

# Baggrund for Medicinrådets anbefaling af talazoparib til behandling af lokalt frem- skreden eller metastatisk HER2-brystkræft med BRCA1/2-mutation

## **Om Medicinrådet**

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## **Om Baggrunden for Medicinrådets anbefaling**

Baggrund for Medicinrådets anbefaling er en sammenfatning af lægemidlets værdi for patienterne, omkostninger for samfundet og en gengivelse af de vurderinger, der er grundlag for Medicinrådets anbefaling.

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne vedrørende brug af lægemidlet er rimelige, når man sammenligner dem med lægemidlets værdi for patienterne.

Læs eventuelt mere i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Godkendt af Medicinrådet 22. juni 2020

Dokumentnummer: 78816

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

## Indhold

1	Anbefaling vedrørende talazoparib til lokalt fremskreden eller metastatisk HER2- brystkræft med BRCA1/2-mutation.....	3
2	Værdi for patienterne .....	3
3	Omkostninger for sundhedsvæsenet .....	3
4	Alvorlighed.....	4
5	Anbefalingen betyder.....	4
6	Sagsbehandlingstid .....	4
7	Kontaktinformation til Medicinrådet.....	4
8	Versionslog.....	5
9	Bilag.....	6

## 1 Anbefaling vedrørende talazoparib til lokalt fremskreden eller metastatisk HER2- brystkræft med BRCA1/2-mutation

Medicinrådet anbefaler ikke talazoparib til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk HER2- brystkræft med BRCA1/2-mutation, dvs. til patienter med henholdsvis ER+/HER2- brystkræft eller triple-negativ brystkræft.

Vi anbefaler ikke talazoparib, fordi sundhedsvæsenets omkostninger til lægemidlet vil være urimeligt høje, hvis vi anbefaler det.

Effekten af talazoparib kan ikke kategoriseres, hvilket betyder, at data ikke er gode nok til, at vi kan udtale os sikkert om lægemidlet. Vi vurderer dog, at talazoparib ikke har dårligere effekt end kemoterapi, og at talazoparib tolereres bedre end kemoterapi. Meromkostningerne ved talazoparib er dog betydelige set i lyset af usikkerhederne forbundet med lægemidlets værdi for patienterne.

## 2 Værdi for patienterne

### **Lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft med mutation i BRCA1/2-generne:**

Medicinrådet vurderer, at den samlede værdi af talazoparib sammenlignet med kemoterapi til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-brystkræft med mutation i BRCA1/2-generne ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vurderer, at talazoparib samlet set ikke har dårligere effekt end kemoterapi, samt at talazoparib tolereres bedre end kemoterapi, da bivirkningerne forbundet med talazoparib ikke medfører betydelige gener for patienterne sammenlignet med bivirkninger ved kemoterapi. Derudover er bivirkningerne forbundet med talazoparib lettere at håndtere sammenlignet med bivirkningerne forbundet med kemoterapi. Da talazoparib har en anden virkningsmekanisme end de efterfølgende kemoterapibehandlinger, vurderer Medicinrådet, at talazoparib udgør en mulig ny behandlingslinje.

### **Lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft med mutation i BRCA1/2-generne:**

Medicinrådet vurderer, at talazoparib til inoperabel lokalt fremskredent eller metastatisk triple-negativ brystkræft med mutation i BRCA1/2-generne, ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vurderer, at talazoparib ikke har dårligere effekt end kemoterapi, samt at talazoparib tolereres bedre end kemoterapi, da bivirkningerne forbundet med talazoparib ikke medfører betydelige gener for patienterne sammenlignet med bivirkninger ved kemoterapi. Derudover er bivirkningerne forbundet med talazoparib lettere at håndtere sammenlignet med bivirkningerne forbundet med kemoterapi. Da talazoparib har en anden virkningsmekanisme end den efterfølgende behandling, dvs. kemoterapi, vurderer Medicinrådet, at talazoparib udgør en mulig ny behandlingslinje.

Ansøger har indsendt høringssvar. Høringssvaret gav anledning til en korrigerende af data for livskvalitet for triple-negative patienter. Dermed endte den aggregerede kategori for livskvalitet på merværdi af ukendt størrelse, men dette ændrede ikke på fagudvalgets samlede kategorisering af talazoparibs værdi.

Læs mere i Medicinrådets vurdering af klinisk værdi og den bagvedliggende protokol (bilag 4 og bilag 6).

## 3 Omkostninger for sundhedsvæsenet

I officielle priser vil det koste ca. 225.000-350.000 kr. mere at behandle én patient med ER+/HER2- brystkræft med talazoparib, og ca. 270.000-330.000 kr. mere at behandle én patient med triple-negativ brystkræft med talazoparib henover en tidshorison på 4 år. Prisintervallerne skyldes, at der sammenlignes med forskellige komparatorer, som har forskellig pris. Budgetomkostningerne for en anbefaling vil være ca.

19,7 mio. i år 5 for patienter med ER+/HER2- brystkræft og ca. 8,5 mio. i år 5 for patienter med triple-negativ brystkræft. Lægemiddelfirmaet har dog givet en fortrolig rabat, og derfor er de reelle tal lavere.

Læs mere i den sundhedsøkonomiske afrapportering (bilag 2).

#### 4 Alvorlighed

Medicinrådet har taget højde for alvorligheden af sygdommen og symptomerne i vurderingen af talazoparibs værdi for patienterne.

#### 5 Anbefalingen betyder

Anbefalingen betyder, at regionerne i udgangspunktet ikke bør bruge talazoparib til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk HER2- brystkræft med BRCA1/2-mutation.

#### 6 Sagsbehandlingstid

Medicinrådet har brugt 16 uger og 0 dage på sit arbejde med talazoparib til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk HER2- brystkræft med BRCA1/2-mutation.

#### 7 Kontaktinformation til Medicinrådet

**Medicinrådets sekretariat**

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

## 8 Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	22. juni 2020	Godkendt af Medicinrådet.

## 9 Bilag

- Forhandlingsnotat fra Amgros
- Sundhedsøkonomisk afrapportering
- Høringssvar fra ansøger
- Vurdering af talazoparib til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk HER2- brystkræft med BRCA1/2-mutation
- Ansøgers endelig ansøgning
- Protokol for vurdering af talazoparib til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk HER2- brystkræft med BRCA1/2-mutation

Amgros I/S  
 Dampfærgevej 22  
 2100 København Ø  
 Danmark  
 T +45 88713000  
 F +45 88713008  
 Medicin@amgros.dk  
 www.amgros.dk

## Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	17.06.2020
Leverandør	Pfizer
Lægemiddel	Talazoparib (Talzenna)
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.

## Forhandlingsresultat

Amgros har opnået følgende pris på talazoparib (Talzenna):

Lægemiddel	Styrke/dosis	Pakningsstørrelse	AIP	Forhandlet Indkøbspris (SAIP)	Rabatprocent ift. AIP
Talazoparib (Talzenna)	0,25 mg	30 stk.	████████	████████	██████
Talazoparib (Talzenna)	1 mg	30 stk.	████████	████████	██████

Aftalen er gældende fra den 15. juni 2020 og frem til den 30. september 2021.



## Vurdering af forhandlingsresultatet

Det er Amgros' vurdering, at vi **ikke** har opnået den bedst mulige pris. Denne vurdering baserer vi på følgende punkter:

[Redacted text block]

### Konklusion

Det er Amgros' konklusion, at prisen på talazoparib er i den høje ende baseret på den kliniske vurdering og den tilgængelige dokumentation for behandlingen.

[Redacted text block]

### Relation til markedet

[Redacted text block]

Der er endnu en PARP-inhibitor, som indtil nu kun har ansøgt om indikationen ovariecancer, niraparib (Zejula). Vi forventer, at firmaet vil komme med nye indikationer i løbet af de næste år.

Lægemiddel	Pakning	Dosis	Tilbudspris (SAIP)	1 års beh. (SAIP)
Talazoparib Talzenna	1 mg, 30 stk.	1 mg X daglig	[Redacted]	[Redacted]
Olaparib Lynparza*	56 stk., 150 mg	300 mg X 2 daglig	[Redacted]	[Redacted]

\*Godkendt i EMA, men endnu ikke ansøgt i Medicinrådet til brystkræftindikationen.

### Status fra andre lande

Norge og Sverige har endnu ikke færdigbehandlet talazoparib.

# Sundhedsøkonomisk afrapportering

## Talazoparib

*Lokalt fremskreden eller metastatisk HER-  
brystkræft med mutation i BRCA1/2-  
generne*



# Indholdsfortegnelse

Opsummering .....	4
Liste over forkortelser .....	7
<b>1. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse .....</b>	<b>8</b>
1.1 Patientpopulation.....	8
1.1.1 Subpopulationer .....	8
1.1.2 Komparator .....	9
1.2 Problemstilling.....	9
<b>2. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse .....</b>	<b>10</b>
2.1 Antagelser og forudsætninger for model .....	10
2.1.1 Modelbeskrivelse .....	10
2.1.2 Analyseperspektiv .....	14
2.2 Omkostninger .....	15
2.2.1 Lægemiddelomkostninger .....	15
2.2.2 Hospitalsomkostninger .....	17
2.2.3 Bivirkningsomkostninger .....	19
2.2.4 Patientomkostninger .....	21
2.2.5 Efterfølgende behandling .....	22
2.3 Følsomhedsanalyser .....	24
2.4 Opsummering af basisantagelser .....	25
<b>3. Resultater .....</b>	<b>26</b>
3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse .....	26
3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser .....	28
<b>4. Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>30</b>
4.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel .....	30
4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse.....	31
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>34</b>
5.1 Usikkerheder .....	34
<b>6. Referencer .....</b>	<b>35</b>
<b>7. Bilag.....</b>	<b>36</b>
7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse .....	36
7.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse .....	38



## Dokumentets formål

Dette dokument indeholder en beskrivelse af den sundhedsøkonomiske analyse, som ligger til grund for ansøgningen for talazoparib til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk HER2- brystkræft med mutation i BRCA1/2-generne, samt en gennemgang af ansøgers modelantagelser til den sundhedsøkonomiske model. Sekretariatet vil kommentere på ansøgers modelantagelser under afsnittene ”*Sekretariatets vurdering*”.

Her vil sekretariatets vurdering fremgå sammen med eventuelle ændrede modelantagelser og begrundelser herfor.

Afsnit 2.4 indeholder en tabel, der opsummerer både ansøgers og sekretariatets modelantagelser med det formål tydeligt at vise, hvordan sekretariatets sundhedsøkonomiske analyse afviger fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse.

Resultatafsnittet baserer sig på sekretariatets modelantagelser og sundhedsøkonomiske analyse.

©Medicinrådet, 2020

Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 20. juni 2020



## Opsummering

### Baggrund

Talazoparib er indiceret til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk HER2- brystkræft med mutation i BRCA1/2-generne. Omkring 30-50 patienter kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Sekretariatets vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Pfizer.

### Analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient ved behandling med talazoparib over en tidshorizont på 4 år for både ER+/HER2- og triple-negativ brystkræft (TNB) populationen. Talazoparib sammenlignes med capecitabin, eribulin eller vinorelbin for ER+/HER2- populationen og capecitabin eller carboplatin for TNB populationen.

### Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

I det scenarie, sekretariatet mener er mest sandsynligt for ER+/HER2- populationen, er de inkrementelle omkostninger pr. patient for talazoparib over en tidshorizont på 4 år ca.

██████████ DKK sammenlignet med capecitabin, ██████████ DKK sammenlignet med eribulin og ██████████ DKK sammenlignet vinorelbin. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient 350.000 DKK sammenlignet med capecitabin, 225.000 DKK sammenlignet med eribulin og 290.000 DKK sammenlignet med vinorelbin.

I det scenarie, sekretariatet mener er mest sandsynligt for TNB populationen, er de inkrementelle omkostninger pr. patient for talazoparib over en tidshorizont på 4 år ca.

██████████ DKK sammenlignet med capecitabin og ██████████ DKK sammenlignet carboplatin. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient 270.000 DKK sammenlignet med capecitabin og 330.000 DKK sammenlignet carboplatin.

Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af talazoparib som standardbehandling for ER+/HER2- populationen vil være ca. ██████████ DKK i år 5 sammenlignet med capecitabin, ca. ██████████ DKK i år 5 sammenlignet for eribulin og ca. ██████████ DKK i år 5 sammenlignet for vinorelbin. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 7,5 mio. DKK i år 5 sammenlignet med capecitabin, ca. 5,4 mio. DKK i år 5 sammenlignet for eribulin og ca. 6,8 mio. DKK i år 5 sammenlignet for vinorelbin.

Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af talazoparib som standardbehandling for TNB populationen vil være ca. ██████████ DKK i år 5 sammenlignet med capecitabin og ca. ██████████ DKK i år 5 sammenlignet for carboplatin. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 3,8 mio. DKK i år 5 sammenlignet med capecitabin og ca. 4,7 mio. DKK i år 5 sammenlignet for carboplatin.



### **Konklusion**

De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for talazoparib i analysen.



## Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	20-06-2020
Ikrafttrædelsesdato	20-06-2020
Dokumentnummer	78951
Versionsnummer	1.0
Arbejdsgruppe	Louise Greve Dal, Camilla Nybo Holmberg



## Liste over forkortelser

AE	Uønsket hændelse
AIP	Apotekernes indkøbspris
BRCA	Brystkræftsgen
BSA	Legemsoverfladeareal
CEV	Capecitabin, eribulin, vinorelbin
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
HER2	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2
HR	Hazard ratio
IPD	Triple negativ subpopulation i EMBRACA-studiet
KM	Kaplan-Meier
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
OS	Overlevelse
PFS	Progressionsfri overlevelse
PPS	Progression
RCT	Randomiseret, kontrolleret studie ( <i>randomized controlled trial</i> )
TNB	Triple-negativ brystkræft
ToT	Behandlingstiden (time on treatment)





# 1. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse

Pfizer (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af talazoparib og har den 26. februar 2020 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af talazoparib som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Medicinrådets sekretariat, på vegne af Medicinrådet, den sundhedsøkonomiske analyse, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er sekretariatets vurdering af den fremsendte sundhedsøkonomiske analyse (herefter omtalt som analysen).

## 1.1 Patientpopulation

Brystkræft kan opdeles i 4 undertyper, afhængigt af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2). Hvis kræftcellerne hverken udtrykker ER eller HER2, så betegnes brystkræften som triple-negativ. Brystkræft kan være arvelig og kan blandt andet skyldes fejl i et af to gener, der kaldes *breast cancer gen 1* og 2 (BRCA 1/2). Er dette tilfældet, er patienten BRCA-positiv. Denne mutation giver stærkt øget risiko for brystkræft. [1]

### 1.1.1 Subpopulationer

I Danmark bliver omkring 4.000 patienter årligt diagnosticeret med HER2- brystkræft, dvs. at kræftcellerne ikke udtrykker HER2 [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. [1]

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. 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. 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. [1]

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. [1]



### 1.1.2 Komparator

Medicinerådet har defineret capecitabin, eribulin eller vinorelbin som komparator til talazoparib for patienter med ER+/HER2- brystkræft og carboplatin-baserede behandlinger eller capecitabin som komparator til talazoparib for patienter med triple-negativ brystkræft, se Tabel 1.

**Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.**

Population	Komparator
Patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft med mutation i BRCA1/2-generne.	Capecitabin, eribulin eller vinorelbin
Patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft med mutation i BRCA1/2-generne	Carboplatin-baserede behandlinger eller capecitabin

## 1.2 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af talazoparib som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation.

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af talazoparib og specificeret følgende kliniske spørgsmål:

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?*

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?*



## 2. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger har indsendt to sundhedsøkonomiske analyser, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient for talazoparib sammenlignet med capecitabin, eribulin eller vinorelbin (CEV) for patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft med mutation i BRCA1/2-generne (klinisk spørgsmål 1) og talazoparib sammenlignet med carboplatin-baserede behandlinger eller capecitabin for patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft (TNB) med mutation i BRCA1/2-generne (klinisk spørgsmål 2). I det nedenstående vil den sundhedsøkonomiske model, som ligger til grund for estimeringen af de inkrementelle omkostninger pr. patient, blive præsenteret.

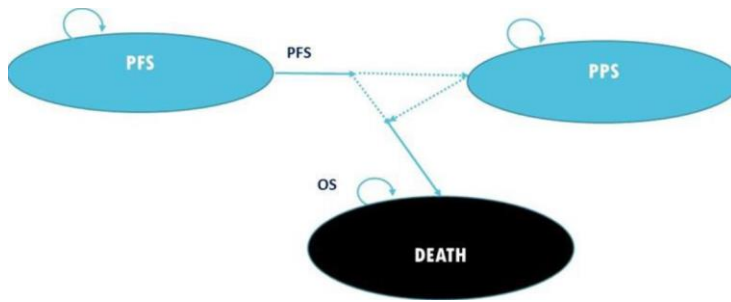
### 2.1 Antagelser og forudsætninger for model

Den sundhedsøkonomiske model har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved fremskreden eller metastatisk brystkræft med mutation i BRCA1/2-generne. Sammenligningen med talazoparib og capecitabin, eribulin eller vinorelbin for ER+/HER2-patienter (klinisk spørgsmål 1) er lavet på baggrund af et fase III, randomiseret, kontrolleret studie (RTC) [2] (EMBRCA), der direkte sammenligner behandling med talazoparib med behandling med capecitabin, eribulin, gemcitabin eller vinorelbin. Overlevelses(OS)-data indeholder mange censureringer før medianen, og OS-data betragtes derfor som umønt.

Sammenligningen af talazoparib med carboplatinbaserede behandlinger eller capecitabin (klinisk spørgsmål 2) for patienter med TNB er lavet på baggrund af en indirekte narrativ analyse mellem et studiet fra Tutt et al. [3] (TNT-studiet) og EMBRACA-studiet. TNT er et RCT fase III studie, som undersøger behandling med docetaxel eller carboplatin hos patienter med TNB. Behandlingstiden for kemoterapiarmen i studiet er kortere end behandlingstidslængden i dansk klinisk praksis.

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indleveret en *partition survival model*, der estimerer omkostninger baseret på den tid, patienten er i behandling, samt hvor i sygdomsforløbet, patienten befinder sig i, dvs. progressionsfri overlevelse (PFS), progression (PPS) eller død, der er estimeret ud fra OS-data, se Figur 1. En cyklus i modellen er tre uger.



**Figur 1: Beskrivelse af modelstrukturen i omkostningsanalysen.**

Ansøger anvender Kaplan-Meier(KM)-data for PFS og behandlingstiden (ToT), da alle patienter er udgået inden for studiets opfølgningstid. Der indgår heri også mange censureringer, hvormed man ikke kender til alle patienter, som har progredieret eller afsluttet behandling. Ansøger har ekstrapoleret data for OS, se Figur 2, Figur 3 og Figur 4. Ansøger har ud fra bedste fit anvendt log-normal som parametrisk funktion for talazoparib i begge populationer, mens ansøger har anvendt Gompertz for capecitabin, eribulin og vinorelbin for ER+/HER2- populationen. Ansøger har anvendt TNT-studiet for ekstrapolering af OS for carboplatin, og har hertil anvendt Weibull som parametriske funktion for TNB-populationen. De ekstrapolerede kurver viser, at Gompertz funktionerne er de mest pessimistiske funktioner. For valgte parametriske funktioner se Figur 5 og Figur 6.



**Figur 2: Ekstrapolerede parametriske kurver for talazoparib**



Figur 3: Ekstrapolerede parametriske kurver for kombineret kemoterapi



Figur 4: Ekstrapolerede parametriske kurver for carboplatin



Figur 5: Valgte ekstrapolerede parametriske kurver for OS for ER+/HER2- populationen.



Figur 6: Valgte ekstrapolerede parametriske kurver for OS for TNB-populationen.

De angivne tal stammer fra gennemsnitlige beregninger baseret på ekstrapolerede kurver. For ER+/HER2- populationen er PFS [redacted] måneder for talazoparib-armen og gennemsnitlig [redacted] måneder for komparator-armen. Den gennemsnitlige OS er hhv. [redacted] måneder og [redacted] måneder. Ansøger anvender KM-data for behandlingens længde som bliver hhv. [redacted] måneder for talazoparib, og ca. [redacted] måneder for komparator, CEV.



For TNB-populationen er PFS gennemsnitlig ■■■ måneder for talazoparib-armen og ■■■ måneder for capecitabin-armen samt ■■■ måneder for carboplatin-armen. Den gennemsnitlige OS er hhv. ■■■ måneder, ■■■ måneder og ■■■ måneder. Ansøger anvender KM-data for behandlingsslængden som bliver hhv. ■■■ måneder for talazoparib og ■■■ måneder for Capecitabin.

### **Sekretariatets vurdering**

Sekretariatet har i vurderingsrapporten baseret sammenligningen mellem talazoparib og carboplatinbaseret behandling og capecitabin på EMBRACA-studiet for begge kliniske spørgsmål. Fagudvalget har vurderet, at komparator i TNT-studiet ikke kan benyttes til sammenligningen i TNB-populationen, klinisk spørgsmål 2. Dette skyldes at patienterne har fået platinbaseret kemoterapi i kortere tid, og derfor er komparator-armen ikke repræsentativ for dansk klinisk praksis. Fagudvalget har derimod vurderet, at komparator er mere repræsentativ i EMBRACA-studiet, hvor 44 % har modtaget capecitabin, som kan bruges til sammenligningen for TNB-populationen i den kliniske vurdering. Derfor er der ikke overensstemmelse mellem den sundhedsøkonomiske model og den kliniske vurdering i forhold til komparator for TNB-populationen, klinisk spørgsmål 2. Dog er data fra EMBRACA-studiet anvendt for talazoparib, og fagudvalget har vurderet, at behandlingsslængden for komparator, er klinisk plausibel.

Fagudvalget har vurderet, at overlevelsen for patienter, som modtager talazoparib er kortere end de valgte OS-kurver. Derfor vurderer fagudvalget, at forskellen i overlevelsen mellem talazoparib og komparator for begge populationer er kortere end antaget ud fra log-normal som det parametriske fit. Sekretariatet ændrer derfor funktionen fra Log-normal til Gompertz for talazoparib-armen, hvormed den gennemsnitlige OS bliver ■■■ måneder for talazoparib-armen i ER-/HER2+ populationen og ■■■ måneder for talazoparib-armen i TNB-populationen. Sekretariatet ændrer desuden behandlingsslængden for TNB-population så denne er baseret på PFS, da fagudvalget har vurderet at disse behandlingsslængder er mere repræsentative.

*Sekretariatet accepterer ansøgers antagelser, men ændrer den parametriske funktion for OS for talazoparib-armen i begge populationer fra Log-normal til Gompertz. Sekretariatet ændrer at behandlingsslængden er baseret på PFS for TNB-populationen, da denne er mere svarende.*

### **2.1.2 Analyseperspektiv**

Ansøgers omkostningsanalyse har et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på fire år for ER+/HER2- populationen, og en tidshorisont på 15 år for TNB populationen. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 %.



### **Sekretariatets vurdering**

I TNB populationen for EMBRACA-studiet er en lille population stadig i live ved slutfasen, som gør, at få patienter, jf. den ekstrapolerede kurve, stadig er i live efter 15 år. Fagudvalget har vurderet, at dette ikke er klinisk plausibelt. Sekretariatet ændrer derfor tidshorizonten for TNB populationen til 4 år.

Baseret på studiedata har fagudvalget vurderet, at det ekstrapolerede data er meget optimistisk omkring patienternes overlevelse. På baggrund af umodne OS-data med mange censureringer udfører sekretariatet en følsomhedsanalyse, hvor tidshorizonten sættes til 2,5 år for begge populationer.

*Sekretariatet ændrer tidshorizonten for TNB populationen til fire år i hovedanalysen, og udarbejder en følsomhedsanalyse, der afspejler en tidshorizont på 2,5 år for begge populationer, da tidshorizonten er meget usikker.*

## **2.2 Omkostninger**

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser for omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af talazoparib sammenlignet med capecitabin, eribulin og vinorelbin samt carboplatinbaserede behandlinger. De inkluderede omkostninger i ansøgers analyse er lægemiddelmkostninger, hospitalsomkostninger, bivirkningsomkostninger og patientomkostninger. Ansøger har desuden anvendt omkostninger til efterfølgende behandling i analysen.

Ansøgers estimering af lægemiddelmkostninger bygger altid på AIP, hvilket i sekretariatets hovedanalyse udskiftes med SAIP.

### **2.2.1 Lægemiddelmkostninger**

De anvendte doser er hentet i de respektive produkters produktresuméer (SPC'er). Startdosis for talazoparib er 1 mg dagligt, men kan dosisjusteres med 0,25 mg pr. administration. Behandlingen gives indtil sygdomsprogression eller intolerable bivirkninger. Capecitabin doseres med 1.250 mg/m<sup>2</sup> to gange daglig i 2 uger efterfulgt af 7 dages pause i en 21-dages cyklus. Capecitabin gives i maks. 6 måneder. Eribulin doseres som 1,23 mg/m<sup>2</sup> over 2 til 5 minutter på dag 1 og 8 i en 21-dages cyklus. Vinorelbin doseres som 25-30 mg/m<sup>2</sup> i.v. på dag 1 hver uge. Carboplatin doseres som 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. hver 3. uge.

Alle anvendte lægemiddelpriiser er i SAIP, se Tabel 2.





Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (marts 2020).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Talazoparib	1 mg	30 stk.	████████	Amgros
	0,25 mg	30 stk.	████████	
Capecitabin	150 mg	60 stk.	██████	
Eribulin	0,88 mg	1 stk.	████████	
Vinorelbin	50 mg	1 stk.	████████	
Carboplatin	450 mg	1 stk.	██████	

Ansøger anvender den respektive dosis, der i gennemsnit gives for patienter, fra EM-BRACA-studiet og TNT-studiet. Se Tabel 3 og Tabel 4 for angivet dosis for talazoparib og komparator.

Ved lægemidler doseret efter kropsoverfladeareal (BSA) anvender ansøger vægt og højde fra EMBRACA-studiet, som giver en gennemsnitlig BSA på 1,8 m<sup>2</sup>.

Tabel 3: Dosisfordeling for talazoparib for begge populationer.

Talazoparib	ER+/HER2-	TNB
1 mg	65,4 %	57,7 %
0,75 mg	16,5 %	17,1 %
0,5 mg	14,2 %	19,1 %
0,25 mg	4,0 %	6,0 %

Tabel 4: Dosisfordeling for komparator for begge populationer.

Behandling	Dosisfordeling	Kilde
Capecitabin	83,3 %	EMBRACA [2]
Eribulin	90,5 %	
Vinorelbin	68,5 %	
Carboplatin	92,3%	Tutt et al. 2018 [3]



### Sekretariatets vurdering

I dansk klinisk praksis anvendes capecitabin som dosis på 1000 mg/m<sup>2</sup>. Dette ændres i sekretariatets hovedanalyse.

*Sekretariatet ændrer capecitabins dosis til 1000 mg/m<sup>2</sup>.*

### 2.2.2 Hospitalsomkostninger

Da talazoparib administreres oralt, har ansøger ikke inkluderet nogen administrationsomkostninger. For komparator, som doseres IV, har ansøger inkluderet hospitalsomkostninger til administration af lægemidlerne. Det er gjort i form af DRG-taksten 04MA98 2020, se Tabel 5.

**Tabel 5: Omkostninger til lægemiddeladministration.**

	Enhedsomkostning [DKK]	Kode	Kilde
I.v. kemoterapi	1.799	04MA98	Ambulante DRG-takser 2020

Ansøger antager forskellige monitoreringsomkostninger mellem behandling af talazoparib og behandling med komparator samt forskel mellem sygdomsstadierne PFS og PPS. Ansøger har inkluderet omkostninger til monitorering af lægemidlerne, hvor der er inkluderet omkostninger til lægebesøg, sygeplejerske og scanninger. Derudover har ansøger inkluderet en engangsomkostninger for BRCA-genetisk test.

Antagelserne er baseret på information fra EMBRACA-studiet og beregnes som det ses i Tabel 6 og Tabel 7.

