	
#15	#12 OR #13 OR #14	
#16	#11 AND #15	Indikation og lægemidler kombineres
#17	("conference abstract" OR review):pt	Afgrensning (eksklusion) på publikationstype samt (en del) af de resultater, der kommer fra clinicaltrials.gov. Linje 21 = endeligt resultat
#18	NCT*:au	
#19	("clinicaltrials gov" OR trialsearch):so	
#20	#17 OR #18 OR #19	
#21	#16 NOT #20 (i Trials)	

Feltkoder:

ti: title

ab: abstract

kw: keywords, her kontrollerede/indekserede termer fra databaserne Medline og/eller Embase.

pt = publication type