**Tabel 6: Ansøgers antagelser vedrørende monitorering i PFS- og PPS-stadiet for talazoparib og carboplatin.**

Ressource	Andel af patienter	Frekvens pr. måned	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-takst
PFS-stadiet				
Ambulant besøg	100 %	0,3	1.799	04MA98
Lægebesøg	100 %	0,2	143,44	Takst 0101, PLO
Sygeplejerskebesøg, ambulant	100 %	1,0	1.800	04MA98
CT-scanning	100 %	1,0	2.032	30PROG6



Blodtransfusion (røde blodceller)	38 %	1,0	1.800	09MA98
Blodtransfusion (hvide blodceller)	3 %	1,0	1.800	09MA98
Immunstimulerende	9 %	30,4	1.800	09MA98
<b>PPS-stadiet</b>				
Ambulant besøg	100 %	0,3	1.799	04MA98
Lægebesøg	100 %	0,2	143,44	Takst 0101, PLO
Sygeplejerskebesøg, ambulant	100 %	1,0	1.800	04MA98
CT-scanning	100 %	1,0	2.032	30PROG6

**Tabel 7: Ansøgers antagelser vedrørende monitorering i PFS- og PPS-stadiet for CEV.**

Ressource	Andel af patienter	Frekvens pr. måned	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-takst
<b>PFS-stadiet</b>				
Ambulant besøg	100 %	0,3	1.799	04MA98
Lægebesøg	100 %	0,2	143,44	Takst 0101, PLO
Sygeplejerskebesøg, ambulant	100 %	1,0	1.800	04MA98
CT-scanning	100 %	1,0	2.032	30PROG6
Blodtransfusion (røde blodceller)	6 %	1,0	1.800	09MA98
Blodtransfusion (hvide blodceller)	0 %	1,0	1.800	09MA98
Immunstimulerende	18 %	30,4	1.800	09MA98



PPS-stadiet				
Ambulant besøg	100 %	0,3	1.800	04MA98
Lægebesøg	100 %	0,2	143,44	Takst 0101, PLO
Sygeplejerskebesøg, ambulant	100 %	1,0	1.800	04MA98
CT-scanning	100 %	1,0	2.032	30PROG6

Ansøger anvender en engangsomkostning for BRCA-testen på 7.700 kr. fra Odense Universitetshospital, fremskrevet til 8.091 kr. Kun patienter i talazoparib-armen bliver testet. Ansøger antager desuden en terminal omkostning på 75.795 kr., som beregnes ud fra 30 dages palliativ behandling for brystkræftpatienter. DRG-taksten er 04MA08.

### Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang.

### 2.2.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet bivirkningsomkostninger for talazoparib og komparator. Ansøgers model benytter sandsynligheder for bivirkning af grad 3 eller mere, som forekommer i mere end 5 % af patienterne, se Tabel 8 og Tabel 9. Bivirkningsfrekvenserne er taget fra EMBRACA-studiet og andre publicerede data [4–6]. Samme bivirkningsfrekvenser for capecitabin for både ER+/HER2- populationen og TNB populationen er benyttet, da der ikke var bivirkningsspecifikke data fordelt på subpopulationer.

Omkostningerne inkluderes som en engangsomkostning i starten af modellen.

**Tabel 8: Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med talazoparib og CEV for ER+/HER2- populationen.**

AE	Talazoparib [%]	Capecitabin [%]	Eribulin [%]	Vinorelbin [%]
Anæmi	38,5	1,1	3,0	7,4
Diarré	1,3	5,3	0,8	0,8
Træthed	0,0	2,4	7,7	0,0
Hånd- og fodsyndrom	0,0	14,5	0,0	0,0
Leukopeni	3,8	2,0	17,0	0,0



Kvalme	0,0	1,6	1,1	1,1
Neuropati	0,0	0,0	7,3	2,7
Neutropeni	17,3	5,9	46,0	52,1
Trombocytopeni	9,0	0,0	0,7	2,5
Opkast	0,0	0,0	1,0	1,1
<i>Kilde</i>	<i>EMBRACA [2]</i>	<i>Kaufman 2015 [5]</i>	<i>Halaven SPC [4]</i>	<i>Martin et al. 2007 [6]</i>

**Tabel 9: Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med talazoparib, carboplatin og capecitabin for TNB populationen.**

AE	Talazoparib [%]	Capecitabin [%]	Carboplatin [%]
Anæmi	39,2	1,1	4,3
Diarré	0,0	5,3	2,7
Træthed	1,5	2,4	15,8
Hånd- og fodsyndrom	0,0	14,5	0,0
Leukopeni	2,3	2,0	1,6
Kvalme	0,0	1,6	5,4
Neuropati	0,0	0,0	0,5
Neutropeni	27,6	5,9	14,7
Trombocytopeni	16,9	0,0	13,0
Opkast	0,0	0,0	5,4
<i>Kilde</i>	<i>EMBRACA IPD [2]</i>	<i>Kaufman 2015 [5]</i>	<i>Tutt et al. 2018 [3]</i>

Ressourcerne brugt i forbindelse med de forskellige bivirkninger har ansøger estimeret på baggrund af den andel af patienter, der oplever behandlingskrævende bivirkninger samt



enhedsomkostningen for bivirkningen baseret på 2020 DRG-takster. Se Tabel 10 for omkostninger for bivirkninger.

**Tabel 10: Enhedsomkostninger for bivirkninger.**

AE	DRG-kode	Omkostning [DKK]
Anæmi	16MA98	3.149
Diarré	06MA11	5.297
Træthed	23MA03	4.082
Hånd- og fodsyndrom	18MA98	2.711
Leukopeni	16MA98	3.149
Kvalme	06MA11	5.297
Neuropati	01MA98	3.375
Neutropeni	16MA98	3.149
Trombocytopeni	16MA98	3.149
Opkast	06MA11	5.297

### **Sekretariatets vurdering**

*Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang.*

#### **2.2.4 Patientomkostninger**

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af administrering af lægemidler, monitoreringsbesøg på hospitalet og besøg på hospitalet for håndtering af bivirkninger. Dette inkluderer den effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger anvender en timeomkostning på 182,72 kr. og transportomkostninger på 100 kr. pr. besøg. Patienttid er estimeret på baggrund af SPC'er og antagelser. Ansøger antager, at en bivirkning håndteres ambulant og varer én dag, svarende til otte timer i gennemsnit. Ansøgers estimerede patienttid kan ses i Tabel 11.



**Tabel 11: Ansøgers estimat af effektiv patienttid.**

	Patienttid [minutter]
Eribulin i.v.	7
Vinorelbin i.v.	75
Carboplatin	37,5
Lægebesøg	20
Ambulant besøg (onkolog)	30
Sygeplejersketid	30
CT-scanning	30
Blodtransfusion (røde blodceller)	60
Blodtransfusion (hvide blodceller)	60
Immunstimulerende	60
BRCA-test	20
Håndtering af bivirkning	480 (8 timer)

### **Sekretariatets vurdering**

Ansøger anvender en enhedsomkostningen for patienttid på 182,72 DKK pr. time. Denne enhedsomkostning ændrer sekretariatet til 179 DKK pr. time, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

*Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang, men ændrer timeomkostningen til 179 kr. i sekretariatets hovedanalyse.*

### **2.2.5 Efterfølgende behandling**

Ansøger inkluderer omkostninger til efterfølgende behandling, da der forventes, at efterfølgende behandling er afspejlet i OS. Omkostningerne for efterfølgende behandling gives som en engangsomkostning, når patienten kommer i PPS-stadiet.

For efterfølgende behandling er der valgt en kombination af potentielle efterfølgende behandlinger, som er en vægtet procentdel. Tabel 12 angiver andelen, der vil modtage den efterfølgende behandling under hvert behandlingsregime.



**Tabel 12: Fordeling af efterfølgende behandling for talazoparib og komparator i begge populationer.**

	Talazoparib	CEV	Carboplatin	Kilde
Capecitabin	17 %	10 %	13 %	
Eribulin	14 %	13%	13%	
Gemcitabin	19 %	18 %	18 %	
Vinorelbin	6 %	6 %	6 %	
Olaparib	1 %	18 %	10 %	
Talazoparib	0 %	0 %	0 %	
Carboplatin	28 %	26 %	27 %	EMBRACA [2]
Cisplatin	7 %	6 %	7 %	
Cyclophosphamid	6 %	6 %	6 %	
Fulvestrant	7 %	8 %	7 %	
Letrozol	8 %	4 %	5 %	
Paclitaxel	8 %	7 %	8 %	
Palbociclib	7 %	8 %	7 %	

Alle anvendte lægemiddelpriser til efterfølgende behandling er i SAIP, se Tabel 13.

**Tabel 13: Anvendte lægemiddelpriser til efterfølgende behandling, SAIP (marts 2020).**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Gemcitabin	200 mg	1 stk.	■	
Olaparib	150 mg	56 stk.	■	
Cisplatin	100 mg	1 stk.	■	Amgros
Cyclophosphamid	50 mg	100 stk.	■	
Fulvestrant	250 mg	2 stk.	■	





Letrozol	2,5 mg	100 stk.	██████████
Paclitaxel	300 mg	1 stk.	██████
Palbociclib	125 mg	21 stk.	████████████████████

### *Sekretariatets vurdering*

*Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang.*

## 2.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen. Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende følsomhedsanalyser er udført:

- Ingen dosisjustering
- Monitoreringsomkostninger +/- 50 %
- Efterfølgende behandling +/- 20 %
- Forskellige dosisjusteringer for talazoparib

### *Sekretariatets vurdering*

Sekretariatet vurderer ansøgers følsomhedsanalyser som relevante. Sekretariatet præsenterer derfor ansøgers følsomhedsanalyser.

Sekretariatet udarbejder yderligere en følsomhedsanalyse, hvor tidshorisonten ændres til 2,5 år for begge populationer.

*Sekretariatet vælger at præsentere følsomhedsanalyserne og udarbejder egen følsomhedsanalyse med en tidshorisont på 2,5 år.*



## 2.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 14 opsummeres basisantagelserne for ansøgers hovedanalyse sammenlignet med de ændringer, som sekretariatet har lavet i egen hovedanalyse.

**Tabel 14: Basisantagelser for ansøgers og sekretariatets hovedanalyse.**

Basisantagelser	Ansøger	Sekretariatet	
Komparator	CEV, carboplatin, capecitabin	CEV, carboplatin, capecitabin	
Modeltype	Partitioned survival model	Partitioned survival model	
Tidshorisont	4 år (ER+/HER2) og 15 år (TNB)	4 år (ER+/HER2) og 4 år (TNB)	
Diskonteringsrate	4 %	4 %	
Inkluderede omkostninger	Lægemedielomkostning	Lægemedielomkostning	
	Hospitalsomkostning	Hospitalsomkostning	
	Bivirkningsomkostning	Bivirkningsomkostning	
	Patientomkostning	Patientomkostning	
	Efterfølgende behandling	Efterfølgende behandling	
Parametriske funktioner valgt for OS	Talazoparib	Log-normal	Gompertz
	Komparator ER+/HER2	Gompertz	Gompertz
	Komparator TNB (carpoptatin)	Weibull	Weibull
Behandlingslængde ER-/HER2+	Baseret på ToT KM-data	Baseret på ToT KM-data	
Behandlingslængde TNB	Baseret på ToT KM-data	Baseret på PFS	
Administrationsform	Oralt for talazoparib i.v. for komparator	Oralt for talazoparib i.v. for komparator	
Markedsoptag	95 %	95 %	
Håndtering af usikkerhed	One-way følsomhedsanalyse	One-way følsomhedsanalyse	



## 3. Resultater

### 3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse

Sekretariatets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, men med følgende justeringer:

- Tidshorizont på 4 år for TNB populationen
- Parametrisk funktion for OS justeres til gompertz for talazoparib i begge populationer
- Behandlingslængde i TNB population ændres til at afspejle PFS
- Patientomkostninger er justeret til 179 kr. pr. time
- Capecitabin doseres som 1000 mg/m<sup>2</sup>.

Sekretariatets hovedanalyse for ER+/HER2- populationen resulterer i inkrementelle omkostninger pr. patient over en tidshorizont på 4 år for talazoparib sammenlignet med;

- capecitabin på [REDACTED] DKK
- eribulin på [REDACTED] DKK
- vinorelbin på [REDACTED] DKK

Udføres analysen med AIP bliver den inkrementelle omkostning pr. patient 350.000 DKK sammenlignet med capecitabin, 225.000 DKK sammenlignet med eribulin og 290.000 DKK sammenlignet med vinorelbin.

Resultaterne fra sekretariatets hovedanalyse præsenteres i Tabel 15, Tabel 16 og Tabel 17 for hhv. capecitabin, eribulin og vinorelbin.

**Tabel 15: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse ved sammenligning med capecitabin for ER+/HER2- populationen, DKK, diskonterede tal.**

	Talazoparib	Capecitabin	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	265.511	240.879	24.632
Bivirkningsomkostninger	2.228	1.140	1.088
Patientomkostninger	28.466	22.651	5.815
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Tabel 16: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse ved sammenligning med eribulin for ER+/HER2-populationen, DKK, diskonterede tal.

	Talazoparib	Eribulin	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████	██████	██████
Hospitalsomkostninger	265.511	256.764	8.746
Bivirkningsomkostninger	2.228	2.815	-587
Patientomkostninger	28.466	23.759	4.707
Efterfølgende behandling	██████	██████	██████
<b>Totale omkostninger</b>	██████	██████	██████

Tabel 17: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse ved sammenligning med vinorelbin for ER+/HER2- populationen, DKK, diskonterede tal.

	Talazoparib	Vinorelbin	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████	██████	██████
Hospitalsomkostninger	265.511	275.335	██████
Bivirkningsomkostninger	2.228	26.155	68
Patientomkostninger	28.466	26.155	2.311
Efterfølgende behandling	██████	██████	██████
<b>Totale omkostninger</b>	██████	██████	██████

Sekretariatets hovedanalyse for TNB populationen resulterer i inkrementelle omkostninger pr. patient over en tidshorizont på 4 år for talazoparib sammenlignet med;

- capecitabin på ████████ DKK
- carboplatin på ████████ DKK

Udføres analysen med AIP bliver den inkrementelle omkostning pr. patient 270.000 DKK sammenlignet med capecitabin og 330.000 DKK sammenlignet carboplatin.

Resultaterne fra sekretariatets hovedanalyse præsenteres i Tabel 18 og Tabel 19 for hhv. capecitabin og carboplatin.



**Tabel 18: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse ved sammenligning med capecitabin for TNB populationen, DKK, diskonterede tal.**

	Talazoparib	Capecitabin	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████	██████	██████
Hospitalsomkostninger	246.977	265.798	-18.821
Bivirkningsomkostninger	2.769	1.140	1.629
Patientomkostninger	23.789	26.535	-2.746
Efterfølgende behandling	██████	██████	██████
<b>Totale omkostninger</b>	██████	██████	██████

**Tabel 19: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse ved sammenligning med carboplatin for TNB populationen, DKK, diskonterede tal.**

	Talazoparib	Carboplatin	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████	██████	██████
Hospitalsomkostninger	246.977	242.290	4.687
Bivirkningsomkostninger	2.769	2.435	334
Patientomkostninger	23.789	22.897	892
Efterfølgende behandling	██████	██████	██████
<b>Totale omkostninger</b>	██████	██████	██████

### 3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser

Ved samme antagelser som i sekretariatets hovedanalyse for meromkostninger, udfører sekretariatet ansøger følsomhedsanalyser samt sekretariatet følsomhedsanalyse på en tidshorisont på 2,5 år, se

Tabel 20 for ER+/HER2- populationen og Tabel 21 for TNB populationen.



Tabel 20: Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyse for ER+/HER2- populationen sammenlignet med hovedanalysen, DKK.

Scenarie	Capecitabin	Eribulin	Vinorelbin
Resultatet af hovedanalysen	██████	██████	██████
Ingen dosisjustering	██████	██████	██████
Monitoreringsomkostninger +/- 50 %	+ 50 %: ██████	+ 50 %: ██████	+ 50 %: ██████
	- 50 %: ██████	- 50 %: ██████	- 50 %: ██████
Efterfølgende behandling +/- 20 %	+ 20 %: ██████	+ 20 %: ██████	+ 20 %: ██████
	- 20 %: ██████	- 20 %: ██████	- 20 %: ██████
Forskellige dosisjusteringer for talazoparib	██████████████	██████████████	██████████████
Tidshorisont 2,5 år	██████	██████	██████

Tabel 21: Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyse for TNB populationen sammenlignet med hovedanalysen, DKK.

Scenarie	Capecitabin	Carboplatin
Resultatet af hovedanalysen	██████	██████
Ingen dosisjustering	██████	██████
Monitoreringsomkostninger +/- 50 %	+ 50 %: ██████	+ 50 %: ██████
	- 50 %: ██████	- 50 %: ██████
Efterfølgende behandling (lægemiddelomkostninger) +/- 20 %	+ 20 %: ██████	+ 20 %: ██████
	- 20 %: ██████	- 20 %: ██████
Forskellige dosisjusteringer for talazoparib	██████████████	██████████████
Tidshorisont 2,5 år	██████	██████



## 4. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at talazoparib vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Talazoparib bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationerne, som denne analyse omhandler
- Talazoparib bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

### 4.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer patientantallet på baggrund af Medicinrådets protokol for talazoparib, der angiver, at der er 30-50 nye patienter årligt, som er kandidater til behandling af talazoparib. Ansøger antager, at der for klinisk spørgsmål 1 (ER+/HER2-) er 25 nye patienter pr. år og for klinisk spørgsmål 2 (TNB) er 15 nye patienter pr. år.

Ansøger antager, at 95 % vil modtage talazoparib, og 5 % vil modtage komparator, hvis talazoparib anbefales, og at 5 % vil modtage talazoparib, og 95 % vil modtage komparator, hvis talazoparib ikke anbefales.

Tabel 22 og Tabel 23 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt for de to kliniske spørgsmål.

**Tabel 22: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år for kliniske spørgsmål 1, ER+/HER2-.**

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Talazoparib	24	24	24	24	24
CEV	1	1	1	1	1
Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Talazoparib	1	1	1	1	1
CEV	24	24	24	24	24



Tabel 23: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år for kliniske spørgsmål 2, TNB.

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Talazoparib	14	14	14	14	14
Carboplatin og capecitabin	1	1	1	1	1

Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Talazoparib	1	1	1	1	1
Carboplatin og capecitabin	14	14	14	14	14

#### Sekretariatets vurdering

*Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang*

## 4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse

Sekretariatet estimerer, at anvendelse af talazoparib for ER+/HER2- populationen sammenlignet vil resultere i budgetkonsekvenser på;

- ca. [redacted] DKK i år 5 sammenlignet med capecitabin
- ca. [redacted] DKK i år 5 sammenlignet med eribulin
- ca. [redacted] DKK i år 5 sammenlignet med vinorelbin

Resultatet er præsenteret i Tabel 24, Tabel 25 og Tabel 26 for hhv. capecitabin, eribulin og vinorelbin.

Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 7,5 mio. DKK i år 5 sammenlignet med capecitabin, ca. 5,4 mio. DKK i år 5 sammenlignet med eribulin og ca. 6,8 mio. DKK i år 5 sammenlignet med vinorelbin.





Tabel 24: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser for ER+/HER2- populationen sammenlignet med capecitabin, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

Tabel 25: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser for ER+/HER2- populationen sammenlignet med eribulin, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

Tabel 26: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser for ER+/HER2- populationen sammenlignet med vinorelbin, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

Sekretariatet estimerer, at anvendelse af talazoparib for TNB populationen sammenlignet vil resultere i budgetkonsekvenser på;

- ca. ■ DKK i år 5 sammenlignet med capecitabin
- ca. ■ DKK i år 5 sammenlignet med carboplatin

Resultatet er præsenteret i Tabel 27 for capecitabin og Tabel 28 for carboplatin.



Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 3,8 mio. DKK i år 5 sammenlignet med capecitabin og ca. 4,7 mio. DKK i år 5 sammenlignet med carboplatin.

**Tabel 27: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser for TNB populationen sammenlignet med capecitabin, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

**Tabel 28: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser for TNB populationen sammenlignet med carboplatin, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■



## 5. Diskussion

Behandling med talazoparib er forbundet med betydelige inkrementelle omkostninger sammenlignet med behandling med capecitabin, eribulin og vinorelbin for ER+/HER2-populationen. For TNB populationen er behandling med talazoparib forbundet med betydelige inkrementelle omkostninger sammenlignet med behandling med capecitabin og carboplatin.

For begge populationer er de inkrementelle omkostninger næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for talazoparib.

### 5.1 Usikkerheder

Efterfølgende behandling har moderat betydning for analysens resultat. Dette skyldes især behandling med olaparib, som er et dyrere lægemiddel, hvor en væsentlig større andel af især ER+/HER2-populationen modtager denne behandling efterfølgende. Ligeledes behandles en større andel med olaparib efterfølgende i TNB populationen. Hvis efterfølgende behandling ikke inkluderes for ER+/HER2 populationen giver dette en markant stigning i de inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK. Da OS-data er umodne, er der stor usikkerhed omkring de efterfølgende behandlinger, og omkostningerne for disse bør tolkes med forsigtighed.

Forskellige dosisjusteringer har stor betydning for analysens resultat, da lægemiddelomkostninger for talazoparib driver de inkrementelle omkostninger og analysens resultat.

Monitoreringsomkostninger har stor betydning for analysens resultat, da talazoparib gives oralt modsat komparator-armene. Der ses desuden stor forskel i de sygdomsstadier patienterne befinder sig i under hver behandlings-arm (PFS og PSS), hvor monitoreringsomkostningerne er tilknyttet. Der er stor usikkerhed omkring længden af hhv. PFS og PSS, da data er umodne, hvorfor omkostningerne for monitorering ligeledes bør tolkes med forsigtighed.



## 6. Referencer

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af talazoparib til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk HER2- brystkræft med BRCA1/2 mutation. 2019;
2. 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.
3. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Europe PMC Funders Group Europe PMC Funders Author Manuscripts Europe PMC Funders Author Manuscripts A randomised phase III trial of carboplatin compared with docetaxel in BRCA1 / 2 mutated and pre-specified triple negative breast cancer “ BRCAness ” subg. 2019;24(5):628–37.
4. European Medicines Agency E. Summary of product characteristics of HALAVEN. 2015.
5. Kaufman et al. Phase III Open-Label Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane. 2015;
6. Martin M, Ruiz A, Munoz M et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol.* 2007;8(3):219–25.



## 7. Bilag

### 7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse for ER+/HER2- populationen resulterer i inkrementelle omkostninger pr. patient over en tidshorisont på 4 år for talazoparib sammenlignet med;

- capecitabin på [redacted] DKK
- eribulin på [redacted] DKK
- vinorelbin på [redacted] DKK

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i Tabel 29, Tabel 30 og Tabel 31 for hhv. capecitabin, eribulin og vinorelbin.

**Tabel 29: Resultatet af ansøgers hovedanalyse ved sammenligning med capecitabin for ER+/HER2-populationen, DKK, diskonterede tal.**

	Talazoparib	Capecitabin	Inkrementelle omkostninger
Lægemeddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hospitalsomkostninger	271.575	240.879	30.696
Bivirkningsomkostninger	2.228	1.140	1.088
Patientomkostninger	28.808	22.920	5.888
Efterfølgende behandling	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Totale omkostninger</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Tabel 30: Resultatet af ansøgers hovedanalyse ved sammenligning med eribulin for ER+/HER2- populationen, DKK, diskonterede tal.

	Talazoparib	Eribulin	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████	██████	██████
Hospitalsomkostninger	271.575	256.764	14.811
Bivirkningsomkostninger	2.228	2.815	-587
Patientomkostninger	28.466	24.032	4.434
Efterfølgende behandling	██████	██████	██████
<b>Totale omkostninger</b>	██████	██████	██████

Tabel 31: Resultatet af ansøgers hovedanalyse ved sammenligning med vinorelbin for ER+/HER2- populationen, DKK, diskonterede tal.

	Talazoparib	Vinorelbin	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████	██████	██████
Hospitalsomkostninger	271.575	275.335	-3.760
Bivirkningsomkostninger	2.228	2.160	68
Patientomkostninger	28.808	26.246	2.009
Efterfølgende behandling	██████	██████	██████
<b>Totale omkostninger</b>	██████	██████	██████

Ansøgers hovedanalyse for TNB populationen resulterer i inkrementelle omkostninger pr. patient over en tidshorizont på 15 år for talazoparib sammenlignet med;

- capecitabin på ██████ DKK
- carboplatin på ██████ DKK

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i Tabel 32 for capecitabin og Tabel 33 for carboplatin.



Tabel 32: Resultatet af ansøgers hovedanalyse ved sammenligning med capecitabin for TNB populationen, DKK, diskonterede tal.

	Talazoparib	Capecitabin	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████	██████	██████
Hospitalsomkostninger	300.241	265.814	34.428
Bivirkningsomkostninger	2.769	1.140	1.629
Patientomkostninger	30.809	26.857	3.952
Efterfølgende behandling	██████	██████	██████
<b>Totale omkostninger</b>	██████	██████	██████

Tabel 33: Resultatet af ansøgers hovedanalyse ved sammenligning med carboplatin for TNB populationen, DKK, diskonterede tal.

	Talazoparib	Carboplatin	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████	██████	██████
Hospitalsomkostninger	300.241	243.258	56.984
Bivirkningsomkostninger	2.769	2.435	334
Patientomkostninger	30.809	23.244	7.565
Efterfølgende behandling	██████	██████	██████
<b>Totale omkostninger</b>	██████	██████	██████

## 7.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i hovedanalysen.

Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel, estimerer ansøger at anvendelse af talazoparib for TNB populationen vil resultere i budgetkonsekvenser på;

- ca. ████████ DKK i år 5 sammenlignet med capecitabin
- ca. ████████ DKK i år 5 sammenlignet med eribulin
- ca. ████████ DKK i år 5 sammenlignet med vinorelbin



Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 34, Tabel 35 og Tabel 36.

**Tabel 34: Ansøgers analyse af totale budgetkonsekvenser for ER+/HER2- populationen sammenlignet med capecitabin, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

**Tabel 35: Ansøgers analyse af totale budgetkonsekvenser for ER+/HER2- populationen sammenlignet med eribulin, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

**Tabel 36: Ansøgers analyse af totale budgetkonsekvenser for ER+/HER2- populationen sammenlignet med vinorelbin, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel, estimerer ansøger at anvendelse af talazoparib for TNB populationen vil resultere i budgetkonsekvenser på;

- ca. ■ DKK i år 5 sammenlignet med capecitabin
- ca. ■ DKK i år 5 sammenlignet med carboplatin

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 37 og Tabel 38.





Tabel 37: Ansøgers analyse af totale budgetkonsekvenser for TNB populationen sammenlignet med capecitabin, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

Tabel 38: Ansøgers analyse af totale budgetkonsekvenser for TNB populationen sammenlignet med carboplatin, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

**From:** Haugaard, Anastasiya

**Sent:** 14. april 2020 16:09

**To:** 'Vibe Charlotte Nylander' <[VNY@medicinraadet.dk](mailto:VNY@medicinraadet.dk)>; 'Signe G. Svendsen' <[sgs@medicinraadet.dk](mailto:sgs@medicinraadet.dk)>

**Subject:** RE: Consultation (høring) regarding talazoparib assessment report

Dear Vibe and Signe,

We hope you had nice Easter holidays.

As a follow up to our previous email, hereby we would like to provide you the revised application for Talzenna. It is our understanding that the changes that needed to be made were on pages 27 and 54. In case if our understanding is incorrect, please let us know and we will be happy to make any additional corrections if needed.

We have also studied the preliminary clinical assessment of Talzenna and wanted to take this opportunity to provide you some additional points in support of the evaluation.

1) Safety

We can see in the assessment that the quality of the evidence of the safety outcome was downgraded for "indirectness", as the data was provided for the ITT population, and presented as adverse events instead of side effects, as specified in the protocol (preliminary assessment p. 11 and 19).

We wanted to share with you that the full safety profiles of the ER+/HER2- and triple-negative subgroups have been described in table 3 in the publication by Rugo *et al.* (Link: <https://academic.oup.com/jncics/article/4/1/pkz085/5618727>).

At the time when the application for Talzenna was submitted to the Medicines Council, this paper existed as an approved manuscript, and was included as a relevant publication in the application. This paper is now published, and we would like to provide it to you in hope that you would be able to consider the data in table 3 in the publication during the assessment.

2) Quality of life

We have noticed that there may be an error in the assessment of the global health status (GHS) of the triple-negative subgroup (clinical question 2, p. 21 and 23). Data has been provided for the ITT population, as well as the two subgroups in the application for Talzenna and this is relevant to the statement on p. 23 in the assessment. In addition, in table 4 on page 21 in the assessment, the absolute difference in GHS of the triple-negative subgroup is 5,8 [0,9; 10,7]. This may be incorrect and may need to be changed to 12,5 [7,1; 17,8].

In addition to providing the GHS data, we have also provided the data on time to deterioration (TTD) for the ITT population, as well as the two subgroups in the application as well. We hope that this TTD data of GHS may also be considered in the assessment of Talzenna.

We also wanted to mention that the MCRD for the QoL endpoint was not pre-defined in the protocol on Talzenna. We were just curious whether the MCRD of 10 points is specific to breast cancer?

Please let us know if you have any further questions.

We look forward to hearing from you.

Kind regards,  
Anastasiya



**Anastasiya Haugaard  
Brand Manager, Oncology  
Pfizer Oncology, Denmark**

Tel : (+45) 53 87 53 45

Mail: [anastasiya.haugaard@pfizer.com](mailto:anastasiya.haugaard@pfizer.com)

Pfizer Danmark  
Lautrupvang 8  
DK-2750 Ballerup

Er du sundhedsperson og vil lære mere om Pfizers lægemidler? Gå til [www.pfizerpro.dk](http://www.pfizerpro.dk)  
Som sundhedsperson, kan du tilmelde dig til Pfizers e-mail service, her: [www.pfizer.dk/tilmeld](http://www.pfizer.dk/tilmeld)

Hvis du ønsker at kontakte Pfizer af andre årsager, vil jeg bede dig om at anvende de kontaktinformationer der står nedenfor.

**Kontaktinformationer:**

Hvis du vil rapportere en bivirkning så kan du kontakte Pfizer på:

- E-mail: [DNK.AEReporting@pfizer.com](mailto:DNK.AEReporting@pfizer.com);
- Telefon: +45 4420-1100 eller +45 2920-3209 (mobil);
- Fax: +45 4420-1161

Har du andre spørgsmål til Pfizers kan du kontakte Medicinsk Information:  
[EUMEDINFO@pfizer.com](mailto:EUMEDINFO@pfizer.com) eller på +45 4420-1100

*Unless expressly stated otherwise, this message is confidential and may be privileged. It is intended for the addressee(s) only. Access to this e-mail by anyone else is unauthorized. If you are not an addressee, any disclosure or copying of the contents of this e-mail or any action taken (or not taken) in reliance on it is unauthorized and may be unlawful. If you are not an addressee, please inform the sender immediately and then delete this e-mail and any attachment without retaining copies or disclosing the contents thereof to any other person. Thank you.*

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

## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette sammenfatter vi i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Godkendt af Medicinrådet: 20. maj 2020

Dokumentnummer: 77650

Versionsnummer: 1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

## Indhold

1	Medicinrådets konklusion.....	3
2	Begreber og forkortelser .....	5
3	Introduktion.....	6
3.1	HER2-negativ brystkræft.....	6
3.2	Talazoparib.....	8
3.3	Nuværende behandling .....	8
4	Metode .....	9
5	Resultater .....	10
5.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	10
5.1.1	Litteratur .....	10
5.1.2	Databehandling og analyse.....	12
5.1.3	Evidensens kvalitet.....	12
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	12
5.1.5	Fagudvalgets konklusion .....	19
5.2	Klinisk spørgsmål 2 .....	19
5.2.1	Litteratur .....	19
5.2.2	Databehandling og analyse.....	20
5.2.3	Evidensens kvalitet.....	20
5.2.4	Effektestimater og kategorier .....	21
5.2.5	Fagudvalgets konklusion .....	25
6	Andre overvejelser .....	25
7	Relation til behandlingsvejledning.....	25
8	Referencer .....	26
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	27
	Versionslog.....	28
10	Bilag 1: Evidensens kvalitet.....	29
10.1	Cochrane, Risk of Bias.....	29
10.2	GRADE-profil.....	30

## 1 Medicinrådets konklusion

### Klinisk spørgsmål 1:

Medicinrådet vurderer, at den samlede værdi af talazoparib sammenlignet med kemoterapi til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-brystkræft med mutation i BRCA1/2-generne ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vurderer, at talazoparib samlet set ikke har dårligere effekt end kemoterapi, samt at talazoparib tolereres bedre end kemoterapi, da bivirkningerne forbundet med talazoparib ikke medfører betydelige gener for patienterne sammenlignet med bivirkninger ved kemoterapi. Derudover er bivirkningerne forbundet med talazoparib lettere at håndtere sammenlignet med bivirkningerne forbundet med kemoterapi.

Da talazoparib har en anden virkningsmekanisme end de efterfølgende kemoterapibehandlinger, vurderer Medicinrådet, at talazoparib udgør en mulig ny behandlingslinje.

### Klinisk spørgsmål 2:

Medicinrådet vurderer, at talazoparib til inoperabel lokalt fremskredent eller metastatisk triple-negativ brystkræft med mutation i BRCA1/2-generne ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vurderer, at talazoparib ikke har dårligere effekt end kemoterapi, samt at talazoparib tolereres bedre end kemoterapi, da bivirkningerne forbundet med talazoparib ikke medfører betydelige gener for patienterne sammenlignet med bivirkninger ved kemoterapi. Derudover er bivirkningerne forbundet med talazoparib lettere at håndtere sammenlignet med bivirkningerne forbundet med kemoterapi.

Da talazoparib har en anden virkningsmekanisme end den efterfølgende behandling, dvs. kemoterapi, vurderer Medicinrådet, at talazoparib udgør en mulig ny behandlingslinje.

#### Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

**Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.



**Medicinrådet vurderer kvaliteten af de data, der ligger til grund for vurderingen af lægemidlet (evidensens kvalitet) i en af følgende GRADE-kategorier:**

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.

## 2 Begreber og forkortelser

AI:	Aromatasehæmmer ( <i>aromatase inhibitor</i> )
AR:	Bivirkning ( <i>adverse reaction</i> )
ARR:	Absolut risikoreduktion
BRCA:	<i>Breast cancer susceptibility genes 1 and 2</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 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af talazoparib til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk HER2- brystkræft med mutation i BRCA1/2-generne (*breast cancer susceptibility genes 1 and 2*) er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Pfizer. Vi modtog ansøgningen den 26. februar 2020.

De kliniske spørgsmål er:

#### 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?*

#### 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?*

### 3.1 HER2-negativ brystkræft

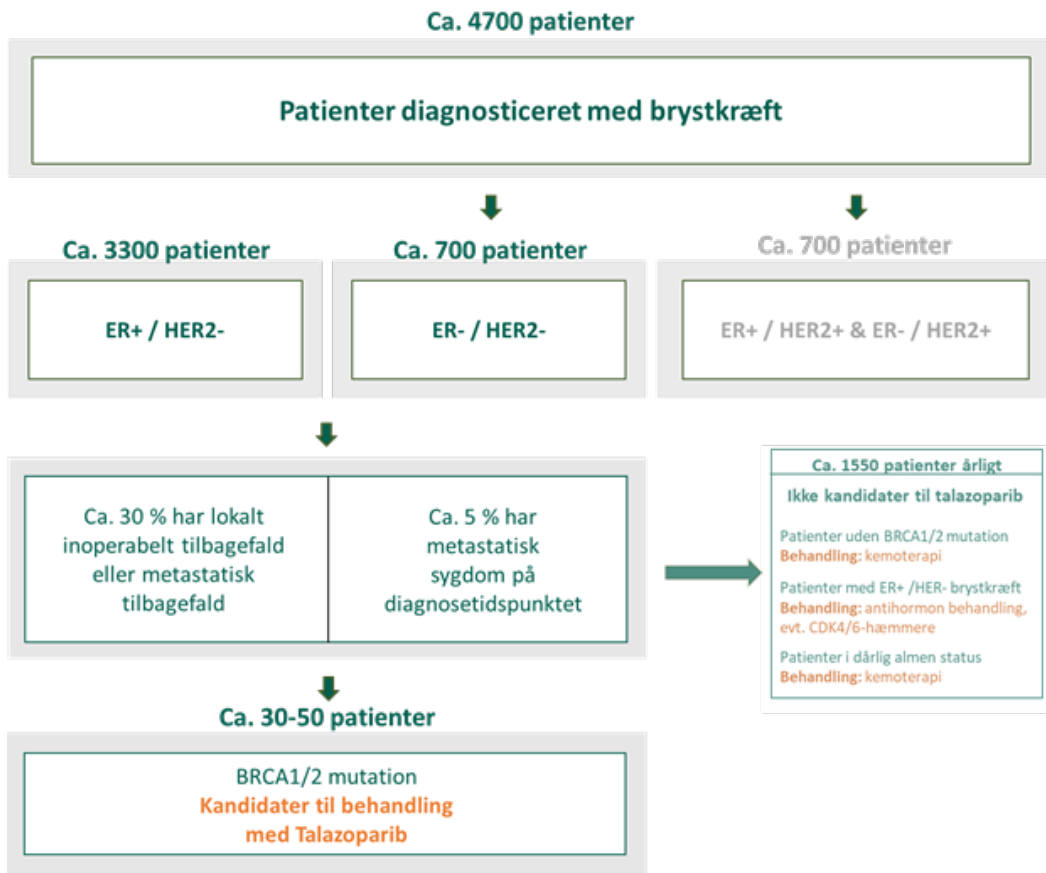
Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over og forekommer oftest hos kvinder over 50 år. Sygdommen kan opdeles i fire undertyper, afhængigt af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2). Desuden er der en tredje hormonreceptor (progesteronreceptoren), som historisk har været undersøgt som led i den histopatologiske beskrivelse ved primær brystkræft. I Danmark undersøger man ikke længere patienternes status for progesteronreceptoren. Patienterne betegnes derfor ”triple-negative” hvis de er ER-negative (ER-) og HER2-negative (HER2-) på trods af, at man ikke kender status for den tredje receptor.

HER2- patienter inkluderer altså to grupper:

- Patienter som er ER+
- Patienter som er triple-negative, og som altså er både HER2- og ER-.

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 metastatisk tilbagefald eller i sjældne tilfælde inoperabelt lokalt tilbagefald. Derudover vil ca. 5 % af patienterne have metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet for brystkræft. Patienter med lokalt fremskreden sygdom på diagnosetidspunktet vil generelt blive forsøgt kureret med neoadjuverende kemoterapi, efterfølgende operation og vanlig efterbehandling. Kun et fåtal i denne gruppe vil ende ud med vedvarende lokalt fremskreden sygdom, der ikke kan kureres. Det vil sige, at cirka 1400 patienter årligt bliver diagnosticeret med HER2- lokalt fremskreden (ikke kurabel) eller metastatisk brystkræft.

Figur 1 – oversigt over brystkræft patienter



Figur 1: Oversigt over den danske population af brystkræft patienter. Patienter med HER2+ brystkræft er ikke relevant i denne vurderingsrapport, da talazoparib kun har indikation til HER- patienter.

Metastatisk sygdom er defineret ved, at patienterne har spredning af brystkræft udenfor bryst og nærliggende lymfeknuder, dvs typisk til andre organer eller lymfeknuder og hud andre steder på kroppen. De hyppigste symptomer for disse patienter, uanset ER- og HER2-status, er smerter, hoste samt åndenød, vægttab og træthed. Inoperabelt lokalt fremskreden sygdom er defineret ved, at der er spredning til området ved bryst/brystvæg og nærliggende lymfeknuder, som ikke er tilgængelig for operation efter vanlig neoadjuverende behandling eller som følge af omfang og lokalisation af sygdommen.

Brystkræft kan være arvelig og kan blandt andet skyldes fejl i et af to gener, der kaldes breast cancer susceptibility genes 1 og 2 (BRCA1/2), som giver stærkt øget risiko for brystkræft. Fagudvalget vurderer, at ca. 50 % 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 ikke testet rutinemæssigt for mutationer i BRCA1/2-generne. Fagudvalget forventer ikke, at samtlige af de resterende cirka 800 patienter skal testes for BRCA-status på tidspunkt for tilbagefald, idet en stor del vil være ER+ (85 %) og derfor have en række andre endokrine behandlingsmuligheder (antihormonbehandling), inden det vil være relevant at teste dem. ER+ patienter vil først være kandidater til talazoparib, efter de er progredieret på endokrin behandling i kombination med CDK 4/6 hæmmer. Dertil vil der være patienter, som er i for dårlig almen tilstand eller vil være afgået ved døden på grund 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 ovenstående vurderer fagudvalget, at det vil være relevant at teste for BRCA1/2-mutation hos yderligere ca. 100 patienter årligt. Fagudvalget skønner, at ca. 30-50 af disse patienter årligt, vil være kandidater til behandling med talazoparib.

Patienter med metastatisk brystkræft er meget sjældent mulige at helbrede. Overlevelsen er ca. 1,5-2 år for patienter med ER+/HER2-, og ca. et år for de triple-negative patienter, fra det tidspunkt, hvor de kan tages i betragtning til behandling med talazoparib.

### 3.2 Talazoparib

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.*

Talazoparib gives som tablet i styrkerne 1 mg og 0,25 mg, og den anbefalede dosis er 1 mg én gang dagligt. Tabletterne på 0,25 mg tillader op til tre dosisændringer: 1 x 0,75 mg, 1 x 0,50 mg og 1 x 0,25 mg.

Talazoparib er ikke godkendt til andre indikationer.

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 mutation 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.

### 3.3 Nuværende behandling

I de nuværende behandlingsvalg er der ikke specifikke behandlingsmuligheder målrettet patienter med BRCA1/2-mutation.

Valg af behandling til patienter med uheldelig 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, sygdomsfrit interval, sygdomsbyrde, hvilke symptomer de har, om de har komorbiditet samt deres præferencer.

Patienter med uheldelig lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft får i første omgang antihormonbehandling i kombination med en cyclin-dependent kinase 4 og 6 (CDK4/6)-hæmmer, medmindre de har livstruende symptomer, hvor patienterne i stedet vil blive behandlet med kemoterapi. CDK4/6-hæmmere forhindrer celledeling ved at stoppe cellecyklus. En CDK4/6-hæmmer bliver givet i tillæg til antihormonbehandling. Når patienterne progredierer på antihormon-behandlingen, kan der gives yderligere antihormonbehandling, men der er også senere mulighed for behandling med kemoterapi i form af capecitabin, eribulin, gemcitabin eller vinorelbin afhængigt af tidligere behandlinger, patientens præferencer, komorbiditet med mere.

For PD-L1-positive patienter med uhelbredelig lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft med tilbagefald tidligst et år efter førstelinjebehandling er nuværende behandling atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel. En af de måder, hvorpå kræftceller kan undgå angreb fra immunsystemet, er ved at udtrykke et protein på overfladen kaldet Programmed Death Ligand 1 (PD-L1). Atezolizumab blokerer PD-L1 og kan derfor bruges til målrettet behandling, hvis kræftcellerne udtrykker PD-L1. For PD-L1-negative patienter er standardbehandlingen typisk kemoterapi, hvor valg af præparat afhænger af tidligere efterbehandling, præferencer, komobiditet og sygdomsbyrde. Man vælger ofte paclitaxel eller capecitabine som 1. valg. Ved progression er andenlinjebehandling også kemoterapi. På de fleste danske afdelinger vil patienterne på et tidspunkt blive tilbudt carboplatinbaseret behandling uafhængig af BRCA-status.

For både de ER+/HER2- patienter og de triple-negative patienter 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 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af talazoparib beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

### 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 3.2 Talazoparib).

#### *Intervention*

Talazoparib.

#### *Komparator*

Nuværende standardbehandling med capecitabin, eribulin eller vinorelbin.

#### *Effektmål*

Se tabel 1.

### 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 3.2 Talazoparib).

#### *Intervention*

Talazoparib.

### Komparator

Nuværende standardbehandling med carboplatinbaserede behandlinger eller capecitabin.

### Effektmål

Se tabel 1.

**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	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed/overlevelse	Median overlevelse i antal måneder	En forskel på $\geq 3$ måneder
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	En forskel på $\geq 3$ måneder
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 $\geq 10$ procentpoint
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering
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 livskvalitet-spørgeskemaer

## 5 Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

#### 5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning. Ansøgningen baserer sig på den artikel, der er angivet i protokollen.

#### Studiekaraktistika

EMBRACA-studiet er et randomiseret, open-label, fase III-studie af sikkerhed og effekt ved behandling med talazoparib hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk HER2- brystkræft med BRCA1/2-mutation. Patienterne var randomiseret 2:1 til talazoparib (n = 287), eller kemoterapi (capecitabin, eribulin, gemcitabin eller vinorelbin, n = 144).

Randomiseringen var stratificeret efter antallet af tidligere behandlinger med kemoterapi for lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, hormonreceptor-status og metastaser til centralnervesystemet.

Effektanalyser er i studiet opgjort for intention to treat (ITT)-populationen. I vurderingen af klinisk spørgsmål 1 vil der kun blive fokuseret på subgruppen af patienter, som var ER+/HER2-.

Studiets primære effektmål er progressionsfri overlevelse (PFS). Studiets sekundære effektmål, af relevans for denne vurdering, er samlet overlevelse (OS), sikkerhed og livskvalitet. Overkrydsning var tilladt i komparatorarmen efter progression.

### Population

**Tabel 2. Baselinekarakteristika**

Intention to treat-populationen*	Talazoparib (N = 287)	Kemoterapi (N = 144)
Alder		
Median	45	50
Range	27,0-84,0	24,0-88,0
Patienter < 50 år — antal (%)	182 (63,4)	67 (46,5)
Kvinder — %	98,6	97,9
ECOG performance status score (%)		
0	53,3	58,3
1	44,3	39,6
2	2,1	1,4
Kræft stadie, antal (%)		
Lokalt fremskreden	15 (5,2)	9 (6,2)
Metastatisk	271 (94,4)	135 (93,8)
Målbar sygdom (investigator bedømt), antal (%)	219 (76,3)	114 (79,2)
Metastaser i centralnervesystemet (CNS), antal (%)	43 (15,0)	20 (13,9)
Visceral sygdom, antal (%)	200 (69,7)	103 (71,5)
Hormonreceptor status, antal (%)		
Triple-negative	130 (45,3)	60 (41,7)
ER+ positive	157 (54,7)	84 (58,3)
BRCA status, antal (%)		
BRCA1-positiv	133 (46,3)	63 (43,8)
BRCA2-positiv	154 (53,7)	81 (56,2)
Antal patienter < 12 måneder sygdomsfri periode, fra diagnose til metastatisk, antal (%)	108 (37,6)	42 (29,2)
Tidligere adjuvant eller neoadjuvant behandling, antal (%)	238 (82,9)	121 (84,0)
Antal tidligere antihormonbehandling (kun ER-positiv patienter) - 157 patienter i talazoparibarmen og 84 patienter i kemoterapiarmen		
Median	2,0	2,0
Range	0-6	0-6
Tidligere platinbaseret behandling, antal (%)	46 (16,0)	30 (20,8)
Tidligere kemoterapi, for metastatisk sygdom, antal (%)		
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)

N: antal patienter i hele populationen. n: antal patienter med pågældende baseline karakteristika.

\* De kliniske spørgsmål drejer sig henholdsvis om HR+/HER- eller triple-negative brystkræft patienter.

Som tabel 3 viser, er der ingen betydende forskelle mellem patientpopulationerne baseret på baselinekarakteristika. Der er ikke opgjort baselinekarakteristika for patienterne med ER+/HER2- brystkræft, men da der er stratificeret for hormonreceptor status, forventer fagudvalget, at prognostiske faktorer vil være ligeligt fordelt mellem de to arme for ER+ subgruppen.

Der er væsentligt flere patienter under 50 år i talazoparib-armen. Denne forskel kan ikke umiddelbart forklares. Der er flere patienter i talazoparib-armen, hvis sygdomsfri periode fra diagnose til metastatisk sygdom er <12 måneder, dvs. de har en mere aggressiv sygdom end patienterne i kemoterapi-armen. Dette kan potentielt bidrage til, at effekten af talazoparib underestimeres sammenlignet med kemoterapi, men da



der er tale om et mindre antal patienter, under 10 % forskel imellem grupperne, mener fagudvalget ikke, at forskellen vil have betydning for effektestimaterne.

Fagudvalget vurderer, at patientpopulationen i studiet svarer til danske patienter.

### 5.1.2 Databehandling og analyse

Nedenunder beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål.

Vedr. klinisk spørgsmål 1 har Medicinrådet ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

### 5.1.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 1, afsnit 11).

Der er nedgraderet for *"Inconsistency"*, da der kun foreligger et sammenlignende studie. For OS og non-hæmatologiske bivirkninger er der nedgraderet for *"Imprecision"*, da konfidensintervallet er bredt, hvilket kan betyde forskellige konklusioner for talazoparibs effekt. For bivirkninger, hæmatologiske og non-hæmatologiske er der nedgraderet for *"Indirectness"*, da data er opgjort for ITT-populationen, og data er opgjort som uønskede hændelser, og ikke bivirkninger som specificeret i protokollen.

Evidensens kvalitet er lav, hvilket betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen.

### 5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.

**Table 3. Results for clinical question 1**

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekten
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (OS)	Median overlevelse i antal måneder (3 mdr.)	Kritisk	2,8 mdr.	Kan ikke kategoriseres	HR 0,76 [0,55;1,06]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS i antal måneder (3 mdr.)	Vigtig	2,7 mdr.	Kan ikke kategoriseres	HR 0,47 [0,32;0,71]	Stor merværdi	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger*	Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger (hæmatologiske) (10 procentpoint)	Vigtig	16,8 %-point [6,1;27,1]	Negativ værdi	RR 1,44 [1,13;1,84]	Negativ værdi	Ingen dokumenteret merværdi
	Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger (non-hæmatologiske) (10 procentpoint)		-6,3 %-point [-16,3;0,37]	Ingen dokumenteret merværdi	RR 0,84 [0,63;1,10]	Ingen dokumenteret merværdi	
	Gennemgang af bivirkningsprofil		Se side 16		Se side 16		
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid (10 point)	Vigtig	5,8 [0,9;10,7]	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen data	Kan ikke kategoriseres	Ingen dokumenteret merværdi
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at talazoparib samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end kemoterapi.					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Lav					

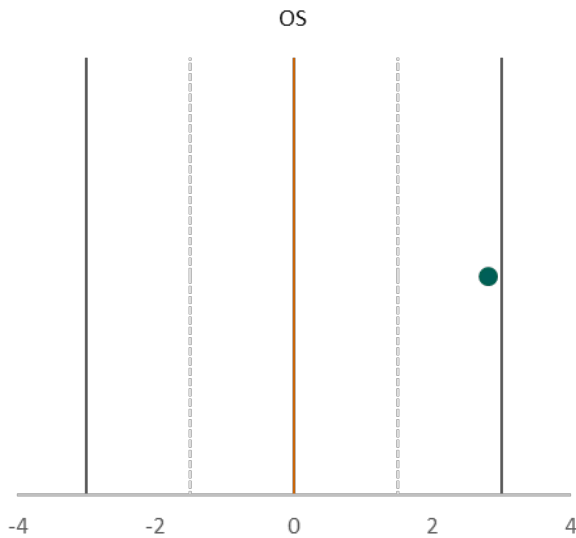
CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko \*Data er opgjort for ITT-populationen.

### Samlet overlevelse (OS)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet OS kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det er afgørende for patienterne, om behandlingen forlænger deres liv.

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, og der er ikke et konfidensinterval. Derfor kan den foreløbige værdi af talazoparib vedr. OS ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 2 nedenfor.



**Figur 2:** Punkttestimat for den absolutte forskel for OS. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3, har talazoparib foreløbigt en værdi, der ikke kan kategoriseres vedr. OS.

Fagudvalget vurderer, at talazoparib aggregeret har en værdi, der ikke kan kategoriseres vedr. OS, fordi forskellen i median OS er 2,8 måneder, hvilket er mindre end MKRF. I ansøgningen indgår OS-data fra en planlagt interimanalyse med en median opfølgningstid på 11,2 måneder. Fagudvalget bemærker, at der er mange censureringer før medianen, og at data derfor må betragtes som umodent. Fagudvalget bemærker, at der er op mod 20 % af patienterne i komparator-armen, som modtager en PARP-hæmmer efter progression på behandling i studiet, hvilket kan betyde, at en evt. overlevelsesgevinst af talazoparib underestimeres. Desuden er der ca. 12 % af patienterne i komparator-armen, som ikke modtager kemoterapi, hvilket kan betyde, at effekten af komparator underestimeres. Fagudvalget vurderer, at overkrydsning samt antal patienter, der ikke modtager aktiv behandling i komparator-armen, har modsatrettede effekter og ikke ændrer på kategoriseringen af talazoparib for effektmålet overlevelse.

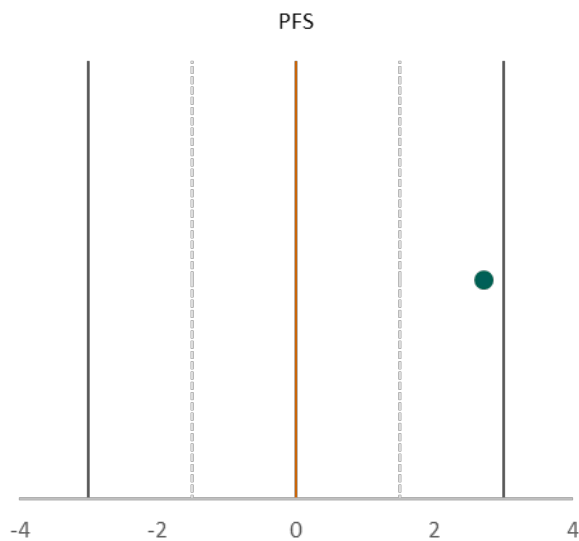
### Progressionsfri overlevelse (PFS)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet PFS vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Det skyldes, at 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 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 en mere bivirkningstung behandling. Fagudvalget anser derfor PFS som et vigtigt effektmål, da det er et mål for, hvor længe patienterne kan fortsætte med en potentiel mere skånsom behandling, som kan formodes at medføre bedre livskvalitet.

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, og der er ikke et konfidensinterval. Derfor kan den foreløbige værdi af talazoparib vedr. PFS ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 3 nedenfor.



**Figur 3:** Punkttestimat for den absolutte forskel for PFS. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3, har talazoparib foreløbigt en stor merværdi vedr. PFS.

Fagudvalget vurderer, at talazoparib aggregeret har en værdi, der ikke kan kategoriseres vedr. PFS, og selvom den relative effektforskel tillægges størst vægt, vurderer fagudvalget, at den foreløbige kategori (stor merværdi) ikke er klinisk meningsfuld, da den absolutte forskel ligger under den mindste klinisk relevante forskel. I studiet har 16 % af patienterne tidligere modtaget carboplatin behandling. Fagudvalget bemærker, at en subgruppeanalyse af PFS i EMBRACA-studiet viser, at effekten af talazoparib kan være dårligere i patienter, som tidligere har modtaget platinbaseret kemoterapi, se afsnit 6 for yderligere overvejelser.

### *Bivirkninger*

Som beskrevet i protokollen er effektmålet bivirkninger vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi behandlingsmålet primært er 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.

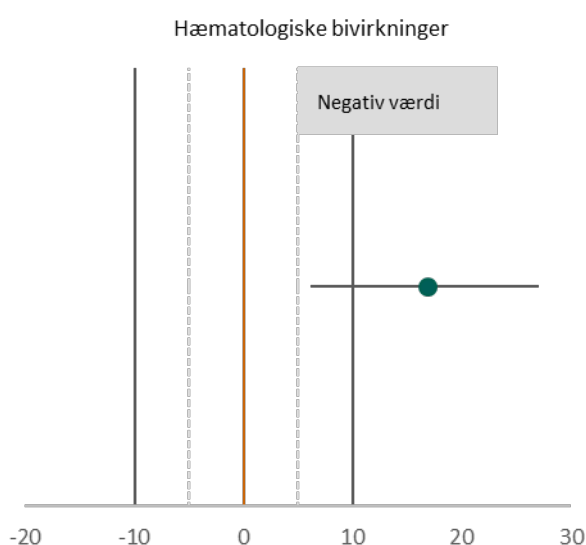
Bivirkningerne er opdelt i hæmatologiske og non-hæmatologiske, og for begge grupper er data opgivet for hele populationen.

Effekt mål er i studiet primært opgjort som uønskede hændelser fremfor bivirkninger. Fagudvalget vurderer, at dette data kan benyttes til at belyse effektmålet.

### Hæmatologiske bivirkninger

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en negativ klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor har talazoparib foreløbigt en negativ værdi vedr. hæmatologiske bivirkninger.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 4 nedenfor.



**Figur 4:** Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for hæmatologiske bivirkninger. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

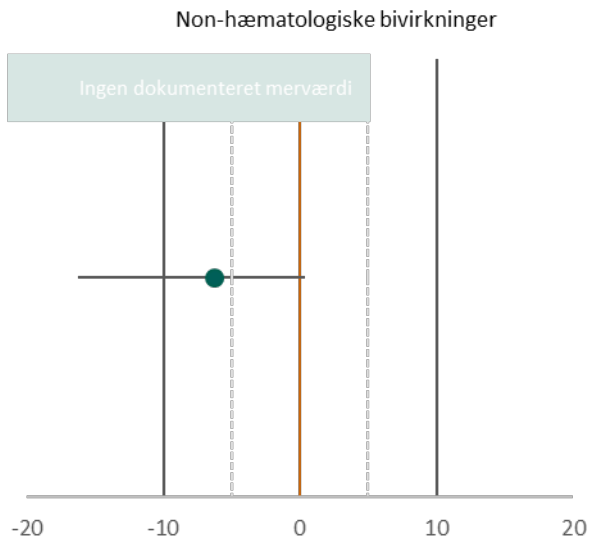
Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3, har talazoparib foreløbigt en negativ værdi vedr. hæmatologiske bivirkninger.

Fagudvalget bemærker, at der er ca. 35 %-point flere tilfælde af grad 3 anæmi for patienter behandlet med talazoparib end ved behandling med komparator. Fagudvalget vurderer, at denne bivirkning ikke er til væsentlig gene for patienterne og kan håndteres ved dosisreduktion og/eller ved blodtransfusion.

### Non-hæmatologiske bivirkninger

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har talazoparib foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. non-hæmatologiske bivirkninger.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 5 nedenfor.



**Figur 5:** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for non-hæmatologiske bivirkninger. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3, har talazoparib foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. non-hæmatologiske bivirkninger.

Den negative absolutte forskel på -6,3 %-point [-16,3;0,37], angiver, at der er færre non-hæmatologiske bivirkninger forbundet med behandling med talazoparib end med standardbehandlingen.

Konfidensintervallet er bredt og indeholder værdier, som betyder, at der ingen forskel er mellem intervention og komparator.

### Bivirkningsprofil

De hyppigste bivirkninger ved behandling med talazoparib er træthed, kvalme, hovedpine samt hæmatologiske bivirkninger såsom anæmi, neutropeni og thrombocytopeni. Fagudvalget bemærker, at træthed og kvalme ses hyppigere ved kemoterapi behandling, men at forskellene imellem de to arme for denne type grad 3 bivirkninger er mindre end 10 %-point.

Fagudvalget vurderer, at de hæmatologiske bivirkninger ikke giver væsentlige gener for patienten. F.eks. er der mange patienter, som har anæmi ved behandling med talazoparib, men dette leder ikke til øget træthed sammenlignet med kemoterapi-armen.

Fagudvalget bemærker, at de hæmatologiske bivirkninger sjældent fører til ophør med behandling (5,9 % ophører i talazoparibarmen, og 8,7 % ophører i kemoterapiarmen). Dette skyldes, at behandling med talazoparib kan dosisjusteres grundet bivirkninger. Det var i studiet nødvendigt for 66 % af patienter som modtog talazoparib at enten dosisreducere eller pausere behandling, i kemoterapiarmen var dette nødvendigt for 60 % af patienterne. Årsagen til dosisreduktion er forskellig i de to arme. Se bilag 2 for en detaljeret oversigt over bivirkninger.

Fagudvalget bemærker, at der er 12,5 % af patienterne i komparator-armen, som ikke modtager behandling. Dette kan betyde, at der er opgjort færre bivirkninger for patienter, som modtager kemoterapi, og at man derfor kan forvente, at patienterne i dansk klinisk praksis vil opleve flere bivirkninger end patienterne i komparatorarmen i studiet.

Fagudvalget vurderer, at talazoparib aggregeret ingen dokumenteret merværdi har vedr. bivirkninger. Talazoparib medførte flere hæmatologiske bivirkninger og har dermed en negativ værdi for dette effektmål. Derimod havde talazoparib, for non-hæmatologiske bivirkninger, ingen dokumenteret merværdi. Fagudvalget bemærker, at punktestimatet for den absolutte effektforskel indikerer, at der er færre ikke-hæmatologiske bivirkninger forbundet med behandling med talazoparib end med standardbehandlingen. Der er således ikke overensstemmelse mellem disse to bivirkningsmål. Fagudvalget vægter i den aggregerede vurdering af bivirkninger, at der ikke er vist flere ikke-hæmatologiske bivirkninger ved behandling med talazoparib. Fagudvalget vurderer, at selvom der er flere hæmatologiske bivirkninger, er disse ikke klinisk betydende, da de ikke medfører mærkbare gener for patienten og er klinisk håndterbare.

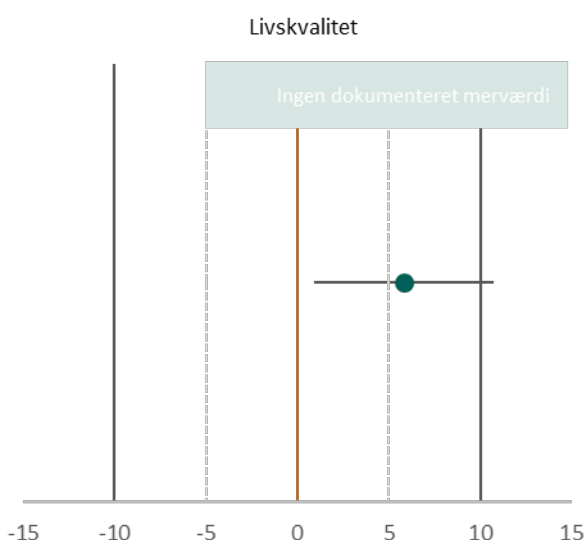
På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at talazoparib har en værdi, der ikke kan kategoriseres sammenlignet med kemoterapi (lav evidenskvalitet for hæmatologiske bivirkninger, meget lav evidenskvalitet for non-hæmatologiske bivirkninger, samlet lav). Fagudvalget vurderer, at de bivirkninger, der er hyppige ved talazoparib sammenlignet med kemoterapi, ikke medfører betydelige gener for patienterne, og derfor vurderer fagudvalget, at talazoparib tolereres bedre end kemoterapi.

### Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som udover at give indblik i sygdomsbyrden kan indikere, om bivirkningerne ved lægemidlet påvirker patienternes livskvalitet.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har talazoparib foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. livskvalitet.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 6 nedenfor.



**Figur 6:** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3, har talazoparib foreløbigt en kategori der ikke kan kategoriseres vedr. livskvalitet.

Fagudvalget vurderer, at talazoparib aggregeret har ingen dokumenteret merværdi vedr. livskvalitet, fordi den relative værdi ikke kan kategoriseres, og at den absolutte effektforskel ikke overstiger den mindste klinisk relevante forskel.

### 5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af talazoparib sammenlignet med kemoterapi til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft med mutation i BRCA1/2-generne ikke kan kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at talazoparib samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end kemoterapi. Fagudvalgets vurdering er, at talazoparib tolereres bedre end kemoterapi, da bivirkningerne forbundet med talazoparib ikke medfører betydelige gener for patienterne sammenlignet med bivirkninger ved kemoterapi. Derudover er bivirkningerne forbundet med talazoparib lettere at håndtere sammenlignet med bivirkningerne forbundet med kemoterapi.

I tabel 3 fremgår den samlede kategori for lægemidlet og kvaliteten af en samlede evidens. Man kan også se både absolutte og relative effektforskelle samt foreløbige og aggregerede værdier.

Samlet set vurderer fagudvalget, at talazoparib er et godt behandlingsalternativ til kemoterapi, fordi behandling med talazoparib kan give patienten en pause i en ellers vedvarende periode med forskellige linjer kemoterapi. Talazoparib har en anden virkningsmekanisme end kemoterapi og fagudvalget vurderer derfor, at talazoparib (hvis anbefalet) ikke vil erstatte kemoterapi, men vil blive indplaceret før behandling med kemoterapi i den nuværende behandlingsrække. Derfor kan talazoparib udgøre en mulig ny behandlingslinje for patienterne.

## 5.2 Klinisk spørgsmål 2

### 5.2.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt to fuldtekstartikler til besvarelse af klinisk spørgsmål 2.

For klinisk spørgsmål 2 havde sekretariatet ikke på forhånd kendskab til artikler, der kunne bruges til at besvare det kliniske spørgsmål. Dette skyldes, at flere forskellige kemoterapityper indgik som mulig behandling i komparator-armen i EMBRACA-studiet. Ansøger skulle derfor søge efter relevante studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af talazoparib og carboplatin eller capecitabin for patienter med triple-negativ brystkræft. Ansøger har identificeret et studie, TNT-studiet [4], hvor der indgår en mindre gruppe triple-negative patienter, som modtager carboplatin. Fagudvalget vurderer, at dette studie ikke kan bruges til at besvare det kliniske spørgsmål, men at komparator-gruppen i EMBRACA-studiet er bedre sammenlignelig med de danske patienter. Derfor vil komparatorgruppen fra EMBRACA-studiet blive benyttet til at besvare klinisk spørgsmål 2, se afsnit 9.2.1 for yderligere informationer.



Foruden de inkluderede studier er data fra EMAs (Det Europæiske Lægemiddelagentur European Medicines Agency) European Public Assessment Report (EPAR) og SPC'et blevet benyttet.

### *Studiekaraktistika*

TNT-studiet er et randomiseret, open-label, fase III-studie af sikkerhed og effekt ved behandling med docetaxel eller carboplatin hos patienter med metastatisk brystkræft eller inoperabelt tilbagefald af brystkræft.

Patienter i TNT-studiet ophører med kemoterapibehandling tidligere end danske patienter, hvilket betyder, at komparator-armen i studiet ikke kan forventes at opnå den samme kliniske effekt som dansk standardbehandling. Desuden er det ikke tydeligt, hvilken linje behandling patienterne er i, i TNT-studiet. Derfor vurderer fagudvalget, at TNT-studiet ikke kan benyttes til at belyse effekten af komparator og er derfor ikke blevet brugt til en indirekte sammenligning med talazoparib.

EMBRACA-studiet er også brugt til at besvare klinisk spørgsmål 2, og beskrivelsen af studiet kan ses i afsnit 9.1.1. 130 triple-negative patienter modtog talazoparib, og 60 triple-negative modtog kemoterapi. Af de patienter, som modtog kemoterapi, modtog 44 % capecitabin, 40 % eribulin, 10 % gemcitabin og 7 % vinorelbin (da der er rundet op, udgør totalen over 100 %). Dvs. kun 44 % af patienterne har modtaget en komparator som defineret i protokollen.

### *Population*

I EMBRACA-studiet har kun 44 % af patienterne modtaget en komparator som defineret i protokollen. Fagudvalget vurderer, at dette er et bedre datagrundlag til at belyse komparator end TNT-studiet. Fagudvalget vurderer, at den blandede komparator-arm i EMBRACA-studiet betyder, at komparator-armen i dansk klinisk praksis ville klare sig bedre end komparator i studiet. Se afsnit 9.1.1 for yderligere informationer om populationen i EMBRACA-studiet.

## 5.2.2 Databehandling og analyse

Nedenunder beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål.

Vedr. klinisk spørgsmål 2 har Medicinrådet valgt at benytte EMBRACA-studiet fremfor TNT-studiet til at beskrive effekten af komparator. Dette betyder, at den direkte sammenligning fra EMBRACA-studiet kan bruges fremfor en indirekte naiv sammenstilling imellem talazoparib-armen i EMBRACA-studiet og komparator armen fra TNT-studiet. Medicinrådet har derudover ikke fundet det nødvendigt at supplere med yderligere beregninger.

## 5.2.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag X).

Der er nedgraderet for *"Inconsistency"*, da der kun foreligger et sammenlignende studie. For OS er der intet data for den relevante subgruppe, og evidensens kvalitet er derfor ikke vurderet for dette effektmål. For non-hæmatologiske bivirkninger er der nedgraderet for *"Imprecision"*, da konfidensintervallet er bredt, hvilket kan betyde forskellige konklusioner for talazoparibs effekt. For bivirknings-effektmålene, både de hæmatologiske og non-hæmatologiske, er der nedgraderet for *"Indirectness"*, da data er opgjort for ITT-

populationen, og data er opgjort som uønskede hændelser, og ikke bivirkninger som specificeret i protokollen. Evidensens kvalitet er lav, hvilket betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen.

#### 5.2.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 2.

**Table 4. Results for clinical question 2**

Effect goal	Measure (MKRF)	Importance	Difference in absolute values		Difference in relative values		Aggregated value for effect goal
			Difference (95% CI)	Preliminary value	Difference (95% CI)	Preliminary value	
Overall survival (OS)	Median overall survival in months (3 months)	Critical	No data	Cannot be categorized	No data	Cannot be categorized	Cannot be categorized
Progression-free survival (PFS)	Median PFS in months (3 months)	Important	2.9 months	Cannot be categorized	HR 0.6 [0.41; 0.87]	Moderate benefit	Cannot be categorized
Adverse effects*	Proportion of patients experiencing one or more grade 3-4 adverse effects (hematological) (10 percentage points)	Important	16.8 percentage points [6.1; 27.1]	Negative value	RR 1.44 [1.13; 1.84]	Negative value	No documented benefit
	Proportion of patients experiencing one or more grade 3-4 adverse effects (non-hematological) (10 percentage points)		-6.3 percentage points [-16.3; 0.37]	No documented benefit	RR 0.84 [0.63; 1.10]	No documented benefit	
	Completion of adverse effect profile		See page 16		See page 16		
Quality of life*	Mean change over time (10 points)	Important	12.5 [7.1; 17.8]	Benefit of unknown magnitude	No data	Cannot be categorized	Benefit of unknown magnitude
<b>Overall category for drug value</b>		Cannot be categorized. The committee judges that talazoparib overall does not have a worse effect or safety profile than chemotherapy					
<b>Quality of the overall evidence</b>		Low					

CI = confidence interval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relative risk \*Data is calculated for IT-population.

### Samlet overlevelse (OS)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet OS kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det er afgørende for patienterne, om behandlingen forlænger deres liv.

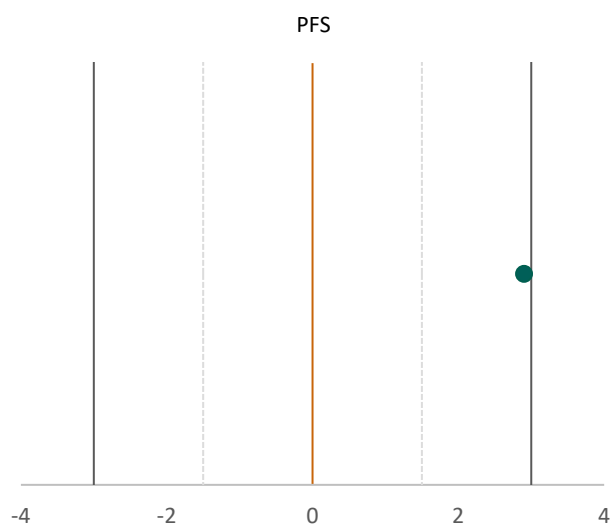
Der er i EMBRACA-studiet ikke overlevelsedata for subgruppen af triple-negative patienter. Derfor kan effekten af talazoparib ikke vurderes for effektmålet overlevelse, og den foreløbige værdi af talazoparib på aggregeret niveau for effektmålet overlevelse kan derfor ikke kategoriseres.

### Progressionsfri overlevelse (PFS)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet PFS vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. 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 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 en mere bivirkningstung behandling. Fagudvalget anser derfor PFS som et vigtigt effektmål, da det er et mål for, hvor længe patienterne kan fortsætte med en potentiel mere skånsom behandling, som også medfører bedre livskvalitet.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 7 nedenfor.



**Figur 7:** Punkttestimat for den absolutte forskel for PFS. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, og der er ikke et konfidensinterval. Derfor kan den foreløbige værdi af talazoparib vedr. PFS ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 4, har talazoparib foreløbigt en moderat merværdi vedr. PFS.

Fagudvalget vurderer, at talazoparib aggregeret har en værdi, der ikke kan kategoriseres vedr. PFS, og selvom den relative effektforskel tillægges størst vægt, vurderer fagudvalget, at den foreløbige kategori

(moderat merværdi) ikke er klinisk meningsfuld, da den absolutte forskel ligger under den mindste klinisk relevante forskel.

### Bivirkninger

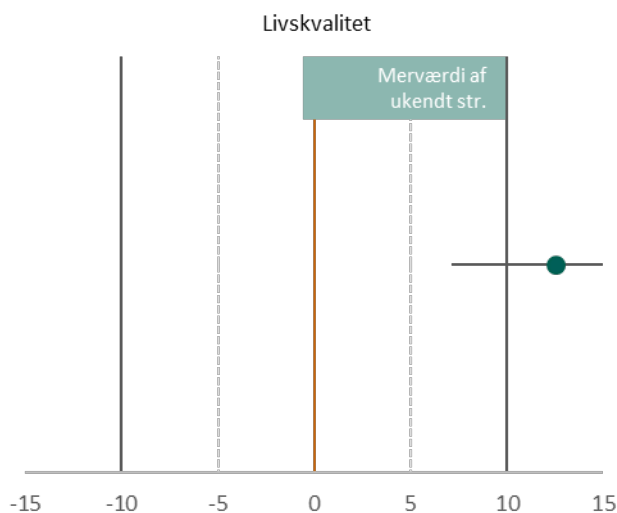
Som beskrevet i protokollen er effektmålet bivirkninger vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi behandlingsmålet primært er at forlænge tiden til progression uden at påføre patienterne markant flere bivirkninger. På den baggrund finder fagudvalget, at bivirkninger (adverse reactions, AR) er et vigtigt effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer talazoparib sammenlignet med komparator.

Effektmål er i studiet primært opgjort som uønskede hændelser fremfor bivirkninger. Fagudvalget vurderer, at dette data kan benyttes til at belyse effektmålet.

Bivirkningerne er opdelt i hæmatologiske og non-hæmatologiske, og for begge grupper er data opgivet for hele populationen. Se afsnit 5.1.4. for gennemgang af resultater.

### Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som udover at give indblik i sygdomsbyrden kan indikere, om bivirkningerne ved lægemidlet påvirker patienternes livskvalitet.



**Figur 8:** Punktestimat for den absolutte forskel for livskvalitet. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på den klinisk relevante forskel end på 0 (ingen effekt). Derfor er den foreløbige værdi af talazoparibs merværdi af ukendt størrelse vedr. livskvalitet.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 4, har talazoparib foreløbigt en kategori, der ikke kan kategoriseres vedr. livskvalitet.

Fagudvalget vurderer, at talazoparib aggregeret har en merværdi af ukendt størrelse vedr. livskvalitet, da den absolutte effektforskel overstiger den MKRF, og den relative værdi ikke kan kategoriseres.

### 5.2.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at talazoparib til inoperabel lokalt fremskreden tilbagefald eller metastatisk triple-negativ brystkræft med mutation i BRCA1/2-generne ikke kan kategoriseres. Der er intet data for det kritiske effektmål samlet overlevelse. Vedr. det vigtige effektmål bivirkninger har talazoparib aggregeret ingen dokumenteret merværdi, og for effektmålet PFS har talazoparib en værdi, der ikke kan kategoriseres. For det vigtige effektmål livskvalitet har talazoparib en merværdi af ukendt størrelse, hvilket primært er baseret på den absolutte effektforskel, da der ikke er data for den relative effektforskel. Fagudvalget vurderer ikke, at der er overensstemmelse imellem resultaterne for PFS og livskvalitet og ligger i den samlede vurdering mest vægt på PFS og bivirkningsdata. Derfor vurderer fagudvalget, at værdien af talazoparib ikke kan kategoriseres.

Fagudvalget vurderer, at talazoparib samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end kemoterapi. Fagudvalgets vurdering er, at talazoparib tolereres bedre end kemoterapi, da bivirkningerne forbundet med talazoparib ikke medfører betydelige gener for patienterne sammenlignet med bivirkninger ved kemoterapi. Derudover er bivirkningerne forbundet med talazoparib lettere at håndtere sammenlignet med bivirkningerne forbundet med kemoterapi.

Samlet set vurderer fagudvalget, at talazoparib er et bedre behandlingsalternativ end kemoterapi, fordi behandling med talazoparib vil forlænge den kemoterapifri periode. Talazoparib har en anden virkningsmekanisme end kemoterapi og fagudvalget vurderer derfor, at talazoparib (hvis anbefalet) ikke vil erstatte kemoterapi, men vil blive indplaceret før behandling med kemoterapi i den nuværende behandlingsrække. Derfor kan talazoparib udgøre en mulig ny behandlingslinje for patienterne.

## 6 Andre overvejelser

### *Effekt af talazoparib hos patienter, som tidligere har modtaget carboplatin*

I studiet har 16 % af patienterne tidligere modtaget carboplatin-behandling. Fagudvalget bemærker, at en subgruppeanalyse af PFS i EMBRACA-studiet viser, at effekten af talazoparib kan være dårligere i patienter, som tidligere har modtaget platinbaseret kemoterapi. Som nævnt i afsnit 3.3 er der flere typer kemoterapi, som kan benyttes til de danske patienter, bl.a. capecitabin, eribulin eller vinorelbin. Valget af kemoterapi afhænger af tidligere behandlinger, patientens præferencer, komorbiditet med mere. Patienterne vil typisk modtage flere af disse kemoterapityper, men rækkefølgen varierer. Fagudvalget vurderer, at en evt. anbefaling af talazoparib vil føre til, at carboplatin først benyttes til ER+/HER- patienter med metastatisk sygdom, efter patienterne har modtaget talazoparib.

## 7 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning, og fagudvalget har derfor ikke taget stilling til en foreløbig placering af lægemidlet.

## 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.* 2015;107(6):dju048–dju048.
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%202010%20Kap%2019%20010410.pdf)
4. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Europe PMC Funders Group Europe PMC Funders Author Manuscripts Europe PMC Funders Author Manuscripts A randomised phase III trial of carboplatin compared with docetaxel in BRCA1 / 2 mutated and pre-specified triple negative breast cancer “ BRCAness ” subg. 2019;24(5):628–37.

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Hanne Melgaard Nielsen Overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Tamás Lőrincz Overlæge, ph.d.	Region Nordjylland
Julia Kenholm Overlæge	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Vesna Glavicic Overlæge	Region Sjælland
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Hovedstaden
Iben Kümler Afdelingslæge, ph.d.	Danish Breast Cancer Cooperative Group
Eva Balslev Overlæge	Inviteret af formanden
Henrik Horwitz Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Philip Højrizi Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
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 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



## Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	20. maj 2020	Godkendt af Medicinrådet.

## 10 Bilag 1: Evidensens kvalitet

### 10.1 Cochrane, Risk of Bias

Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool.

	<b>Risiko for bias i randomiseringsprocessen</b>	<b>Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention (effekt af tildeling til intervention)</b>	<b>Manglende data for effektmål</b>	<b>Risiko for bias ved indsamlingen af data</b>	<b>Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres</b>	<b>Overordnet risiko for bias</b>
<b>EMBRACA</b>	Lav risiko	Nogle forbehold	Lav risiko	Lav risiko	Lav risiko	Lav risiko

## 10.2 GRADE-profil

### Klinisk spørgsmål 1, EMBRACA-studiet

Certainty assessment							№ of patients		Effect	Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Talazoparib	Chemotherapy	Relative (95% CI)		
Overall survival											
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	108/287 (37.6%)	55/144 (38.2%)	<b>HR 0.76</b> (0.55 to 1.06)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Progression free survival											
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	NA	NA	<b>HR 0.47</b> (0.32 to 0.71)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Hæmatologiske bivirkninger											
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	none	157/287 (54.7%)	48/126 (38.1%)	<b>RR 1.44</b> (1.13 to 1.84)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Non-hæmatologiske bivirkninger											
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	serious <sup>b</sup>	none	92/287 (32.1%)	48/126 (38.1%)	<b>RR 0.84</b> (0.63 to 1.10)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Livskvalitet											
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	NA	NA	Not estimable	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

**CI:** Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio, NA – not applicable

a. Der foreligger kun et studie for sammenligningen

b. KI kan give ophav til forskellige konklusioner

c. Data er fra ITT-populationen

Klinisk spørgsmål 2, EMBRACA

Certainty assessment							№ of patients		Effect	Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Talazoparib	Chemotherapy	Relative (95% CI)		
Overall survival											
1	randomised trials	not serious									CRITICAL
Progression free survival											
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	NA	NA	<b>HR 0.60</b> (0.41 to 0.87)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Hæmatologiske bivirkninger											
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	none	157/287 (54.7%)	48/126 (38.1%)	<b>RR 1.44</b> (1.13 to 1.84)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Non-hæmatologiske bivirkninger											
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	serious <sup>b</sup>	none	92/287 (32.1%)	48/126 (38.1%)	<b>RR 0.84</b> (0.63 to 1.10)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Livskvalitet											
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	NA	NA	Not estimable	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

**CI:** Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio, NA – not applicable

a. Der foreligger kun et studie for sammenligningen

b. KI kan give ophav til forskellige konklusioner

c. Data er fra ITT-populationen

Application for the assessment of clinically added value of Talzenna (talazoparib) as a monotherapy for the treatment of adult patients with germline *BRCA1/2*-mutations, who have HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer.

## Contents

1.	Basic information.....	3
2.	Abbreviations.....	4
3.	Summary.....	6
4.	Background.....	7
5.	Literature search.....	7
4.1	Relevant studies .....	9
4.2	Main characteristics of included studies .....	10
4.2.1	Characteristics of EMBRACA trial .....	10
4.2.2	Characteristics of TNT trial .....	15
5	Clinical question 1: Effects of talazoparib in ER+/HER2- gBRCA1/2m LA/MBC.....	20
5.1	Presentation of relevant studies .....	20
5.2	Feasibility of the assessment.....	20
5.3	Efficacy endpoint - Overall Survival (OS) .....	21
5.4	Efficacy endpoint - Progression Free Survival (PFS) .....	22
5.5	Efficacy endpoint – Safety .....	26
5.5.1	EMBRACA trial .....	26
5.5.2	Products’ SmPCs .....	29
5.6	Efficacy endpoint – Quality of life .....	31
6	Clinical question 2: effects of talazoparib in gBRCA1/2m triple-negative LA/MBC .....	38
6.1	Presentation of relevant studies .....	38
6.2	Talazoparib & carboplatin in gBRCA1/2m triple-negative LA/MBC .....	38
6.2.1	Choice of comparator .....	38
6.2.2	Method of assessment .....	39
6.2.3	Feasibility of the assessment.....	39
6.2.4	Overall trial characteristics .....	40
6.2.5	Efficacy endpoint - Overall Survival (OS) .....	43
6.2.6	Efficacy endpoint - Progression Free Survival (PFS) .....	44
6.2.7	Efficacy endpoint – Safety .....	46
6.2.8	Efficacy endpoint – Quality of Life (QoL) .....	47
7	References .....	47
8	Appendices .....	50

8.1	Appendix 1: Literature search .....	50
8.2	Appendix 2: Results per PICO (clinical questions 1 & 2).....	54
8.3	Appendix 3: Results per PICO (clinical question 2).....	56

## 1. Basic information

**Table 1:** Contact information

Name	Anastasiya Haugaard
Title	Brand Manager
Area of responsibility	Commercial
Phone	+45 30203197
E-mail	anastasiya.haugaard@pfizer.com
Name	Humma Khan
Title	Sr. Medical Advisor
Area of responsibility	Medical
Phone	+45 29203452
E-mail	humma.khan@pfizer.com
Name	Peter Bo Poulsen
Title	Sr. Market Access Manager
Area of responsibility	Market Access
Phone	+45 44201211
E-mail	peterbo.poulsen@pfizer.com

**Table 2:** Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	Talzenna®
Generic name	Talazoparib
Marketing authorization holder in Denmark	Pfizer, Europa MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium
ATC code	L01XX60
Pharmacotherapeutic group	Other antineoplastic agents
Active substance(s)	Talazoparib tosylate
Pharmaceutical form(s)	1 mg and 0.25 mg hard opaque capsules. <sup>1</sup>
Mechanism of action	Talazoparib is an inhibitor of PARP enzymes, PARP1, and PARP2. PARP enzymes are involved in DNA damage response signalling pathways such as single strand DNA repair, gene transcription, and cell death. PARP inhibitors (PARPi) exert cytotoxic effects on cancer cells by 2 mechanisms: inhibition of PARP catalytic activity, and by PARP trapping, whereby PARP protein bound to a PARPi does not readily dissociate from a DNA lesion, thus preventing DNA repair, replication, and transcription, thereby resulting in apoptosis and/or cell death. <sup>1</sup>

	In cells harbouring g <i>BRCA1/2</i> -mutations, where DNA double strand breaks repair is impaired, PARP mediated inhibition of single strand DNA repair is lethal. <sup>2,29</sup>
Dosage regimen	Talzenna® is administered orally once daily at a dose of 1 mg on a continuous basis, with or without food. <sup>1</sup> Hard capsules in strengths of 0.25 and 1 mg are available. <sup>1</sup> Dose adjustments for toxicities: <sup>1</sup> -First dose reduction: 0.75 mg (three 0.25 mg capsules) once daily -Second dose reduction: 0.5 mg (two 0.25 mg capsules) once daily -Third dose reduction: 0.25 mg (one 0.25 mg capsule) once daily
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Talzenna® is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with germline <i>BRCA1/2</i> -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. 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. <sup>1</sup>
Other approved therapeutic indications	N/A
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes.
Combination therapy and/or co-medication	No
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	1mg hard capsules, 30 pcs 0,25mg hard capsules, 30 pcs
Orphan drug designation	No

## 2. Abbreviations

Abbreviation	Definition
AE	Adverse event
Alk Phos	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine aminotransferase
AML	Acute myeloid leukemia
ARR	Absolute risk reduction
AST	Aspartate aminotransferase
BICR	Blinded independent clinical review
<i>BRCA</i>	Breast cancer susceptibility gene
CBR	Clinical benefit rate
CI	Confidence interval
CNS	Central nervous system
CR	Complete response
CTCAE	National cancer institute common terminology criteria for adverse events
DFI	Disease free interval
DoR	Duration of response
ECOG PS	Eastern cooperative oncology group performance status
EORTC	European organization for research and treatment of cancer



EORTC QLQ-C30	European organization for research and treatment of cancer quality of life core 30 questionnaire
EORTC QLQ-BR23	European organization for research and treatment of cancer breast cancer module 23 questionnaire
EPAR	European public assessment report
ER status	Estrogen receptor status
FBC	Full blood count
G	Grade
gBRCAm	Germline mutation in <i>BRCA</i> gene
GHS	Global health status
HER2 status	Human epidermal receptor 2 status
HR	Hazard ratio
HR status	Hormone receptor status
IHC	Immunohistochemistry
IQR	Interquartile range
ITC	Indirect treatment comparison
ITT	Intent to treat
LA	Locally advanced
LTF	Normal bilirubin
m	Median
MBC	Metastatic breast cancer
MDS	Myelodysplastic syndrome
n	Number
NA	Not available / not applicable
NR	Not reached
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
p	P value
PAM50	Prediction analysis of microassay 50
PCT	Physician choice standard therapy
PgR status	Progesterone receptor status
PFS	Progression free survival
PR	Partial response
PRO	Patient reported outcomes
QOL	Quality of life
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumours
rLA	Recurrent locally advanced
RR	Relative ratio / Relative risk
SAEs	Serious adverse events
SLNB	Sentinel lymph node biopsy
SmPC	Summary of product characteristics
TNBC	Triple negative breast cancer
TTD	Time to definitive clinically meaningful deterioration
ULN	Upper limit of normal
v	version
WLE	Wide local excision

### 3. Summary

Talzenna® (talazoparib) is the first once-daily orally administered PARPi indicated for gBRCA1/2m HER2-LA/MBC and the only PARPi approved for gBRCA1/2m HER2- LABC patients. Talazoparib has dual cytotoxic mechanisms leading to targeted cell death in breast cancer 1/2 susceptibility gene (BRCA1/2)-deficient tumours and provides patients with a convenient once-daily oral dosing regimen.<sup>1</sup>

In the phase 3 EMBRACA trial, randomized (2:1) to either talazoparib (n=287) or single-agent PCT (n=144), including capecitabine, eribulin, vinorelbine and gemcitabine, talazoparib demonstrated significant improvements in the following efficacy endpoints over PCT:<sup>2,3</sup>

- mPFS: 8.6 (95% CI, 7.2-9.3) vs. 5.6 (95% CI, 4.2-6.7), HR=0.54, p<0.001
- ORR: 62.6% (95% CI, 55.8, 69.0) vs. 27.2% (95% CI, 19.3, 36.3), RR=2.30, p<0.001
- CBR24: 68.6% (95% CI, 62.9, 74.0) vs. 36.1% (95% CI, 28.3, 44.5), RR=1.9, p<0.001
- DoR: 5.4 (95% CI, 4.2, 6.3) vs. 3.1 (95% CI, 2.8, 5.6), HR=0.431

Improvements in PFS, ORR, CBR24 and DoR were all consistently in favour of talazoparib over PCT across all clinically relevant subgroups.<sup>2,3</sup> For patients with CNS metastases, treatment with talazoparib resulted in a statistically significant 4.1-month improvement in PFS, compared to PCT (5.7 [95%CI, 4.1, 8.1] vs. 1.6 [95% CI, 1.2, 4.3] months).<sup>3</sup>

Data on OS are not yet mature, but a trend favouring talazoparib was observed at the data cut-off (median 22.3 months [95% CI, 18.1-26.2] vs. 19.5 months [95% CI, 16.3-22.4], HR=0.76 [95% CI, 0.55-1.06], p=0.11).<sup>2</sup>

Adverse events (AEs) associated with talazoparib in previously treated gBRCAm HER2- LA/MBC were generally tolerable and manageable. The rate of permanent discontinuation was lower for patients treated with talazoparib.<sup>1-3</sup>

Hematologic grade 3 or 4 AEs occurred in 54.9% patients in the talazoparib-arm vs. 38.1% in the PCT-arm, but were reversible and not associated with a clinical sequelae. However, neutropenia any grade and grade 3-4 was more prevalent in the PCT-arm.<sup>2</sup>

Grade 3-4 non-hematologic AEs were less prevalent in the talazoparib group: 31.8% vs. 38.1%. Treatment with talazoparib was not associated with a cardio-vascular toxicity and resulted in a lower rate of hepatic toxicity.<sup>2</sup> Additionally, treatment with talazoparib, vs. PCT, resulted in lower rates of treatment-related:<sup>2</sup>

- All Grade hand-foot syndrome (1.4% vs 22.2%)
- All Grade pleural effusion (2.1% vs 8.7%)

Significant overall change from baseline favouring talazoparib was observed in global health status (GHS)/QoL (3.0 for talazoparib vs -5.4 for PCT; P<0.0001), multiple cancer-related and breast cancer-specific functional scales (physical, role, emotional, cognitive, social and body image functioning scales), and symptoms (fatigue, pain, insomnia, appetite loss, systemic therapy side effects, breast and arm symptoms) compared to PCT in previously treated gBRCAm HER2- LA/MBC.<sup>4</sup>

In addition, talazoparib significantly delayed time to definitive clinically meaningful deterioration in GHS/QoL (median 24.3 vs 6.3 months; HR=0.38 [95% CI: 0.26, 0.55]; P<0.0001), and multiple cancer-related and breast cancer-specific functions and symptoms.<sup>4</sup> This demonstrates that in addition to superior efficacy over PCT, and manageable safety, treatment with talazoparib offers an improved QoL of the patients.

There is currently no comprehensive data available on the effects of carboplatin in treatment of gBRCA1/2m HER2- LA/MBC.

## 4. Background

Globally, breast cancer (BC) is the most common cancer type in women (nearly one-quarter of all cancers) and the second most common type, after lung cancer, when both sexes are included.<sup>5</sup> Advanced breast cancer (ABC) represents approximately one-third of newly diagnosed BC.<sup>6</sup> The majority of patients with ABC are HER2- (either HR+/ HER2- or triple-negative).<sup>7</sup> A small proportion (< 5%) of unselected patients with metastatic BC (MBC) test positive for germline *BRCA* mutations (*gBRCAm*).<sup>8</sup> Patients who are positive for *gBRCAm* are more likely to be younger than those without the mutation.<sup>9,10</sup>

Treatment of ABC/MBC is palliative and is aimed at reducing symptom burden and prolongation of life with preservation of quality of life (QoL) of the patients.<sup>11</sup>

MBC patients confront a substantial burden of disease. Pain, fatigue, and anxiety are commonly reported by patients with MBC, although other symptoms vary by site of metastasis.<sup>12-14</sup>

Therefore, there is an unmet need for targeted treatments for *gBRCA1/2m* HER2- LA/MBC that do not have a negative impact on patient reported outcomes (PROs) for these younger patients.

Talazoparib is a PARP inhibitor indicated for treatment of patients with HER2- *gBRCA1/2m* LA/MBC. The number of patients with *gBRCA1/2m* HER2- LA/MBC that could potentially be eligible for treatment with talazoparib is 30- 50 patients in Denmark<sup>15</sup> and hence falls into the category of small and rare diseases as defined by the Medicines Council.

It has been argued by the Danish Regions that medicinal products for small and rare diseases have difficulties being recommended, as the available evidence is often scarce or uncertain.<sup>30</sup> Therefore Pfizer appeals to the Medicines Council to consider the unmet need for this rare BC patient subgroup during the clinical assessment.

## 5. Literature search

### *Databases and search strategy*

Systematic literature searches were performed in MEDLINE via PubMed and in CENTRAL via Cochrane Library on 25-Jun-2019 according to the search strategies provided in the protocol for assessment of talazoparib.<sup>15</sup> No language or date limits were applied. The complete search strategies are summarised in Appendix 1, Table A1 and Table A2, respectively. A total of 80 records were identified in MEDLINE and 67 in CENTRAL (Trials).

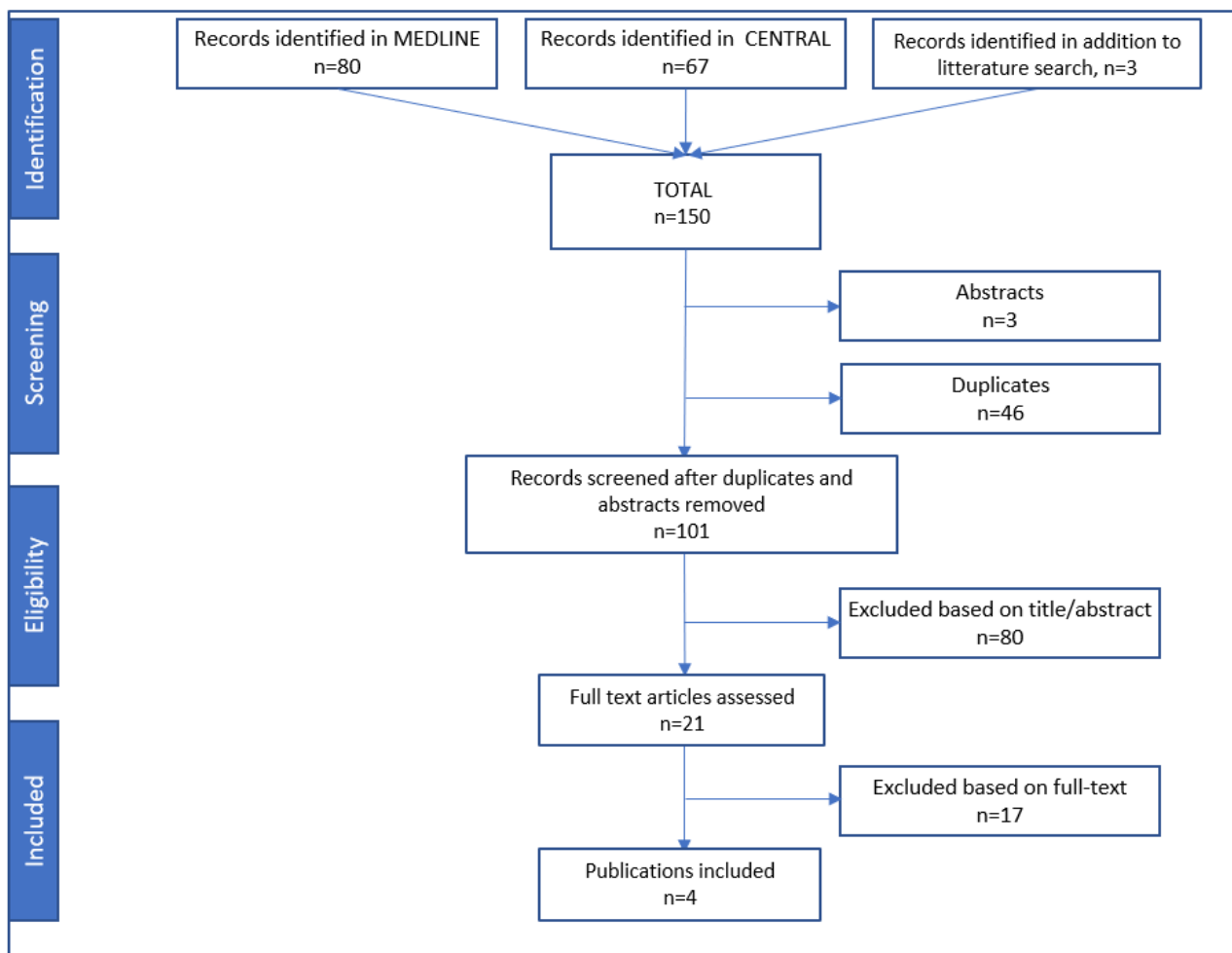
Three publications on talazoparib (EMBRACA trial) were not identified by the literature search criteria defined by the Medicines Council. One of them was published after the conduction of the literature search as an approved manuscript<sup>3</sup>, published online on November 9<sup>th</sup> 2019. All three additional records were included in the current assessment of talazoparib.

After removal of duplicates and abstracts, 100 records were left for screening. The records were screened and assessed by two researchers independently based on the PICO (patients, intervention, comparator,

outcomes) and inclusion and exclusion criteria as described in the protocol for talazoparib.<sup>15</sup> The inclusion and exclusion criteria are summarised in Appendix 1, Table A3.

Based on screening at the title and abstract level, 80 references were excluded. Full-text screening was performed for 20 publications, and 17 publications were excluded based on full-text read.

Any disagreements were resolved by discussion between the 2 researchers during the selection process.



**Figure 1:** PRISMA flow diagram

In addition, EPAR of talazoparib and SmPCs of talazoparib, capecitabine, eribulin, and vinorelbine were included in the assessment of safety of the patients.

#### *SmPCs and Public Assessment Reports*

- Talazoparib EPAR - Public assessment report<sup>11</sup>, available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talzenna>
- Talazoparib SmPC<sup>1</sup>, available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talzenna>
- Eribulin SmPC<sup>16</sup>, available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/halaven>
- SmPCs of capecitabine<sup>17</sup>, vinorelbine<sup>18</sup> and carboplatin<sup>19</sup>, available at: <http://produktresume.dk>

- List of nationally approved capecitabine, vinorelbine and carboplatin products is available at:<sup>20</sup>  
<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/godkendelse-af-medicin/lister-over-godkendte-og-afregistrerede-laegemidler/saadan-bruger-du-listen-over-godkendte-laegemidler/>

## 4.1 Relevant studies

**Table 3:** Relevant studies included in the assessment

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question <x>*
Litton JK, <i>et al.</i> Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline <i>BRCA</i> Mutation. <i>N Engl J Med.</i> 2018;379(8):753–63. <sup>2</sup>	EMBRACA trial	NCT01945775	October 2013 to April 2017	1, 2
Ettl J, <i>et al.</i> Quality of life with talazoparib versus physician’s choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline <i>BRCA1/2</i> mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. <i>An Oncol.</i> 2018;1939–47. <sup>4</sup>	EMBRACA trial	NCT01945775	October 2013 to April 2017	1, 2
Rugo HS, <i>et al.</i> Outcomes in Clinically Relevant Patient Subgroups from the EMBRACA Study: Talazoparib vs Physician’s Choice Standard-of-Care Chemotherapy. <i>JNCI Cancer Spectrum.</i> Accepted manuscript, published online: 09 November 2019. <sup>3</sup>	EMBRACA trial	NCT01945775	October 2013 to April 2017	1, 2
Tutt A, <i>et al.</i> Carboplatin in <i>BRCA1/2</i> -mutated and triple-negative breast cancer <i>BRCA</i> ness subgroups: the TNT Trial. <i>Nat Med.</i> 2018;24(5):628-37. <sup>21</sup>	Triple Negative Breast Cancer Trial (TNT)	NCT00532727	April 25th, 2008 to March 18 <sup>th</sup> , 2014	2

\*when multiple clinical questions are defined in the protocol

## 4.2 Main characteristics of included studies

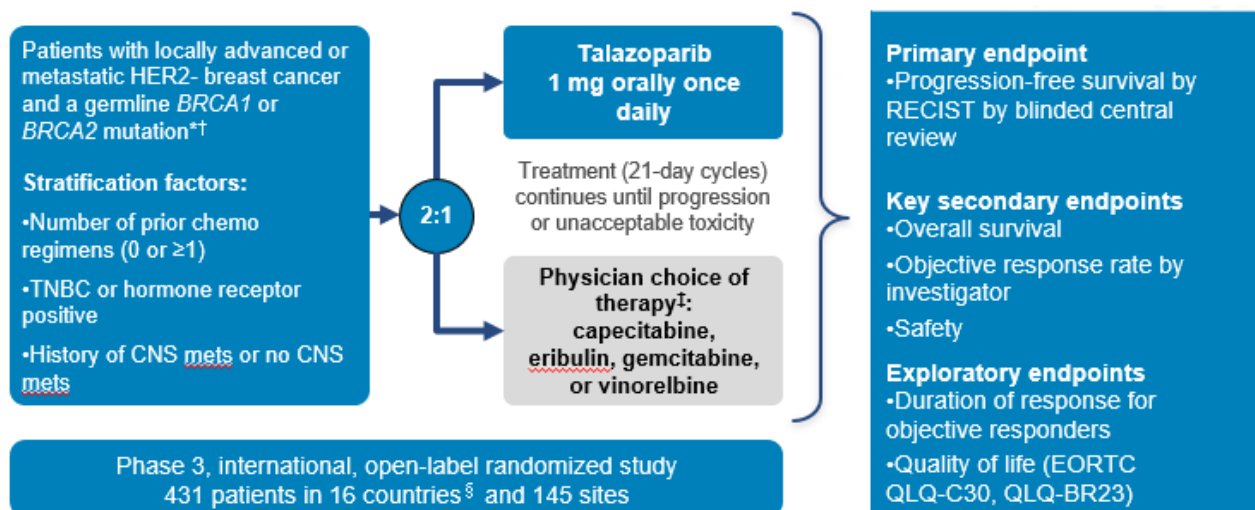
Following literature search and selection, two trials were identified and included in the analysis: EMBRACA and TNT trials.

### 4.2.1 Characteristics of EMBRACA trial

EMBRACA was a phase 3, international, open-label, randomized trial evaluating the effects of talazoparib monotherapy vs. physician's choice single-agent chemotherapy in patients with advanced or metastatic HER2-negative *gBRCA1/2m* breast cancer (Figure 2).<sup>2</sup>

Patients included in the trial had a deleterious or suspected deleterious germline *BRCA1/2* mutation. Patients had received previous treatment with a taxane, an anthracycline, or both, unless contraindicated, and no more than three previous cytotoxic regimens for advanced breast cancer. There was no limit to the number of hormone therapies received by the patients with HR-positive breast cancer.<sup>2</sup>

Patients were randomized 2:1 to receive either talazoparib (n=278) or PCT (n=144). The number of patients that received study drug in talazoparib and PCT arms were 286 and 126 respectively<sup>2</sup> (figure 3). Other patient characteristics are summarized in table 4.



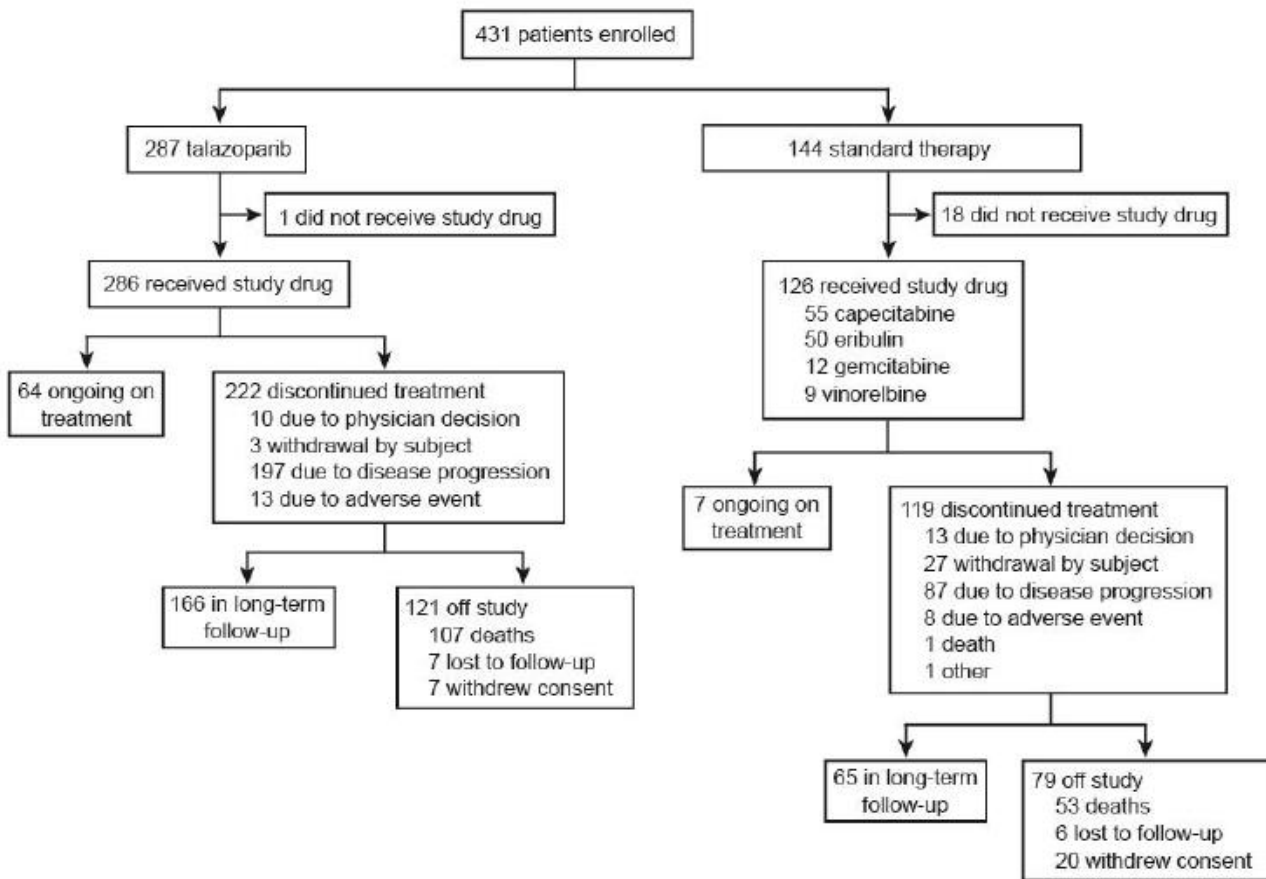
**Figure 2:** EMBRACA study design. Adapted by Pfizer based on ref. 2, suppl., fig. S1, used under license.

\*Additional inclusion criteria included ≤3 prior cytotoxic chemotherapy regimens for locally advanced or metastatic disease, prior treatment with a taxane and/or anthracycline unless medically contraindicated.

<sup>†</sup>Patients with HER2+ disease were excluded.

<sup>‡</sup>Physician's choice of therapy was determined prior to randomization.

<sup>§</sup>Geographic region: NA (United States); EU (Belgium, France, Germany, Ireland, Italy, Poland, Spain, United Kingdom, Russia, Ukraine, Israel); ROW (Brazil, Korea, Australia, Taiwan).



**Figure 3:** EMBRACA patient disposition. Ref 2, suppl. fig. S2, used under license.

**Table 4:** Main characteristics of the EMBRACA trial

Trial name	EMBRACA
NCT number	NCT01945775
Objective	The objective of the trial was to evaluate the efficacy and safety of talazoparib in comparison with physician’s choice single-agent therapy (PCT) in patients with locally advanced or metastatic HER2- breast cancer with <i>gBRCA1/2m</i> . <sup>2</sup>
Publications – title, author, journal, year	<p>Results of EMBRACA trial were presented in the following three publications.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 <i>BRCA</i> Mutation. <i>N Engl J Med</i>. 2018;379(8):753–63.</li> <li>• 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 <i>BRCA1/2</i> mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. <i>An Oncol</i>. 2018;1939–47.</li> <li>• Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Goncalves A, Lee K-H, Fehrenbacher L, et al. Outcomes in Clinically Relevant Patient Subgroups from the EMBRACA Study: Talazoparib vs Physician’s Choice Standard-of-Care Chemotherapy. <i>JNCI Cancer Spectrum</i>. Accepted manuscript, published online: 09 Nov. 2019.</li> </ul>

Study type and design	EMBRACA was a phase 3, open-label, multicenter trial, conducted in 16 countries and 145 sites. Patients were randomized (2:1) to receive either talazoparib or standard single-agent therapy of the physician's choice. Patients underwent central randomization with stratification according to the number of previous cytotoxic chemotherapy regimens for advanced disease ( $\geq 3$ ), hormone-receptor status (TNBC or HR-positive), and history of CNS metastases (yes or no). Patients in talazoparib group were given 1 mg talazoparib orally once daily in 3-week (21-day) continuous cycles until radiographic disease progression or unacceptable toxicity. Patients randomized to PCT received capecitabine (p.o.), eribulin (i.v.), vinorelbine (i.v.) or gemcitabine (i.v.) according to protocol or institutional guidelines in 21-day cycles. Crossover from the PCT-group to the talazoparib group was not permitted. <sup>2</sup> Status of the trial: active, not recruiting. <sup>22</sup>
Follow-up time	At the cut-off data on September 15, 2017 and median follow-up was 11,2 months. <sup>2</sup>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:<sup>22</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologically or cytologically confirmed carcinoma of the breast</li> <li>• Locally advanced breast cancer that is not amenable to curative radiation or surgical cure and/or metastatic disease appropriate for systemic single cytotoxic chemotherapy</li> <li>• Documentation of a deleterious, suspected deleterious, or pathogenic germline <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> mutation from Myriad Genetics or other laboratory approved by the Sponsor</li> <li>• No more than 3 prior chemotherapy-inclusive regimens for locally advanced and/or metastatic disease (no limit on prior hormonal therapies or targeted anticancer therapies such as mechanistic target of rapamycin (mTOR) or CDK4/6 inhibitors, immune-oncology agents, tyrosine kinase inhibitors, or monoclonal antibodies against CTL4 or VEGF)</li> <li>• Prior treatment with a taxane and/or anthracycline in the neoadjuvant, adjuvant, locally advanced, or metastatic setting unless medically contraindicated</li> <li>• Have measurable or non-measurable, evaluable disease by the revised response evaluation criteria in solid tumours (RECIST) v.1.1</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status <math>\leq 2</math></li> </ul> <p>Exclusion Criteria:<sup>22</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• First-line locally advanced and/or metastatic breast cancer with no prior adjuvant chemotherapy unless the Investigator determines that one of the 4 cytotoxic chemotherapy agents in the control arm would otherwise be offered to the subject</li> <li>• Prior treatment with a PARP inhibitor (not including iniparib)</li> <li>• Not a candidate for treatment with at least 1 of the treatments of protocol-specific physician's choice (ie, capecitabine, eribulin, gemcitabine, vinorelbine)</li> <li>• Subjects who had objective disease progression while receiving platinum chemotherapy administered for locally advanced or metastatic disease; subjects who received low-dose platinum therapy administered in combination with radiation therapy are not excluded</li> <li>• Subjects who have received platinum in the adjuvant or neoadjuvant setting are eligible; however, subjects may not have relapsed within 6 months of the last dose of prior platinum therapy</li> <li>• Cytotoxic chemotherapy within 14 days before randomization</li> <li>• Radiation or anti-hormonal therapy or other targeted anticancer therapy within 14 days before randomization</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2 positive breast cancer</li> <li>• Active inflammatory breast cancer</li> <li>• CNS metastases <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Exception: Adequately treated brain metastases documented by baseline CT or MRI scan that has not progressed since previous scans and that does not require corticosteroids (except prednisone <math>\leq</math> 5 mg/day or equivalent) for management of CNS symptoms. A repeat CT or MRI following the identification of CNS metastases (obtained at least 2 weeks after definitive therapy) must document adequately treated brain metastases.</li> <li>○ Subjects with leptomeningeal carcinomatosis are not permitted</li> </ul> </li> <li>• Prior malignancy except for any of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Prior <i>BRCA</i>-associated cancer as long as there is no current evidence of the cancer</li> <li>○ Carcinoma in situ or non-melanoma skin cancer</li> <li>○ A cancer diagnosed and definitively treated <math>\geq</math> 5 years before randomization with no subsequent evidence of recurrence</li> </ul> </li> <li>• Known to be human immunodeficiency virus positive</li> <li>• Known active hepatitis C virus, or known active hepatitis B virus</li> <li>• Known hypersensitivity to any of the components of talazoparib</li> </ul>																																																																					
Intervention	287 patients were assigned to receive 1 mg talazoparib orally once daily in 3-week (21-day) continuous cycles until radiographic disease progression or unacceptable toxicity. Dose reduction were permitted based on toxicity and at the discretion of the investigator. Dose levels were as following: 1 mg/day, 0,75 mg/day, 0,50 mg/day, 0,25 mg/day. <sup>2</sup>																																																																					
Baseline characteristics	<p>Baseline patient characteristics (ITT population)*</p> <table border="1" data-bbox="485 1155 1434 1986"> <thead> <tr> <th>Characteristic</th> <th>Talazoparib group (n=287)</th> <th>Standard-therapy group (n=144)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age - median yr (range)</td> <td>45 (27,0-84,0)</td> <td>50 (24,0-88,0)</td> </tr> <tr> <td>Age &lt;50 yr – no. (%)</td> <td>182 (63,4)</td> <td>67 (46,5)</td> </tr> <tr> <td>Female gender - %</td> <td>98,6</td> <td>97,9</td> </tr> <tr> <td>ECOG performance status - %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  PS 0</td> <td>53,3</td> <td>58,3</td> </tr> <tr> <td>  PS 1</td> <td>44,3</td> <td>39,6</td> </tr> <tr> <td>  PS 2</td> <td>2,1</td> <td>1,4</td> </tr> <tr> <td>BC stage – no. (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Locally advanced</td> <td>15 (5,2)</td> <td>9 (6,2)</td> </tr> <tr> <td>  Metastatic</td> <td>271 (94,4)</td> <td>135 (93,8)</td> </tr> <tr> <td>Investigator measurable disease – no. (%)</td> <td>219 (76,3)</td> <td>114 (79,2)</td> </tr> <tr> <td>History of CNS metastases – no. (%)</td> <td>43 (15,0)</td> <td>20 (13,9)</td> </tr> <tr> <td>Visceral disease – no. (%)</td> <td>200 (69,7)</td> <td>103 (71,5)</td> </tr> <tr> <td>Hormone-receptor status – no. (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  TNBC</td> <td>130 (45,3)</td> <td>60 (41,7)</td> </tr> <tr> <td>  HR-positive</td> <td>157 (54,7)</td> <td>84 (58,3)</td> </tr> <tr> <td><i>BRCA</i> status – no. (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  <i>BRCA</i>1-positive</td> <td>133 (46,3)</td> <td>63 (43,8)</td> </tr> <tr> <td>  <i>BRCA</i>2-positive</td> <td>154 (53,7)</td> <td>81 (56,2)</td> </tr> <tr> <td>DFI &lt; 12 mo. (from diagnosis to ABC) – no. (%)</td> <td>108 (37,6)</td> <td>42 (29,2)</td> </tr> <tr> <td>Previous (neo)adjuv. therapy – no. (%)</td> <td>238 (82,9)</td> <td>121 (84,9)</td> </tr> <tr> <td>Previous hormone therapies for HR-pos. BC</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Characteristic	Talazoparib group (n=287)	Standard-therapy group (n=144)	Age - median yr (range)	45 (27,0-84,0)	50 (24,0-88,0)	Age <50 yr – no. (%)	182 (63,4)	67 (46,5)	Female gender - %	98,6	97,9	ECOG performance status - %			PS 0	53,3	58,3	PS 1	44,3	39,6	PS 2	2,1	1,4	BC stage – no. (%)			Locally advanced	15 (5,2)	9 (6,2)	Metastatic	271 (94,4)	135 (93,8)	Investigator measurable disease – no. (%)	219 (76,3)	114 (79,2)	History of CNS metastases – no. (%)	43 (15,0)	20 (13,9)	Visceral disease – no. (%)	200 (69,7)	103 (71,5)	Hormone-receptor status – no. (%)			TNBC	130 (45,3)	60 (41,7)	HR-positive	157 (54,7)	84 (58,3)	<i>BRCA</i> status – no. (%)			<i>BRCA</i> 1-positive	133 (46,3)	63 (43,8)	<i>BRCA</i> 2-positive	154 (53,7)	81 (56,2)	DFI < 12 mo. (from diagnosis to ABC) – no. (%)	108 (37,6)	42 (29,2)	Previous (neo)adjuv. therapy – no. (%)	238 (82,9)	121 (84,9)	Previous hormone therapies for HR-pos. BC		
Characteristic	Talazoparib group (n=287)	Standard-therapy group (n=144)																																																																				
Age - median yr (range)	45 (27,0-84,0)	50 (24,0-88,0)																																																																				
Age <50 yr – no. (%)	182 (63,4)	67 (46,5)																																																																				
Female gender - %	98,6	97,9																																																																				
ECOG performance status - %																																																																						
PS 0	53,3	58,3																																																																				
PS 1	44,3	39,6																																																																				
PS 2	2,1	1,4																																																																				
BC stage – no. (%)																																																																						
Locally advanced	15 (5,2)	9 (6,2)																																																																				
Metastatic	271 (94,4)	135 (93,8)																																																																				
Investigator measurable disease – no. (%)	219 (76,3)	114 (79,2)																																																																				
History of CNS metastases – no. (%)	43 (15,0)	20 (13,9)																																																																				
Visceral disease – no. (%)	200 (69,7)	103 (71,5)																																																																				
Hormone-receptor status – no. (%)																																																																						
TNBC	130 (45,3)	60 (41,7)																																																																				
HR-positive	157 (54,7)	84 (58,3)																																																																				
<i>BRCA</i> status – no. (%)																																																																						
<i>BRCA</i> 1-positive	133 (46,3)	63 (43,8)																																																																				
<i>BRCA</i> 2-positive	154 (53,7)	81 (56,2)																																																																				
DFI < 12 mo. (from diagnosis to ABC) – no. (%)	108 (37,6)	42 (29,2)																																																																				
Previous (neo)adjuv. therapy – no. (%)	238 (82,9)	121 (84,9)																																																																				
Previous hormone therapies for HR-pos. BC																																																																						

	<table border="1"> <tr> <td>Patients previously treated – no. (%)</td> <td>157 (54,7%)</td> <td>84 (58,3)</td> </tr> <tr> <td>Median no. of therapies – no. (range)</td> <td>2 (0-6)</td> <td>2 (0-6)</td> </tr> <tr> <td>Previous platinum therapy – no. (%)†</td> <td>46 (16,0)</td> <td>30 (20,8)</td> </tr> <tr> <td>Previous cytotoxic regimens – no. (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>111 (38,7)</td> <td>54 (37,5)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>107 (37,3)</td> <td>54 (37,5)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>57 (19,9)</td> <td>28 (19,4)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>12 (4,2)</td> <td>8 (5,6)</td> </tr> </table>	Patients previously treated – no. (%)	157 (54,7%)	84 (58,3)	Median no. of therapies – no. (range)	2 (0-6)	2 (0-6)	Previous platinum therapy – no. (%)†	46 (16,0)	30 (20,8)	Previous cytotoxic regimens – no. (%)			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)
Patients previously treated – no. (%)	157 (54,7%)	84 (58,3)																							
Median no. of therapies – no. (range)	2 (0-6)	2 (0-6)																							
Previous platinum therapy – no. (%)†	46 (16,0)	30 (20,8)																							
Previous cytotoxic regimens – no. (%)																									
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)																							
	<p>*Table adapted by Pfizer based on ref. 2 table 1.</p> <p>†Included patients that received platinum therapies in (neo)adjuvant setting, or for advanced / metastatic disease if TFI was more than 6 months. The proportion of patients that received prior platinum in the advanced setting was 6% in the talazoparib-group and 8% in the PCT-group.<sup>11</sup></p>																								
Primary and secondary endpoints	The primary end-point was radiologic progression-free survival, assessed by blinded independent central review, according to RECIST v1.1. Secondary end points were overall survival, investigator-assessed objective response rate, the clinical benefit rate at 24 weeks and safety, graded by CTCAE v4.03. Exploratory end points were duration of response for objective responders, and quality of life, assessed by EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23 questionnaires. <sup>2</sup>																								
Method of analysis	Efficacy analyses were performed in the intent-to-treat population. To maintain the two-sided type I error rate of 5%, the analyses for PFS and OS were protected under a multiplicity-adjusted schema with the use of a gate-keeping method. It was determined that 288 events of disease progression or death would give a 90% power (at two-sided alpha level at 5%) to show a significant PFS between the two groups with a targeted HR for disease progression or death of 0.67. PFS was analysed with the use of a stratified log-rank test and summarized with the use of Kaplan-Meier methods. Stratified hazard ratios were estimated with two-sided 95% confidence intervals using a stratified Cox proportional-hazards model, with randomization factors. Prespecified PRO analyses included overall mean change from baseline, estimated with the use of longitudinal mixed-effects model, and time to clinically meaningful deterioration, analysed with the use of a stratified log-rank test and summarized with the Kaplan-Meier methods. An interim analysis of OS was conducted at a 0.0001 significance level on the ITT population at the time of the primary analysis of PFS. The median OS was estimated for each treatment group using the Kaplan-Meier method and the 95% CIs was calculated using the Brookmeyer-Crowley method. The HR and the 95% CI was estimated using a stratified Cox regression model. <sup>2</sup>																								
Subgroup analyses	<p>The primary end point PFS was assessed according to pre-specified subgroups. Patients were stratified based on the following:<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>BRCA</i> mutation type (<i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i>), according to central testing</li> <li>• HR-status (HR-positive or TNBC) according to most recent biopsy</li> <li>• History of CNS metastases (yes or no)</li> <li>• Visceral disease (yes or no) assessed by investigator</li> <li>• Previous platinum treatment (yes or no)</li> <li>• Previous cytotoxic chemotherapy regimens for advanced BC (0, 1 or ≥2)</li> </ul> <p>Similarly, the secondary end point ORR was performed based on investigator assessment in ITT population with measurable disease in the same stratification manner as for the primary analysis PFS.<sup>2</sup></p>																								

## 4.2.2 Characteristics of TNT trial

TNT was an open-label, randomized, controlled, phase-3 trial, assessing efficacy of carboplatin and docetaxel in subjects with unselected advanced TNBC, with pre-planned biomarker subgroup analyses (table 5). The trial was conducted in 74 hospitals throughout the United Kingdom.<sup>21</sup>

Patients were randomized 1:1 to either carboplatin (n=188) or docetaxel (n=188), while the number of patients that received allocated treatment was 184 and 182 respectively<sup>21</sup> (ref. 21, fig. 1).

**Table 5:** Main study characteristics of the TNT trial

Trial name	TNT trial
NCT number	NCT00532727
Objective	The objective of the trial was to compare the effects of docetaxel with carboplatin in advanced unselected TNBC. Subjects with TNBC, defined as ER-, HER2- and PgR- or unknown, with <i>BRCA</i> ness phenotype were the primary interest in the trial. However, subjects with unselected TNBC, and those with any ER, PgR and HER2 status known to have a <i>gBRCA1/2m</i> , were recruited to allow interaction testing of biomarker-positive and biomarker negative populations in relation to response to study drugs. <sup>21</sup>
Publications – title, author, journal, year	Tutt A, et al. Carboplatin in <i>BRCA1/2</i> -mutated and triple-negative breast cancer <i>BRCA</i> ness subgroups: the TNT Trial. Nat Med. 2018;24(5):628-37.
Study type and design	TNT was an open-label, randomized, controlled, phase-3 trial with preplanned biomarker subgroup analyses, conducted in 74 hospitals throughout the United Kingdom. Patients were randomized 1:1 to either carboplatin or docetaxel, utilizing a computerized minimization algorithm with a random element. Balancing factors were centre, previous adjuvant taxane chemotherapy, presence of liver or lung metastases, ECOG PS (0/1 vs. 2) and recurrent locally advanced vs. metastatic carcinoma. Crossover was allowed upon progression, or where allocated treatment was discontinued due to toxicity (preprogression crossover). <sup>21</sup>
Follow-up time	<i>Not specified.</i>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:<sup>23</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologically confirmed ER-, PgR-, primary breast cancer</li> <li>• Histologically confirmed HER2- primary breast cancer</li> <li>• Measurable confirmed metastatic or recurrent locally advanced disease unsuitable for local therapy but suitable for taxane chemotherapy</li> <li>• Patients with stable, treated brain metastases will be eligible providing informed consent can be given and that other sites of measurable disease are present</li> <li>• Patients with bone metastases currently receiving bisphosphonates for palliation will be eligible providing informed consent can be given and that other sites of measurable disease are present</li> <li>• ECOG Performance Status 0, 1, or 2</li> <li>• Adequate haematology, biochemical indices (FBC, U &amp; Es)</li> <li>• LFTs = Normal bilirubin, AST and/or ALT = 3 x ULN if Alk Phos &gt;5 x ULN (or an isolated elevation AST/ALT of ≤5 x ULN)</li> <li>• Adequate renal function - Creatinine clearance of &gt;25mls per minute</li> <li>• Written informed consent, able to comply with treatment and follow up</li> </ul>

	<p>Exclusion Criteria:<sup>23</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Original primary tumour or subsequent relapse known to be positive for any of ER, PgR, or HER2 receptors</li> <li>• Patients unfit for chemotherapy or those with neuropathy &gt;grade 1 (sensory or motor)</li> <li>• Known allergy to platinum compounds or to mannitol</li> <li>• Known sensitivity to taxanes</li> <li>• Patients with inoperable locally advanced disease suitable for local radiotherapy or an anthracycline containing regimen</li> <li>• Previous chemotherapy for metastatic disease other than an anthracycline as in inclusion criteria above</li> <li>• Previous exposure to a taxane in adjuvant chemotherapy within 12 months of trial entry</li> <li>• Previous treatment with a taxane for recurrent locally advanced disease</li> <li>• Previous treatment with a platinum chemotherapy drug</li> <li>• LFTs = Abnormal bilirubin (&gt; ULN), AST and/or ALT &gt;3 X ULN and Alk Phos &gt;5 x ULN (or an isolated elevation AST/ALT of &gt;5 x ULN)</li> <li>• Patients with a life expectancy of less than 3 months</li> <li>• Previous malignancies other than adequately treated in situ carcinoma of the uterine cervix or basal or squamous cell carcinoma of the skin, unless there has been a disease free interval of at least 10 years</li> <li>• Previous or synchronous second breast cancer (unless also confirmed ER-, PgR- and HER2-)</li> <li>• Patients with bone limited disease</li> <li>• Other serious uncontrolled medical conditions or concurrent medical illness likely to compromise life expectancy and/or the completion of trial therapy</li> <li>• Pregnant, lactating or potentially childbearing women not using adequate contraception</li> </ul>																																																
Intervention	<p>Patients were randomized in a 1:1 ratio to either six cycles of carboplatin AUC 6, day 1 of 3-weekly cycle (n=188); or to six cycles of 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxel, day 1 of 3-weekly schedule (n=188). Further two cycles of therapy could be given to subjects responding and tolerating the treatment (subject to local policy).<sup>21</sup></p>																																																
Baseline characteristics	<p>Baseline patient characteristics (ITT population).</p> <table border="1" data-bbox="485 1397 1434 1986"> <thead> <tr> <th data-bbox="485 1397 1003 1496">Characteristic</th> <th data-bbox="1003 1397 1214 1496">Carboplatin group (n=188)</th> <th data-bbox="1214 1397 1434 1496">Docetaxel group (n=188)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="485 1496 1003 1697">Patient status as per local assessment, n (%)</td> <td data-bbox="1003 1496 1214 1697"></td> <td data-bbox="1214 1496 1434 1697"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1532 1003 1563">TN, no known mutation*</td> <td data-bbox="1003 1532 1214 1563">167 (88.8%)</td> <td data-bbox="1214 1532 1434 1563">171 (91.0%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1563 1003 1594">Known <i>BRCA1</i></td> <td data-bbox="1003 1563 1214 1594">4 (2.1%)</td> <td data-bbox="1214 1563 1434 1594">1 (0.5%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1594 1003 1626">Known <i>BRCA2</i></td> <td data-bbox="1003 1594 1214 1626">6 (3.2%)</td> <td data-bbox="1214 1594 1434 1626">2 (1.1%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1626 1003 1657">TN &amp; known <i>BRCA1/2</i></td> <td data-bbox="1003 1626 1214 1657">7 (3.7%)</td> <td data-bbox="1214 1626 1434 1657">9 (4.8%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1657 1003 1688">Not TN and no known mutation*</td> <td data-bbox="1003 1657 1214 1688">4 (2.1%)</td> <td data-bbox="1214 1657 1434 1688">5 (2.7%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1688 1003 1720">Age in years, median (IQR)</td> <td data-bbox="1003 1688 1214 1720">55.7 (47.6-62.9)</td> <td data-bbox="1214 1688 1434 1720">54.9 (47.9-63.5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1720 1003 1751">Ethnicity, n (%)</td> <td data-bbox="1003 1720 1214 1751"></td> <td data-bbox="1214 1720 1434 1751"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1751 1003 1783">White</td> <td data-bbox="1003 1751 1214 1783">159 (84.6%)</td> <td data-bbox="1214 1751 1434 1783">169 (89.9%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1783 1003 1814">Asian/Asian British/Other Asian</td> <td data-bbox="1003 1783 1214 1814">8 (4.3%)</td> <td data-bbox="1214 1783 1434 1814">3 (1.6%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1814 1003 1845">Black/Black British/Other Black</td> <td data-bbox="1003 1814 1214 1845">13 (6.9%)</td> <td data-bbox="1214 1814 1434 1845">10 (5.3%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1845 1003 1877">Mixed</td> <td data-bbox="1003 1845 1214 1877">0 (0.0%)</td> <td data-bbox="1214 1845 1434 1877">1 (0.5%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1877 1003 1908">Not stated/Missing</td> <td data-bbox="1003 1877 1214 1908">8 (4.3%)</td> <td data-bbox="1214 1877 1434 1908">5 (2.7%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1908 1003 1939">Stage, n (%)</td> <td data-bbox="1003 1908 1214 1939"></td> <td data-bbox="1214 1908 1434 1939"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1939 1003 1971">Locally advanced</td> <td data-bbox="1003 1939 1214 1971">17 (9.0%)</td> <td data-bbox="1214 1939 1434 1971">20 (10.6%)</td> </tr> </tbody> </table>	Characteristic	Carboplatin group (n=188)	Docetaxel group (n=188)	Patient status as per local assessment, n (%)			TN, no known mutation*	167 (88.8%)	171 (91.0%)	Known <i>BRCA1</i>	4 (2.1%)	1 (0.5%)	Known <i>BRCA2</i>	6 (3.2%)	2 (1.1%)	TN & known <i>BRCA1/2</i>	7 (3.7%)	9 (4.8%)	Not TN and no known mutation*	4 (2.1%)	5 (2.7%)	Age in years, median (IQR)	55.7 (47.6-62.9)	54.9 (47.9-63.5)	Ethnicity, n (%)			White	159 (84.6%)	169 (89.9%)	Asian/Asian British/Other Asian	8 (4.3%)	3 (1.6%)	Black/Black British/Other Black	13 (6.9%)	10 (5.3%)	Mixed	0 (0.0%)	1 (0.5%)	Not stated/Missing	8 (4.3%)	5 (2.7%)	Stage, n (%)			Locally advanced	17 (9.0%)	20 (10.6%)
Characteristic	Carboplatin group (n=188)	Docetaxel group (n=188)																																															
Patient status as per local assessment, n (%)																																																	
TN, no known mutation*	167 (88.8%)	171 (91.0%)																																															
Known <i>BRCA1</i>	4 (2.1%)	1 (0.5%)																																															
Known <i>BRCA2</i>	6 (3.2%)	2 (1.1%)																																															
TN & known <i>BRCA1/2</i>	7 (3.7%)	9 (4.8%)																																															
Not TN and no known mutation*	4 (2.1%)	5 (2.7%)																																															
Age in years, median (IQR)	55.7 (47.6-62.9)	54.9 (47.9-63.5)																																															
Ethnicity, n (%)																																																	
White	159 (84.6%)	169 (89.9%)																																															
Asian/Asian British/Other Asian	8 (4.3%)	3 (1.6%)																																															
Black/Black British/Other Black	13 (6.9%)	10 (5.3%)																																															
Mixed	0 (0.0%)	1 (0.5%)																																															
Not stated/Missing	8 (4.3%)	5 (2.7%)																																															
Stage, n (%)																																																	
Locally advanced	17 (9.0%)	20 (10.6%)																																															

Metastatic	171 (91.0%)	168 (89.4%)
ECOG performance status, n (%)		
0 or 1	174 (92.6%)	176 (93.6%)
2	14 (7.4%)	12 (6.4%)
Adjuvant taxane chemotherapy, n (%)		
Yes	65 (34.6%)	61 (32.4%)
No	123 (65.4%)	127 (67.6%)
Liver or parenchymal lung metastases, n(%)		
Yes	98 (52.1%)	100 (53.2%)
No	90 (47.9%)	88 (46.8%)
Time since diagnosis to initial relapse, yrs(%)		
0-1	30 (16.0%)	38 (20.2%)
1-3	100 (53.2%)	89 (47.3%)
3-5	41 (21.8%)	33 (17.6%)
>5	16 (8.5%)	25 (13.3%)
Unknown	1 (0.5%)	3 (1.6%)
Visceral disease present at baseline, n (%)		
Yes	136 (72.3%)	136 (72.3%)
No	52 (27.7%)	52 (27.7%)
Germline <i>BRCA</i> mutation status – local/central review**, n (%)		
No mutation	128 (68.1%)	145 (77.1%)
<i>BRCA1</i> mutation	16 (8.5%)	15 (8.0%)
<i>BRCA2</i> mutation	9 (4.8%)	3 (1.6%)
Unknown	35 (18.6%)	25 (13.3%)
Tumour <i>BRCA</i> mutation status, n (%)		
No mutation	90 (47.9%)	90 (47.9%)
<i>BRCA1</i> mutation	16 (8.5%)	11 (5.9%)
<i>BRCA2</i> mutation	1 (0.5%)	3 (1.6%)
<i>BRCA1</i> & <i>BRCA2</i> mutation	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Unknown	80 (42.6%)	84 (44.7%)
<i>BRCA1</i> Methylation, n (%)		
Methylated	14 (7.4%)	19 (10.1%)
Non-methylated	93 (49.5%)	86 (45.7%)
Unknown	81 (43.1%)	83 (44.1%)
<i>BRCA1</i> mRNA-low, n (%)		
mRNA-low	14 (7.4%)	17 (9.0%)
Non-mRNA-low	82 (43.6%)	78 (41.5%)
Unknown	92 (48.9%)	93 (49.5%)
Prosigna PAM50, n (%)		
Basal-like	83 (44.1%)	87 (46.3%)
HER2 Enriched	9 (4.8%)	13 (6.9%)
Luminal A	8 (4.3%)	5 (2.7%)
Luminal B	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Tested but not triple negative	5 (2.7%)	4 (2.1%)
Unknown	82 (43.6%)	79 (42.0%)
Core basal (IHC), n (%)		
Basal	67 (35.6%)	65 (34.6%)
5NP	26 (13.8%)	31 (16.5%)
Tested but not triple negative	11 (5.9%)	6 (3.2%)
Unknown	84 (44.7%)	86 (45.7%)
Definitive surgery for primary disease, n (%)		
Yes	166 (88.3%)	163 (86.7%)
WLE	84 (44.7%)	87 (46.3%)

Mastectomy*	81 (43.1%)	76 (40.4%)
Missing	1 (0.5%)	0 (0.0%)
No	18 (9.6%)	22 (11.7%)
Loc. adv. inoperable at diagnosis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Metastatic at diagnosis	17 (9.0%)	20 (10.6%)
Other	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Unknown	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Missing	4 (2.1%)	3 (1.6%)
Axillary surgery performed, n (%)		
Yes	166 (88.3%)	158 (84.0%)
Level 2/3 dissection	98 (52.1%)	82 (43.6%)
Level 1/sampling	15 (8.0%)	31 (16.5%)
SLNB	34 (18.1%)	29 (15.4%)
Level 2/3 dissection & Level 1/sampling	4 (2.1%)	5 (2.7%)
Level 2/3 dissection and SLNB	6 (3.2%)	2 (1.1%)
Level 1/sampling and SLNB	6 (3.2%)	8 (4.3%)
Missing	3 (1.6%)	1 (0.5%)
No	20 (10.6%)	24 (12.8%)
Missing	2 (1.1%)	6 (3.2%)
Number of lymph nodes involved, n (%)		
0	75 (39.9%)	71 (37.8%)
1-3N+	53 (28.2%)	51 (27.1%)
≥4N+	39 (20.7%)	42 (22.3%)
Unknown	21 (11.2%)	24 (12.8%)
Side of tumour, n (%)		
Left	108 (57.4%)	111 (59.0%)
Right	78 (41.5%)	74 (39.4%)
Missing	2 (1.1%)	3 (1.6%)
Vascular invasion, n (%)		
Yes	80 (42.6%)	69 (36.7%)
No	76 (40.4%)	83 (44.1%)
Not reported	28 (14.9%)	30 (16.0%)
Missing	4 (2.1%)	6 (3.2%)
Tumour grade, n (%)		
G1	0 (0.0%)	2 (1.1%)
G2	28 (14.9%)	29 (15.4%)
G3	151 (80.3%)	150 (79.8%)
Not known	6 (3.2%)	4 (2.1%)
Missing	3 (1.6%)	3 (1.6%)
Multifocal disease, n (%)		
Yes	34 (18.1%)	22 (11.7%)
No	146 (77.7%)	155 (82.4%)
Missing	8 (4.3%)	11 (5.9%)
Pathological invasive tumour size (cm), n (%)		
<2	42 (22.3%)	40 (21.3%)
2-5	100 (53.2%)	108 (57.4%)
>5	26 (13.8%)	17 (9.0%)
Missing	20 (10.6%)	23 (12.2%)
Histological type, n (%)		
Ductal/NST	167 (88.8%)	170 (90.4%)
Lobular	4 (2.1%)	5 (2.7%)
Mixed ductal and lobular	3 (1.6%)	4 (2.1%)
Metaplastic	5 (2.7%)	4 (2.1%)
Mixed ductal/NST and special type	1 (0.5%)	0 (0.0%)

	Special type	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	Missing/unknown	7 (3.7%)	5 (2.7%)
	Adjuvant chemotherapy, n (%)		
	Yes	147 (78.2%)	136 (72.3%)
	FEC	57 (30.3%)	46 (24.5%)
	FEC-T	37 (19.7%)	38 (20.2%)
	E-CMF	20 (10.6%)	15 (8.0%)
	AC/EC	9 (4.8%)	8 (4.3%)
	AC-P/EC-P	7 (3.7%)	8 (4.3%)
	AC-T/EC-T	3 (1.6%)	6 (3.2%)
	E-X	2 (1.1%)	2 (1.1%)
	PG-EC	2 (1.1%)	0 (0.0%)
	EC-PG	1 (0.5%)	1 (0.5%)
	P-EC	0 (0.0%)	1 (0.5%)
	Other	9 (4.8%)	11 (5.9%)
	No	41 (21.8%)	50 (26.6%)
	Missing	0 (0.0%)	2 (1.1%)
	Anthracycline chemotherapy for metastatic/locally advanced disease, n (%)		
	Yes	16 (8.5%)	20 (10.6%)
	No	172 (91.5%)	166 (88.3%)
	Missing	0 (0.0%)	2 (1.1%)
	Table adapted by Pfizer based on ref. 21 suppl., table S2.		
	*Patients who were tested and no mutation was identified as well as those who were never tested. Information about testing was only collected if a mutation had been identified prior to trial entry.		
	**No discordant results were identified between the local and central assessment of <i>BRCA</i> status. 29 patients had a known <i>BRCA</i> mutation at trial entry; central testing identified an additional 14 patients with germline <i>BRCA</i> mutations.		
Primary and secondary endpoints	Primary endpoint was ORR (complete or partial), assessed by an independent Response Evaluation Committee using RECIST v1.1. Secondary endpoints were PFS, OS, response to crossover treatment (assessed as per ORR), tolerability and safety, graded according to CTCAE v3.0. <sup>21</sup>		
Method of analysis	Efficacy endpoints were analysed according to the ITT population (n=376) and according to the pre-planned biomarker subgroups. Response rates were compared using two-sided Fisher's exact tests and logistic regression. Survival endpoints were analysed using restricted mean survival methodology and displayed with the use of Kaplan-Meier plots. A sample size of 370 patients was required for 90% power and type I error $\alpha=0.05$ (two-sided). <sup>21</sup>		
Subgroup analyses	Pre-planned biomarker analyses included germline <i>BRCA1/2</i> mutation, tumour <i>BRCA1/2</i> mutation, <i>BRCA1</i> methylation, <i>BRCA1</i> mRNA-low, basal like PAM50, core basal IHC, dichotomized HRD and HR deficiency statuses. <sup>21</sup> For g <i>BRCA1/2m</i> testing, genomic DNA was analysed using Sanger sequencing together with multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) or via next-generation sequencing using Illumina TruSight Cancer Panel v1. <sup>21</sup>		

## 5 Clinical question 1: Effects of talazoparib in ER+/HER2- gBRCA1/2m LA/MBC

This section focuses on clinical value offered by talazoparib to the patients with locally advanced or metastatic ER+/HER2- breast cancer with *BRCA1/2*-mutated genes, compared to chemotherapy regimens capecitabine, eribulin or vinorelbine.

### 5.1 Presentation of relevant studies

The EMBRACA trial with a head-to-head comparison of talazoparib vs. physician's choice single-agent chemotherapy (capecitabine, eribulin, vinorelbine, gemcitabine) has been identified as a relevant trial with regards to answering clinical question 1.<sup>15</sup> Furthermore, talazoparib EPAR, and SmPCs of talazoparib, capecitabine, eribulin and vinorelbine are consulted as well.

### 5.2 Feasibility of the assessment

The EMBRACA clinical trial evaluated efficacy of talazoparib in comparison with physician's choice of single-agent chemotherapy in patients with gBRCA1/2m HER2-negative LA/MBC.<sup>1,2</sup>

The proportion of patients with ECOG PS0 was higher in the PCT-group (n=84, 58.3%), compared to the talazoparib-group (n=153, 53.3%). The proportion of patients with ECOG PS  $\geq 1$ , on the other hand, was higher in the talazoparib-group (n=133, 46.3%) vs. (n=59, 41.0%).<sup>11</sup>

The proportion of patients with progression to advanced disease  $\leq 12$  months was higher in the talazoparib-group (n=108, 37.6%), compared to the PCT-group (n=42, 29.2%). This indicates somehow more aggressive characteristics in the talazoparib-group.<sup>11</sup>

Both patients with HR-positive breast cancer (n=241, 56%) and TNBC (n=190, 44%) were included in the trial.<sup>1,2</sup> The majority of the patients in the HR-positive subgroup had ER-positive status: 149 patients (51.9%) in the talazoparib-group, and 79 patients (54.9%) in the PCT group.<sup>11</sup>

In the ITT population 144 patients were assigned to receive the following standard-therapy regimens: capecitabine (44%), eribulin (40%), vinorelbine (7%) and gemcitabine (10%).<sup>2</sup> According to the protocol from the Medicines Council, the current standard treatments in Denmark for patients with ER+ gBRCA1/2m LA/MBC are capecitabine, eribulin or vinorelbine, but not gemcitabine.<sup>15</sup> However, according to DBCG's treatment guidelines, gemcitabine can also be used as a treatment option in Denmark.<sup>24</sup>

Results of the primary, secondary and exploratory end points were not stratified with regards to the choice of standard therapy, except for median DoT (in months) and ORR in ITT population with measurable disease.<sup>2</sup> Therefore, it is not possible to separate the effect of gemcitabine from the effect of the other standard-therapy regimens in the comparator-arm. However, as only 10% (12/126) of the patients received standard-therapy gemcitabine,<sup>2</sup> it is considered that gemcitabine has a limited impact on the overall outcomes observed in the control arm.



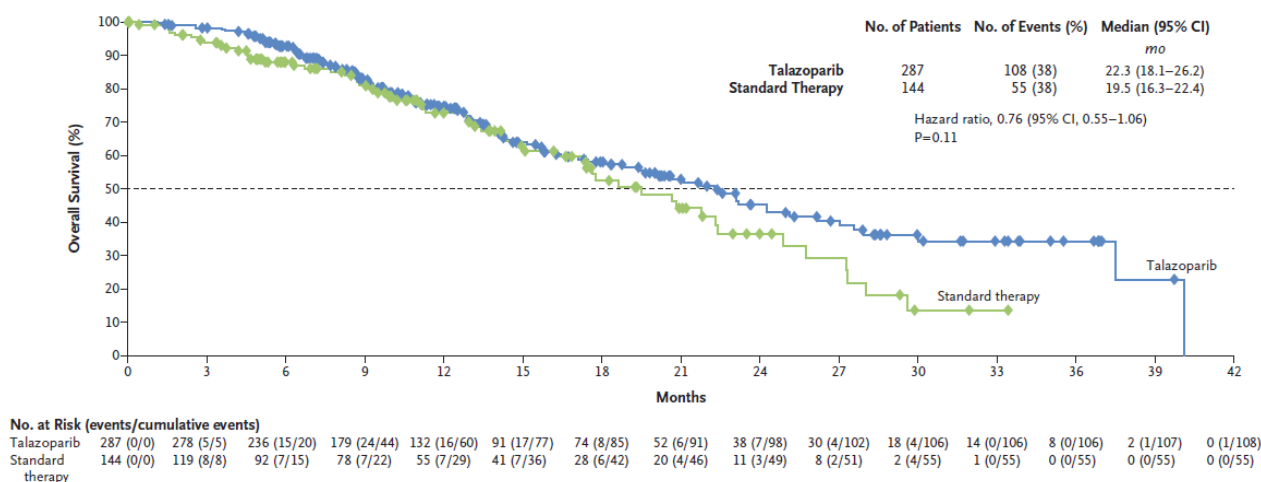
### 5.3 Efficacy endpoint - Overall Survival (OS)

Survival data from the EMBRACA trial are still immature, therefore, the interim median OS analysis (data cut-off: September 15, 2017), performed at 51% maturity (163 or 37.8% deaths among 431 patients in ITT) with a median follow-up of 11.2 months is presented.<sup>1,11</sup>

In the ITT population of the EMBRACA trial, the mOS of patients treated with talazoparib was 22.3 months (95% CI, 18.1, 26.2), compared to 19.5 months (95% CI, 16.3, 22.4) for patients treated with PCT, showing a numerical improvement in mOS of 2.8 months at the interim analysis. The interim HR for death was 0.76 (95% CI, 0.55, 1.06, p=0.11). These results were not statistically significant at the interim analysis.<sup>2</sup>

According to the protocol received from the Medicines Council, median OS is currently 1.5 years for the HR+/HER2- patients and 1 year for the triple negative patients.<sup>15</sup>

Study investigators found interim mOS data as promising, especially in the context of the subgroup of patients with long lasting responses to talazoparib that were not observed with standard therapy (fig. 7).<sup>2</sup>



**Figure 4:** Interim OS analysis. Ref. 2, fig. 2, used under license.

In addition to the numerical improvement in OS, treatment with talazoparib has also increased the number of patients alive after two years. Survival rates at 2-year in talazoparib and PCT-arms were 45% and 37% respectively,<sup>11</sup> with a risk difference of 8%.

Demonstrating a significant improvement in OS in advanced breast cancer is difficult, as factors like post-progression (post-study) therapies cannot be controlled and may have an impact on OS.

In the EMBRACA trial, 62% of the patients in the talazoparib arm and 68% of the patients in the standard-therapy arm received subsequent anticancer therapy after the trial: approximately one third of the patients in both arms received platinum therapy (carboplatin or cisplatin), while a PARPi was received by 18% of the patients in the standard-therapy arm, compared to only 1% of the patients in the talazoparib arm.<sup>2</sup>

Therefore, the observed OS may have been confounded by the post-study treatments.

### Conclusion

The interim mOS of patients treated with talazoparib was 22.3 months (95% CI, 18.1, 26.2), compared with 19.5 months (95% CI, 16.3, 22.4) for patients treated with single-agent PCT.<sup>2</sup> The MCRD defined in the

protocol for mOS is 3 months<sup>15</sup> and talazoparib showed 2.8-month (HR=0.76 [95% CI, 0.55-1.06], p=0.11) numerical improvement in interim mOS.

Treatment with talazoparib has also increased the number of 2-year survivors by 8%, compared to PCT.<sup>11</sup>

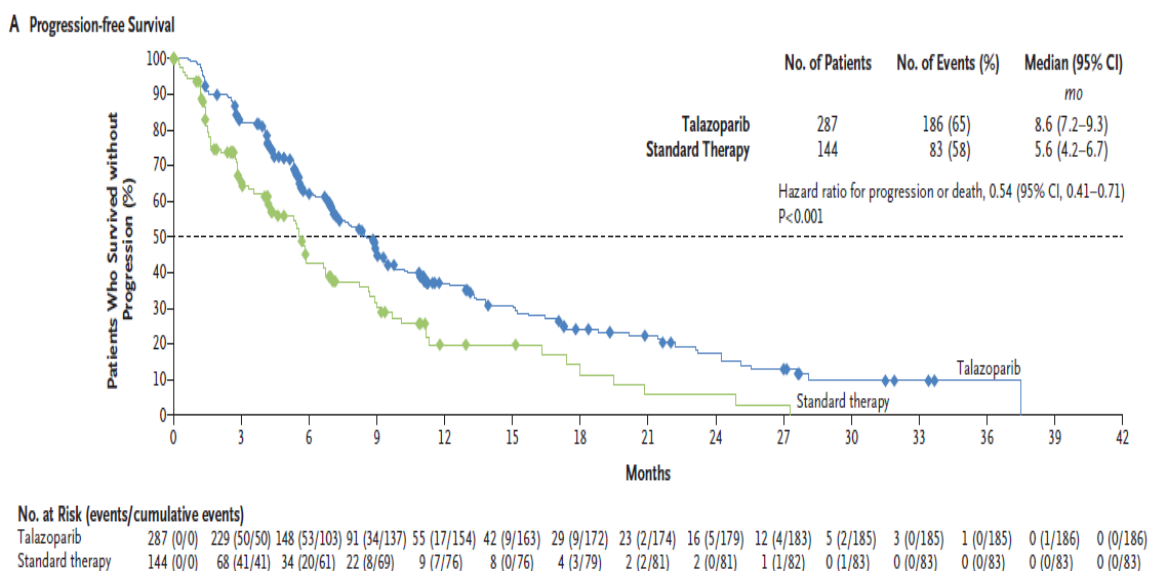
However, it has to be acknowledged that the interim analysis has been conducted at 37.8% events or 51% maturity only.<sup>11</sup> Additionally, it may have been confounded by the post-study therapies, especially by the fact that 18% of the patients in the standard therapy group have been treated with a PARP inhibitor after progression on single-agent PCT.<sup>2</sup>

## 5.4 Efficacy endpoint - Progression Free Survival (PFS)

The median duration of the primary endpoint mPFS for patients treated with talazoparib was 8.6 months (95% CI, 7.2, 9.3), compared to 5.6 months (95% CI, 4.2, 6.7) for patients treated with standard-therapy, showing a statistically significant 3-month improvement in favour of talazoparib, assessed by BICR after 269 events (progression or deaths). HR for progression or death was 0.54 (95% CI, 0.41, 0.71), p<0.001 indicating 46% reduced risk of progression or death upon talazoparib treatment vs. single-agent PCT.<sup>1,2</sup>

The PFS curves show an early and continuous separation (figure 5). This is furthermore supported by an improvement of CBR at 24 weeks for patients treated with talazoparib (68.6% [95% CI, 62.9, 74.0]), compared to PCT (36.1% [95% CI, 28.3, 44.5], p<0.001).<sup>2</sup>

For patients with HR+/HER2- gBRCA1/2m LA/MBC, the CBR24 was 74.5% in the talazoparib-group, compared to 46.4% in the PCT-group.<sup>3</sup>



**Figure 5:** PFS among all patients. Ref. 2, fig. 1A, used under license.

Pre-specified subgroup analyses for PFS were conducted to assess the consistency of treatment effects across subgroups. In all clinically relevant subgroups, patients treated with talazoparib showed an improvement in mPFS and a reduced risk of progression or death, compared to patients treated with PCT. Significant PFS improvements have been observed regardless of the HR status, for both HR+/HER2- and triple-negative gBRCA1/2m LA/MBC.<sup>3</sup>

The mPFS of patients with HR+/HER2- gBRCA1/2m LA/MBC treated with talazoparib was 9.4 months (95% CI, 8.8, 13.0), compared to 6.7 months (95% CI, 5.6, 8.7) for patients treated with PCT, showing a statistically significant improvement of 2.7-month and 53% reduced risk of progression or death (HR=0.47 [95% CI, 0.32, 0.71], p=0.0002).<sup>3</sup>

In addition, patients with CNS metastases treated with talazoparib showed a statistically significant 4.1-month improvement in mPFS (5.7 months [95% CI, 4.1, 8.1]), compared with patients treated with standard-therapy (1.6 months [95% CI, 1.2, 4.3]) with a 68% reduced risk of progression or death (HR=0.32 [95% CI, 0.15, 0.68], p=0.0016).<sup>3</sup>

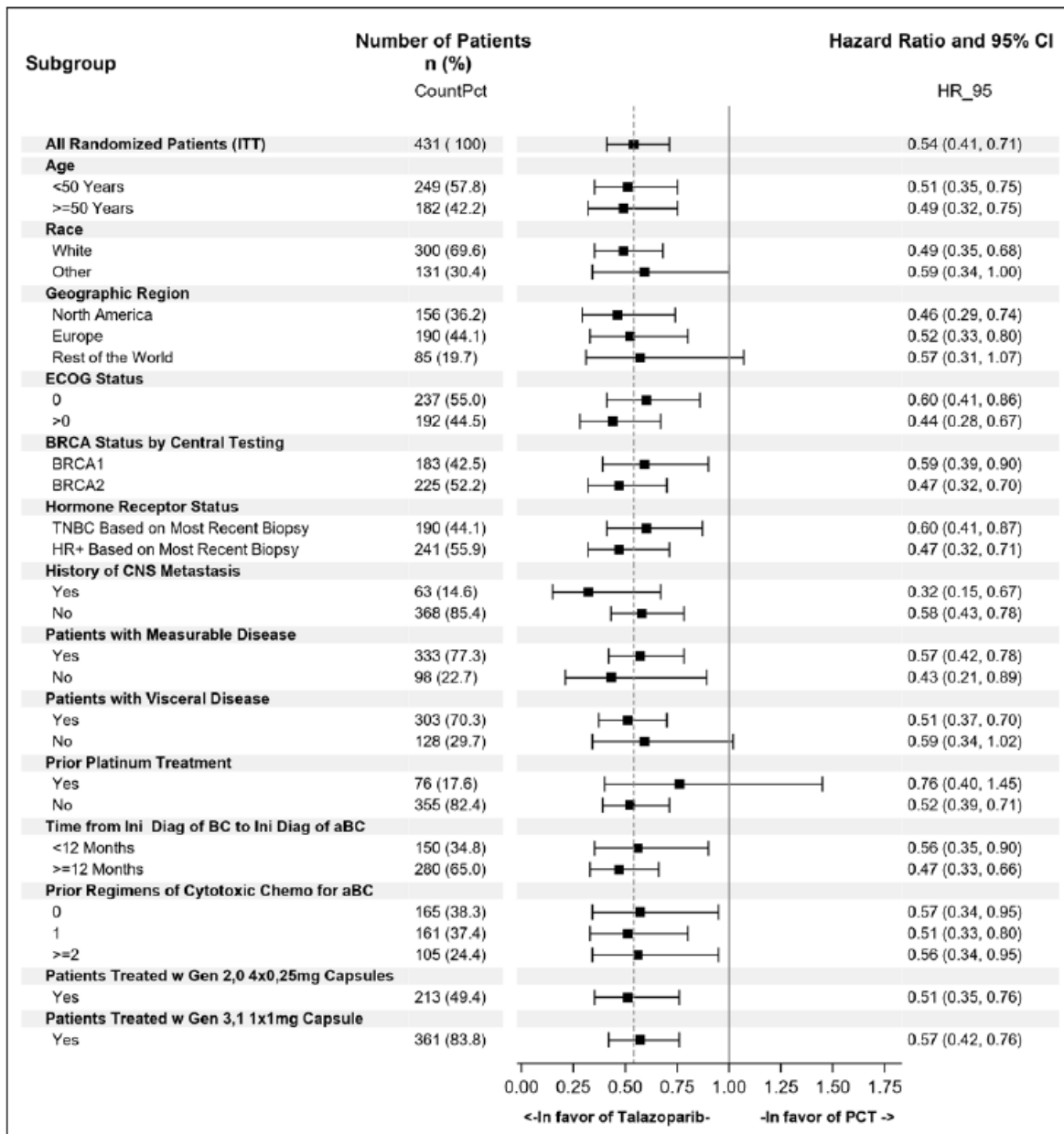


Figure 6: PFS according to patient subgroups. Ref. 11, fig. 12

For some of the subgroups, including prior platinum treatment (n=76), and bone only (n=41), there was a trend towards improved PFS, but statistical significance has not been reached.<sup>3</sup> It should be noted, that there was a relatively low number of patients in these groups, what could result in broader CI ranges.

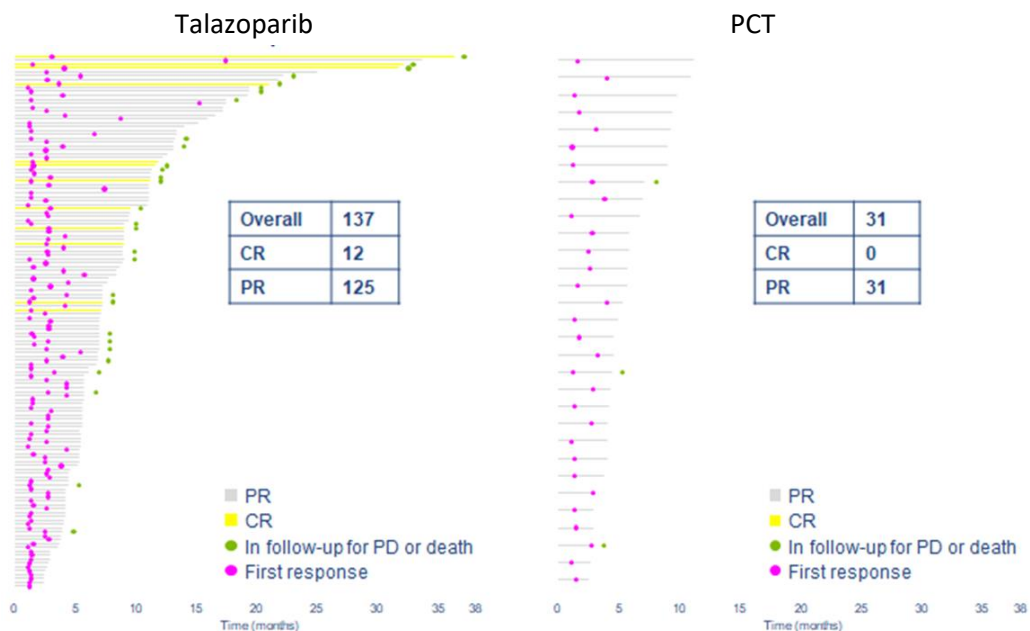
For patients previously treated with platinum, treatment with talazoparib resulted in a 4.1-month improvement in mPFS (7.0 months, 95% CI, 4.2, 12.9), compared to PCT (2.9 months, 95% CI, 1.5, 11.3), HR=0.76 (95% CI, 0.40, 1.45), p=0.4070.<sup>3</sup> Additionally, it has been shown that, neither treatment duration ( $\leq 3$  cycles vs.  $>3$ ) nor length of platinum-free interval ( $<6$  months vs.  $\geq 6$  months) have significant impact on the effect of treatment with talazoparib (sensitivity analyses).<sup>2</sup>

Patients with bone only disease had a 4.8-month improvement in mPFS on talazoparib (16.4 months [95% CI, 8.9, 25.6]), compared to PCT (11.6 months [95% CI, 1.4, 17.4]), HR=0.50 (95% CI, 0.14, 1.73), p=0.2667.<sup>3</sup>

The number of patients that did not progress by year 1 in talazoparib and PCT groups, as determined by the independent central review, were 37% and 20% respectively.<sup>2</sup> In the HR+/HER2- subgroup, 28% of the patients treated with talazoparib had a prolonged response at month 12.<sup>3</sup> Moreover, there was a subgroup of responders in the talazoparib group with long-lasting response far beyond 1 year, which was not observed in the PCT group (fig. 7).<sup>2</sup>

Investigator-assessed ORR in ITT population was significantly higher for patients treated with talazoparib (62.6% [95% CI, 55.8, 69.0]), compared to ORR of the patients treated with PCT (27.2% [95% CI, 19.3, 36.3]), RR=2.30, (95% CI, 1.67, 3.16)<sup>2,3</sup> supporting the results of the PFS analysis.

12 patients (5.5%) in the talazoparib group achieved a complete response, which was otherwise not observed in the PCT group. Additionally, partial response was observed in 125 (51.1%) patients in talazoparib group, compared with 31 (27.2%) patients in the standard-therapy group.<sup>2</sup>



**Figure 7:** TTR and DoR of patients with investigator-assessed objective response in the ITT population of the EMBRACA trial. Adapted by Pfizer based on ref. 2 Suppl. Fig. S6, used under license.

A stratified subgroup analysis of ORR (unconfirmed CR / PR) has also shown a higher ORR in talazoparib group vs. PCT across all clinically relevant subgroups (table 6). ORR in patients treated with talazoparib was nearly doubled or higher in all subgroups, compared to patients treated with PCT. The ORR of talazoparib-treated patients in *BRCA1m*, CNS metastases, and TNBC subgroups, were almost 3-times, 4-times and 5-times higher, compared to the ORR of the PCT-treated patients respectively.<sup>2</sup>

**Table 6:** Investigator-assessed ORR (unconfirmed CR/PR) in ITT population with measurable disease.<sup>a</sup>

Adapted by Pfizer based on ref. 2, suppl. table S2. and ref. 3 table 2.

Investigator assessed ORR - stratified subgroup analysis <sup>a</sup>	Talazoparib ORR, % (95% CI)	PCT ORR, % (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	RR (95% CI)
<i>BRCA</i> status				
<i>BRCA1</i>	64.1 (53.5, 73.9)	22.0 (11.5, 36.0)	7.01 (2.99, 19.54)	3.02 (2.08, 3.85)
<i>BRCA2</i>	62.3 (52.7, 71.2)	30.0 (18.9, 43.2)	4.15 (1.90, 8.52)	2.13 (1.50, 2.62)
Hormone receptor status				
HR+	63.2 (53.8, 72.0)	37.9 (26.2, 50.7)	2.89 (1.43, 5.83)	1.68 (1.23, 2.06)
TNBC	61.8 (51.6, 71.2)	12.5 (4.7, 25.3)	11.89 (4.54, 41.37)	5.04 (3.15, 6.84)
CNS metastases				
Yes	63.2 (46.0, 78.2)	15.8 (3.4, 39.6)	8.95 (1.86, 52.25)	3.97 (1.64, 5.74)
No	62.4 (54.9, 69.5)	29.5 (20.6, 39.7)	4.48 (2.53, 8.43)	2.21 (1.74, 2.64)
Visceral disease by investigator				
Yes	62.2 (54.7, 69.3)	25.5 (17.2, 35.3)	5.27 (2.87, 9.74)	2.52 (1.94, 3.02)
No	64.1 (47.2, 78.8)	37.5 (15.2, 64.6)	2.93 (0.85, 15.1)	1.70 (0.90, 2.40)
Bone only by investigator				
No	63.1 (56.3, 69.6)	26.5 (18.7, 35.7)	5.19 (3.03, 9.25)	2.46 (1.97, 2.90)
Prior platinum				
Yes	50.0 (33.4, 66.6)	24.0 (9.4, 45.1)	3.16 (0.88, 15.67)	2.08 (0.91, 3.47)
No	65.2 (57.8, 72.1)	28.1 (19.1, 38.6)	5.36 (2.89, 9.89)	2.41 (1.89, 2.83)
Prior cytotoxic regimens for ABC				
0	79.5 (69.2, 87.6)	36.6 (22.1, 53.1)	6.86 (2.65, 16.81)	2.18 (1.65, 2.48)
1	57.0 (45.3, 68.1)	20.0 (9.1, 35.7)	5.06 (1.95, 14.18)	2.79 (1.64, 3.90)
≥2	45.6 (32.4, 59.3)	24.2 (11.1, 42.3)	2.66 (0.88, 7.80)	1.90 (0.91, 2.95)
Prior (neo)adjuvant therapy				
Yes	65.0 (57.6, 71.9)	26.0 (17.6, 36.0)	6.40 (3.41, 11.98)	2.66 (2.10, 3.11)
No	50.0 (32.9, 67.1)	33.3 (13.3, 59.0)	1.97 (0.50, 8.54)	1.49 (0.60, 2.43)
ECOG PS				
0	64.2 (54.9, 72.1)	21.9 (12.5, 34.0)	6.06 (3.08, 15.07)	6.06 (2.12, 3.69)
>0	61.2 (50.8, 70.9)	34.7 (21.7, 49.6)	3.32 (1.47, 7.37)	1.84 (1.26, 2.30)

Age				
< 50 y	62.0 (53.4, 70.0)	22.4 (11.8, 36.2)	5.77 (2.54, 13.67)	2.79 (1.89, 3.56)
≥ 50 < 65 y	64.8 (50.6, 77.3)	33.3 (21.4, 47.1)	5.82 (2.05, 15.11)	2.23 (1.52, 2.65)
≥ 65 y	60.9 (38.5, 80.3)	12.5 (0.3, 52.6)	NA (1.67, NA)	NA (1.54, NA)

<sup>a</sup>Since the widths of the confidence intervals have not been adjusted for multiplicity, the confidence intervals should not be used to infer definitive treatment effects within subgroups.

Treatment with talazoparib has also shown an improvement in DoR (5.4 [95% CI, 4.2, 6.3]), compared to PCT (3.1 [95% CI, 2.8, 5.6], HR=0.431).<sup>2</sup> DoR was consistently in favour of talazoparib over PCT across all clinically relevant subgroups.<sup>3</sup>

## Conclusions

Treatment with talazoparib demonstrated a statistically significant 3-month improvement in BICR-assessed PFS (HR=0.54 [95% CI, 0.41, 0.71]),<sup>2</sup> meeting the MCRD criteria<sup>15</sup> defined in the protocol. The median PFS of patients treated with talazoparib was 8.6 months (95% CI, 7.2, 9.3), compared with 5.6 months (95% CI, 4.2, 6.7) for patients treated with single-agent PCT.<sup>2</sup> Talazoparib treatment significantly reduced risk of progression or death by 46% in patients with *gBRCA1/2m* HER2- LA/MBC.<sup>2</sup> Additionally, the mPFS was consistently improved and the risk of disease progression or death was consistently lower in the talazoparib-group, compared with the PCT-group in all clinically relevant subgroups.<sup>2,3</sup> Patients showed a statistically significant improvement in mPFS and a reduced risk of progression or death in favour of talazoparib over PCT irrespective of the HR status and CNS metastases.<sup>3</sup> Patients previously treated with platinum and those with bone only disease have showed a numerical improvement in PFS and a trend towards a reduced risk of progression or death.<sup>3</sup> Furthermore, observed PFS improvement in favour of talazoparib is supported by improved ORR, across all clinically relevant subgroups.<sup>3</sup> The number of patients that did not progress by year 1 in talazoparib and PCT groups, was 37% and 20% respectively.<sup>2</sup> In the HR+/HER2- subgroup, 28% of patients with treated with talazoparib had a prolonged response at months 12.<sup>3</sup> Moreover, there was a subgroup of responders in the talazoparib group with a long-lasting response far beyond 1 year, which was not observed in the PCT group (fig. 7).<sup>2</sup>

## 5.5 Efficacy endpoint – Safety

### 5.5.1 EMBRACA trial

Safety of the patients in the EMBRACA trial was assessed in accordance with CTCAE v4.03.

Adverse events of any grade occurred in 282 (98.6%) patients in the talazoparib group, compared with 123 (97.6%) patients in the PCT group.<sup>2</sup>

**Table 7:** Summary of adverse events in the EMBRACA trial. Adapted by Pfizer based on ref. 2 and 3.

Adverse events (AE)	Talazoparib group N=286	Single-agent PCT group N=126
AE any grade	282 (98.6%)	123 (97.6%)
SAE any grade		
ITT population	91 (31.8%)	37 (29.4%)
HR+/HER2-	48 (30.8%)	21 (28.4%)

TNBC	43 (33.1%)	16 (30.8%)
Serious and drug-related AE	26 (9.1%)	11 (8.7%)
SAE grade 3 or 4	73 (25.5%)	32 (25.4%)
AE grade 3-4, hematologic	157 (54.9%)	48 (38.1%)
AE grade 3-4, non-hematologic	91 (31.8%)	48 (38.1%)
AE resulting in permanent drug discontinuation		
ITT population	17 (5.9%)	11 (8.7%)
HR+/HER2-	9 (5.8%)	7 (9.5%)
TNBC	8 (6.2%)	4 (7.7%)

### Serious adverse events

Serious drug-related AEs were similar in both groups: 26 (9.1%) in the talazoparib-group compared with 11 (8.7%) in the PCT-group.<sup>2</sup> SAEs grade 3 or 4 were similar in both groups as well, and occurred in 73 (25.5%) patients treated with talazoparib group, compared with 32 (25.4%) patients treated with PCT.<sup>2</sup>

### Hematologic adverse events

Hematologic AE grade 3 or 4 were more prevalent in the talazoparib group: 157 (54.9%) vs. 48 (38.1%) (ARR: 16.8%, RR: 1.44 [95% CI, 1.13-1.84]).<sup>2</sup> However, most of grade 3 or 4 AEs were reversible. They were not associated with substantial clinical sequelae and did not result in permanent drug discontinuation.<sup>2,11</sup>

Neutropenia grade 3 or 4 was observed in 60 (20.9%) patients in the talazoparib group, compared to 44 (34.9%) in the PCT group,<sup>2</sup> hence the incidence of neutropenia was lower for patients treated with talazoparib (ARR: 14%, RR: 0.60 [95% CI, 0.43, 0.83]).

Myelosuppression-related AEs were manageable through dose interruption, dose reduction, and/or supportive care.<sup>11</sup>

One case of febrile neutropenia was observed in each treatment arm, but there were no cases of neutropenic sepsis.<sup>11</sup>

No cases of AML or MDS were reported for patients treated with 1 mg talazoparib once daily.<sup>11</sup>

In the HR+/HER2- gBRCA1/2m LA/MBC subgroup, any grade neutropenia was lower in the talazoparib-group (31.4%), compared to the PCT-group (45.9%, ARR: 14.5%, RR=0.68 [95% CI, 0.49, 0.96], p=0.03). Grade  $\geq 3$  anemia / neutropenia / thrombocytopenia rates were 38.5% / 16.7% / 12.8% respectively. The number of patients that discontinued talazoparib due to anemia / neutropenia / thrombocytopenia were 2 (0.7%) / 1 (0.3%) / 1 (0.3%) respectively. None of the patients in the HR+/HER2- subgroup experienced febrile neutropenia.<sup>3</sup>

### Non-hematologic adverse events

The majority of non-hematologic events associated with talazoparib were grade 1. Grade 3 or 4 AEs were less prevalent in the talazoparib group: 91 (31.8%) vs. 48 (38.1%),<sup>2</sup> with 6.3% risk reduction for the patients treated with talazoparib (ARR: 6.3%, RR: 0.84 [95% CI, 0.63, 1.10]).

Most common ( $\geq 20\%$ ) non-hematologic AEs in the HR+/HER2- subgroup were fatigue, nausea, headache, vomiting, diarrhea, constipation, back pain and alopecia.<sup>3</sup>

**Table 8:** Adverse events in the EMBRACA trial. Ref. 2 suppl., table S3, used under license.

	Talazoparib Group (N=286)					Standard-Therapy Group (N=126)				
	Any Event	Grade 1 Event	Grade 2 Event	Grade 3 Event	Grade 4 Event	Any Event	Grade 1 Event	Grade 2 Event	Grade 3 Event	Grade 4 Event
	<i>Number of patients (percent)</i>									
<b>Hematologic event*</b>										
Patients with ≥1 hematologic adverse event, No. (%)	194 (67.8)	8 (2.8)	29 (10.1)	140 (49.0)	17 (5.9)	63 (50.0)	5 (4.0)	10 (7.9)	29 (23.0)	19 (15.1)
Anemia	151 (52.8)	10 (3.5)	29 (10.1)	110 (38.5)	2 (0.7)	23 (18.3)	8 (6.3)	9 (7.1)	5 (4.0)	1 (0.8)
Neutropenia	99 (34.6)	5 (1.7)	34 (11.9)	51 (17.8)	9 (3.1)	54 (42.9)	2 (1.6)	8 (6.3)	25 (19.8)	19 (15.1)
Thrombocytopenia	77 (26.9)	14 (4.9)	21 (7.3)	32 (11.2)	10 (3.5)	9 (7.1)	3 (2.4)	4 (3.2)	2 (1.6)	0
Leukopenia	49 (17.1)	6 (2.1)	24 (8.4)	18 (6.3)	1 (0.3)	17 (13.5)	1 (0.8)	5 (4.0)	8 (6.3)	3 (2.4)
Lymphopenia	21 (7.3)	4 (1.4)	8 (2.8)	9 (3.1)	0	4 (3.2)	1 (0.8)	2 (1.6)	0	1 (0.8)
Febrile neutropenia	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
<b>Nonhematologic event†</b>										
Patients with ≥1 nonhematologic adverse event, No. (%)	282 (98.6)	NR	NR	<b>Grade 3-4</b> 91 (31.8)		123 (97.6)	NR	NR	<b>Grade 3-4</b> 48 (38.1)	
Fatigue	144 (50.3)	84 (29.4)	55 (19.2)	5 (1.7)	0	54 (42.9)	33 (26.2)	17 (13.5)	4 (3.2)	0
Nausea	139 (48.6)	97 (33.9)	41 (14.3)	1 (0.3)	0	59 (46.8)	34 (27.0)	23 (18.3)	2 (1.6)	0
Headache	93 (32.5)	66 (23.1)	22 (7.7)	5 (1.7)	0	28 (22.2)	20 (15.9)	7 (5.6)	1 (0.8)	0
Alopecia	72 (25.2)	65 (22.7)	7 (2.4)	NA	NA	35 (27.8)	25 (19.8)	10 (7.9)	NA	NA
Vomiting	71 (24.8)	45 (15.7)	19 (6.6)	7 (2.4)	0	29 (23.0)	14 (11.1)	13 (10.3)	2 (1.6)	0
Diarrhea	63 (22.0)	50 (17.5)	11 (3.8)	2 (0.7)	0	33 (26.2)	14 (11.1)	12 (9.5)	7 (5.6)	0
Constipation	63 (22.0)	44 (15.4)	18 (6.3)	1 (0.3)	0	27 (21.4)	16 (12.7)	11 (8.7)	0	0
Decreased appetite	61 (21.3)	44 (15.4)	16 (5.6)	1 (0.3)	0	28 (22.2)	19 (15.1)	8 (6.3)	1 (0.8)	0
Back pain	60 (21.0)	36 (12.6)	17 (5.9)	7 (2.4)	0	20 (15.9)	12 (9.5)	6 (4.8)	2 (1.6)	0
Dyspnea	50 (17.5)	28 (9.8)	15 (5.2)	7 (2.4)	0	19 (15.1)	12 (9.5)	4 (3.2)	3 (2.4)	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	4 (1.4)	3 (1.0)	0	1 (0.3)	0	28 (22.2)	12 (9.5)	13 (10.3)	3 (2.4)	0
Pleural effusion	6 (2.1)	0	1 (0.3)	5 (1.7)	0	11 (8.7)	1 (0.8)	5 (4.0)	5 (4.0)	0

NA denotes not applicable; NR denotes not reported. \* The thrombocytopenia category includes thrombocytopenia and decreased platelet count. The neutropenia category includes neutropenia, decreased neutrophil count, and neutropenic sepsis. The anemia category includes anemia and decreased hemoglobin level. No cases of acute myeloid leukemia or the myelodysplastic syndrome were reported in the talazoparib group; one case was reported in a patient who received capecitabine.

† Nonhematologic adverse events were all adverse events that occurred in at least 20% of patients or grade 3–4 adverse events that occurred in at least 2.4% of patients.



No clinically significant cardiotoxicity was observed in the study.<sup>2</sup>

Hepatic toxicity was less frequent in the talazoparib group (9% vs. 20%),<sup>2</sup> (ARR: 11%, RR: 0.46 [95% CI, 0.28, 0.76]). Fatigue any grade was more prevalent in the talazoparib group: 144 (50.3%) vs. 54 (42.9%). However, the majority of the events associated with talazoparib treatment were grade 1-2 and the number of grade 3-4 fatigue was lower in the talazoparib group: 5 (1.7%) vs. 4 (3.2%).<sup>2</sup>

Palmar-plantar erythrodysesthesia any grade occurred in 4 (1.4%) patients in talazoparib group, compared to 28 (22.2%) patients in the PCT group,<sup>2</sup> with 20.8% lower incidence for the patients treated with talazoparib.

The majority of the events of alopecia observed with talazoparib were grade 1 (n=65, 22.7%) with only a small number of patients experiencing alopecia grade 2 (n=7, 2.4%), which was the highest grade observed in EMBRACA. The number of patients with alopecia grade 1 and grade 2 in the PCT-group were 25 (19.8%) and 10 (7.9%) respectively.<sup>2</sup>

Additionally, 6 patients (2.1%) in the talazoparib-group and 11 patients (8.7%) in the standard-therapy group presented with pleural effusion any grade. Grade 3 pleural effusion was 2.3% lower in the talazoparib group: 5 (1.7%), compared to standard-therapy group: 5 (4.0%).<sup>2</sup>

### 5.5.2 Products' SmPCs

Safety profiles of talazoparib, capecitabine, eribulin, and vinorelbine based on SmPCs are discussed in this section. It was not possible to make a comprehensive comparison of safety of the products based on their SmPCs, due to either lack of detailed information or inconsistency in the way that the safety data is provided. Therefore, a narrative description of the most common AEs and events of special interest are provided instead.

#### Talazoparib

The overall safety profile of talazoparib reported in the SmPC is based on pooled data from clinical studies in solid tumours, including EMBRACA phase 3 (n=286) and ABRAZO phase 2 (n=83) trials in *gBRCA1/2m* HER2- LA/MBC.<sup>1</sup>

ABRAZO was an open-label, two-cohort phase 2 trial evaluating the effects of talazoparib in patients with *gBRCA1/2m* MBC, with a previous response to a platinum-containing therapy (cohort 1), or with  $\geq 3$  cytotoxic chemotherapy regimens (cohort 2) for metastatic disease.<sup>25,26</sup>

The most common ( $\geq 25\%$ ) adverse reactions in patients receiving talazoparib in these clinical studies were fatigue (57.1%), anemia (49.6%), nausea (44.3%), neutropenia (30.2%), thrombocytopenia (29.6%), and headache (26.5%). The most common ( $\geq 10\%$ ) Grade  $\geq 3$  adverse reactions of talazoparib were anemia (35.2%), neutropenia (17.4%), and thrombocytopenia (16.8%).<sup>11</sup>

Dose modification and permanent discontinuation due to AE happened in 62.3% and 3.6% cases respectively.<sup>1</sup>

Most common AE associated with dose modifications were anemia (33%), neutropenia (16%), thrombocytopenia (13%). In patients that started treatment on 1 mg talazoparib once daily, one dose reduction to 0.75 mg and two dose reductions to 50 mg were performed in 24% and 16% patients respectively.<sup>11</sup>

The numbers of hematologic and non-hematologic AEs based on the pooled studies in solid tumours were similar to the numbers observed in the EMBRACA trial, but with lower rates (both any grade AEs, and grade 3-4), except for thrombocytopenia and fatigue.<sup>1</sup>

### Capecitabine

Dose limiting toxicities with capecitabine include diarrhoea, abdominal pain, nausea, stomatitis and hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia).<sup>17</sup>

The most commonly reported and/or clinically relevant treatment-related adverse drug reactions were gastrointestinal disorders (especially diarrhoea, nausea, vomiting, abdominal pain, stomatitis), hand-foot syndrome (palmar-plantar erythrodysesthesia), fatigue, asthenia, and anorexia.<sup>17</sup>

Cardiotoxicity has been associated with fluoropyrimidine therapy, such as capecitabine. Cardiac arrhythmias (including ventricular fibrillation, torsade de pointes, and bradycardia), angina pectoris, myocardial infarction, heart failure and cardiomyopathy have been reported in patients receiving capecitabine.<sup>17</sup>

A number of other serious or/and life-threatening AEs with capecitabine were observed, incl. sepsis, febrile neutropenia, diabetes, pulmonary embolism, etc. Capecitabine can also induce severe skin reactions such as Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis.<sup>17</sup>

Monitoring for ophthalmological complications such as keratitis and corneal disorders is recommended.<sup>17</sup>

### Eribulin

Most common AEs associated with eribulin were bone marrow suppression manifested as neutropenia, leucopenia, anaemia, thrombocytopenia with associated infections.<sup>16</sup>

Febrile neutropenia during treatment with eribulin occurred in less than 5% of the patients.<sup>16</sup>

Fatal cases of febrile neutropenia, neutropenic sepsis, sepsis and septic shock have been reported.<sup>16</sup>

New onset or worsening of pre-existing peripheral neuropathy have also been reported and patients should be closely monitored for signs of peripheral motor and sensory neuropathy. Development of Grade 3 or 4 peripheral neuropathy occurred in 7.4% of breast cancer.<sup>16</sup>

Gastrointestinal toxicities (anorexia, nausea, vomiting, diarrhoea, constipation, and stomatitis) fatigue, alopecia, increased liver enzymes, sepsis and musculoskeletal pain syndrome are among reported undesirable effects.<sup>16</sup>

### Vinorelbine

The percentage of patients experiencing AEs with vinorelbine i.v. solution vs. soft capsules differ. As patients were treated with vinorelbine intravenously in the EMBRACA trial, most common AEs observed with vinorelbine i.v. solution treatment are presented below.<sup>18</sup>

The most commonly reported AEs were bone marrow depression (neutropenia, anaemia), neurologic disorders, gastrointestinal toxicity (nausea, vomiting, stomatitis and constipation), transient elevations of liver function tests, alopecia and local phlebitis.<sup>18</sup>

Bone marrow depression, primarily resulting in neutropenia, with G3 and G4 in 23.4% and 27.8% respectively. Anemia G3-4 occurred in 7.4% patients, while thrombocytopenia G3-4 occurred in 2.5%.<sup>18</sup>

Stomatitis (G1-4: 15%), nausea and vomiting (G3-4: 2.2%), constipation (G3-4: 2.7%), resulting in G3-4 paralytic ileus in combination with other chemotherapeutic agents in 4.1% cases.<sup>18</sup>

Neurological disorders (G3: 2.6 %; G4: 0.1 %) including loss of deep tendon reflexes were also very common. Weakness of the lower extremities has been reported after a prolonged chemotherapy.<sup>18</sup>

Alopecia with G3-4 events associated with monotherapy occurred in 4.1% of the patients.<sup>18</sup>

Transient elevations of liver function tests (G1-2) without clinical symptoms were reported (total bilirubin increased, alkaline phosphatase increased, aspartate aminotransferase increased in 27.6 %, alanine aminotransferase increased in 29.3 %).<sup>18</sup>

Additionally, reactions at the injection site included erythema, burning pain, vein discoloration and local phlebitis (G3-4: 3.7 % with vinorelbine as single chemotherapeutic agent).<sup>18</sup>

## Conclusion

Treatment with talazoparib demonstrated a tolerable safety profile. AEs associated with talazoparib, including myelosuppression-related AEs, can be managed by dose modifications.<sup>2</sup> The safety profile of patients with HR+/HER2- gBRCA1/2m LA/MBC was comparable and similar to that of the overall study population.<sup>3</sup>

AEs any grade were similar in both arms in the EMBRACA trial: 282 (98.6%) patients in the talazoparib group, compared with 123 (97.6%) patients in the PCT group.<sup>2</sup>

Serious drug-related AEs and serious grade 3-4 AEs were also similar in the two groups in EMBRACA trial. The incidence of AE resulting in permanent treatment discontinuation was lower in the talazoparib group (5.9%), compared to the PCT-group (8.7%).<sup>2</sup>

The majority of AEs observed with talazoparib were hematologic and reversible. Hematologic AE grade 3 or 4 were more prevalent in the talazoparib group: 157 (54.9%) vs. 48 (38.1%), except neutropenia grade 3 or 4, which was lower in the talazoparib group: 60 (20.9%) vs. 44 (34.9%).<sup>2</sup> Most of grade 3 or 4 hematologic AEs observed during treatment with talazoparib were reversible and not associated with substantial clinical sequelae and did not result in permanent drug discontinuation. No cases of AML/MDS were reported for patients treated with talazoparib in the EMBRACA trial.<sup>2,11</sup>

The majority of non-hematologic events associated with talazoparib were grade 1. Grade 3 or 4 AEs were less prevalent in the talazoparib group: 91 (31.8%) vs. 48 (38.1%).<sup>2</sup>

Treatment with talazoparib was not associated with a cardiovascular toxicity. Additionally, hepatic toxicity was less frequently observed with talazoparib (9%) compared to PCT (20%).<sup>2</sup>

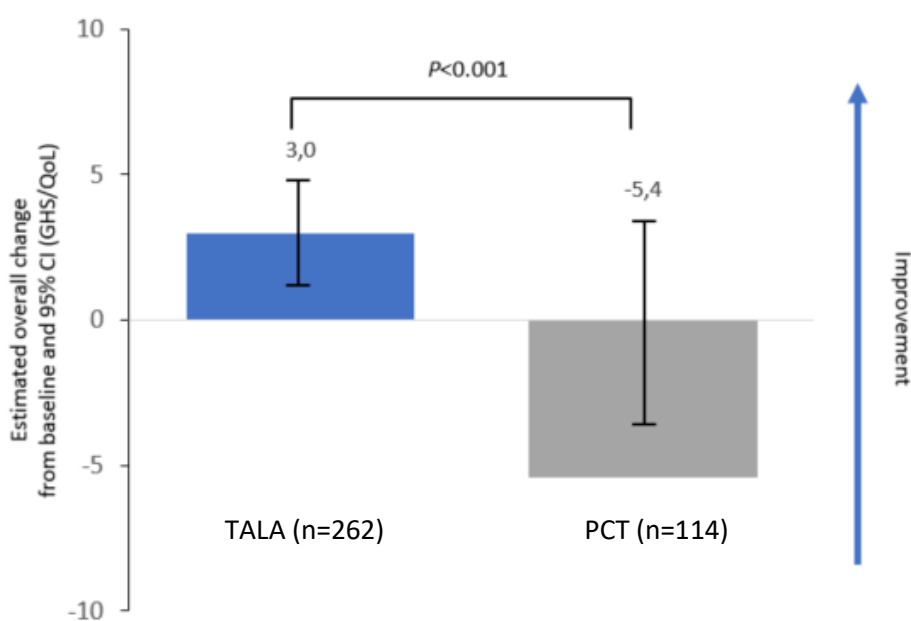
## 5.6 Efficacy endpoint – Quality of life

Quality of life of the patients with gBRCA1/2m HER2- LA/MBC in the EMBRACA trial was assessed by EORTC QLQ-C30 and its breast cancer module QLQ-BR23 questionnaires. Analyses included longitudinal mixed-effect model comparing talazoparib group with standard-therapy group and time to definitive clinically meaningful deterioration (TTD), assessed in the GHS/QoL and all functions and symptoms from the two questionnaires, with a 10-point difference threshold.<sup>2,4</sup>

Mean baseline scores for GHS/QoL, functional scales and symptom scales of EORTC QoL-C30 were similar between the two treatment arms and within the range of known values for patients with recurrent or metastatic breast cancer.<sup>27,28</sup>

Treatment with talazoparib showed a statistically significant estimated overall improvement from baseline in GHS/QoL (3.0 [95% CI, 1.2, 4.8]), based on repeated-measures mixed-effect model.<sup>4</sup>

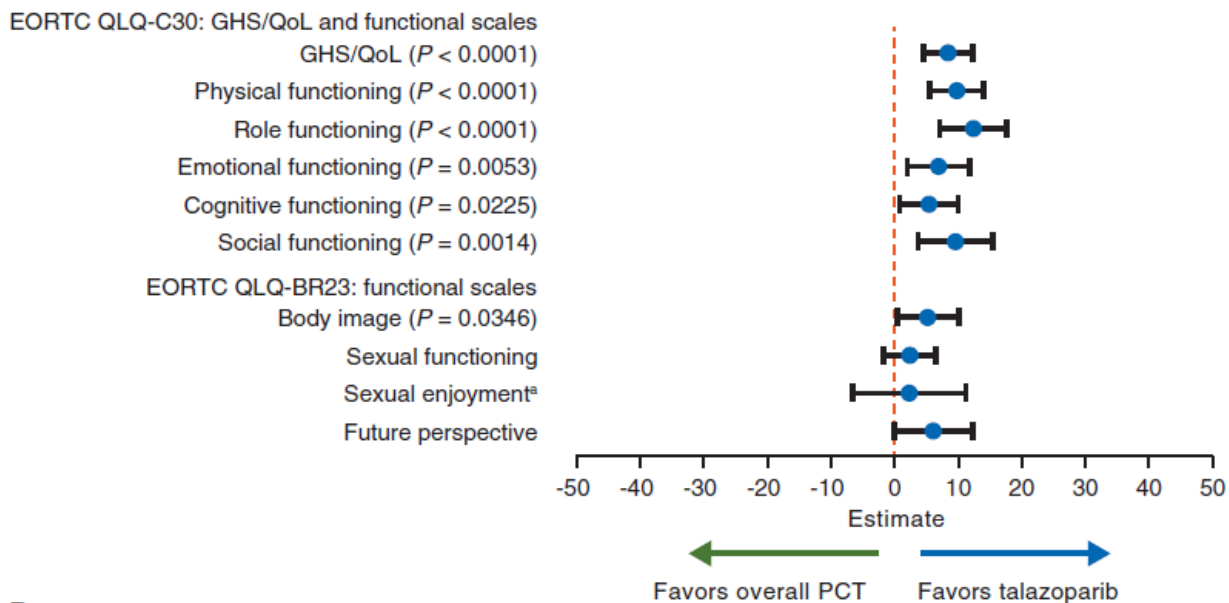
Treatment with PCT, on the other hand, showed a statistically significant deterioration in the GHS/QoL score (-5.4 [95% CI, -8.8, -2.0]), resulting in a statistically significant difference between the treatment arms of 8.4 (95% CI, 4.6, 12.3,  $p < 0.0001$ ).<sup>4</sup>



**Figure 8:** Patient-reported GHS/QoL. Made by Pfizer based on ref. 4.

Between-treatment comparison has also showed a statistically significant difference between the two arms in all five C30 functional scales and in the body image of the BC-specific module BR23, all favouring talazoparib. Sexual functioning, sexual enjoyment and future perspective questionnaires of the BR23 module were also in favour of talazoparib, but did not show a statistically significant difference between the two arms. The sample sizes for the “sexual enjoyment” functional scale, however, were smaller compared to the other functional scales, as patients were asked to answer this question only if they responded positive to being sexually active in a previous question.<sup>4</sup>

In the HR+/HER2- gBRCA1/2m LA/MBC subgroup, a significant improvement of GHS/QoL in favour of talazoparib over PCT was observed (5.8 [95% CI, 0.9, 10.7],  $p = 0.02$ ). Additionally, significant improvements in the physical, role, cognitive and social functions on the EORTC QoL-C30 scale were also observed.<sup>3</sup>



**Figure 9:** EORTC QLQ-C30: GHS/QoL and functional scales. Ref 4, fig. 1A, used under license.

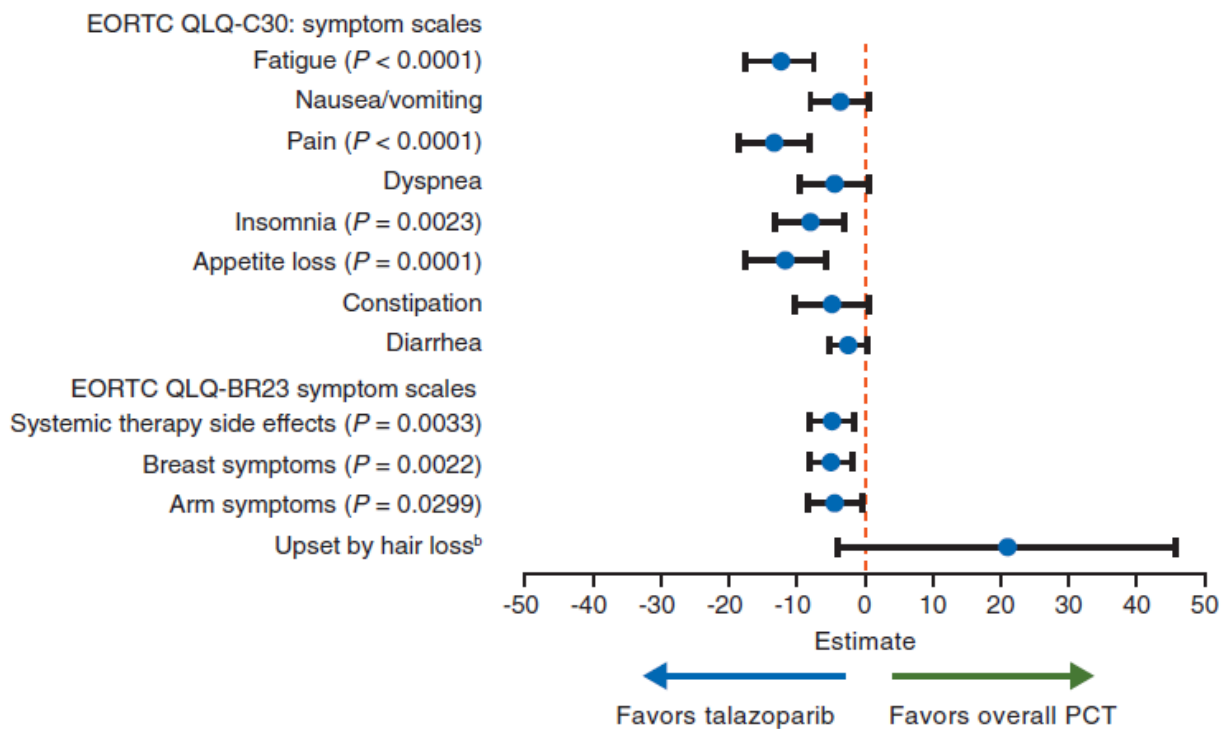
Between treatment comparison of change from baseline scores showed a statistically significant difference favouring talazoparib for the symptoms of fatigue, pain, insomnia, and appetite loss in the C30 symptom scales. Improvement in the symptoms of nausea/vomiting, dyspnea, constipation and diarrhea in favour of talazoparib were also observed, but were not statistically significant.<sup>4</sup>

Similarly, statistically significant difference in favour of talazoparib was also observed for the symptoms of systemic therapy side effects, breast symptoms and arm symptoms of the BR23 symptom scales.<sup>4</sup>

The symptom “upset by hair loss” showed a difference in favour of standard-therapy. The difference was not significant and the sample sizes for this scale were smaller, as patients were asked to answer this question only if they responded positive to experiencing hair loss in a previous question.<sup>4</sup>

It is also important to notice that a slightly higher number of patients in the standard-therapy group experienced alopecia, compared to the talazoparib group. Alopecia any grade was more prevalent in the standard therapy group: 35 patients (27.8%), compared to 72 patients (25.2%) in the talazoparib group. Additionally, as already mentioned, alopecia grade 2 (the highest grade observed in EMBRACA), occurred in 7 (2.4%) and in 10 (7.9%) patients in the talazoparib and standard-therapy groups respectively.<sup>2,4</sup>

In the HR+/HER2- subgroup, significant improvements in the EORTC QOL-C30 symptoms of fatigue, pain, insomnia, appetite loss, and EORTC QOL-BR23 systemic therapy side effects in favour of talazoparib were observed.<sup>3</sup>



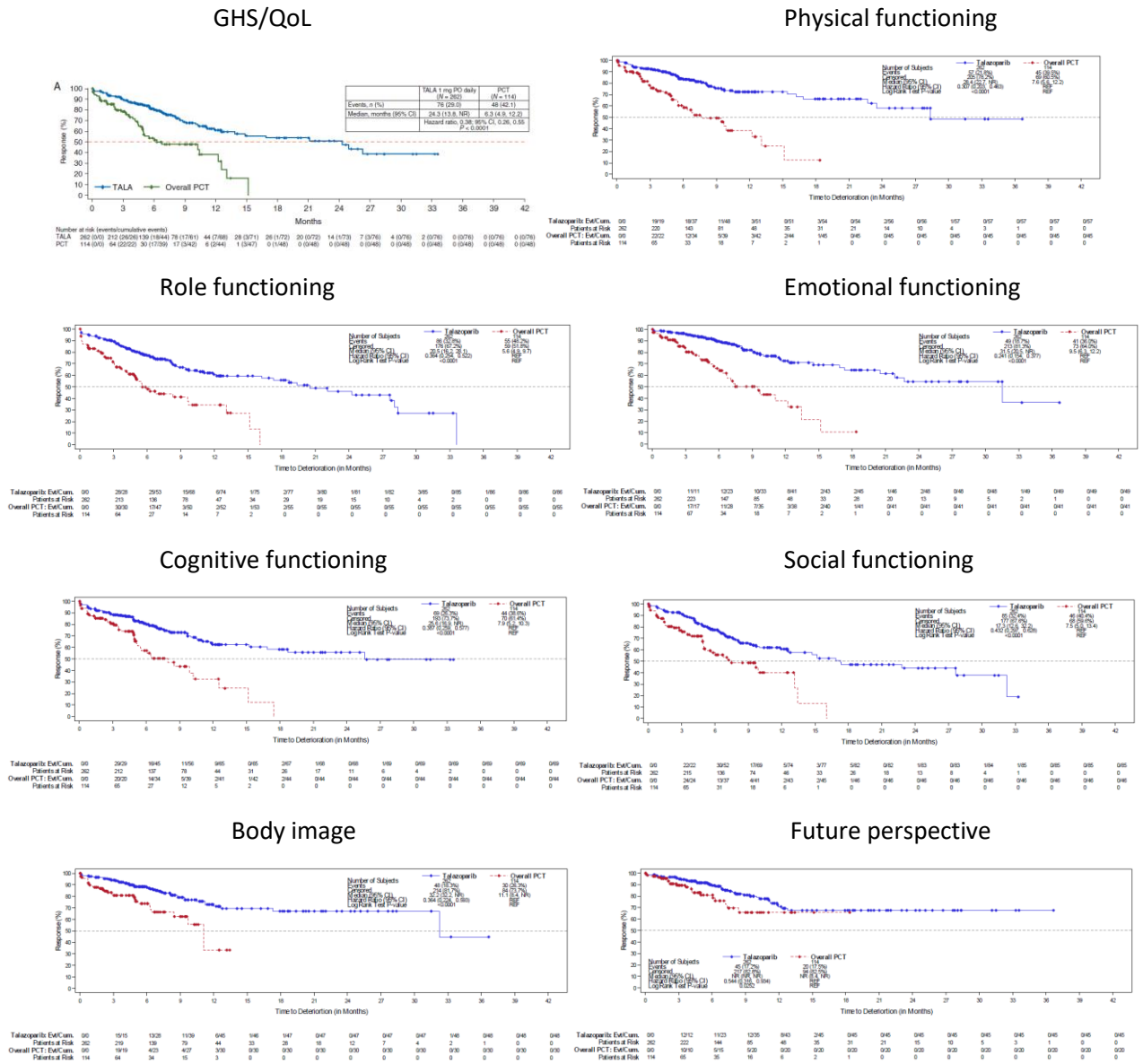
**Figure 10:** EORTC QLQ-C30: symptom scales. Ref. 4, fig. 1B, used under license.

Treatment with talazoparib significantly delayed time to definitive clinically meaningful deterioration (TTD) in GHS/QoL, and all symptoms and functions of the C30 questionnaire, compared with the standard-therapy arm.<sup>4</sup>

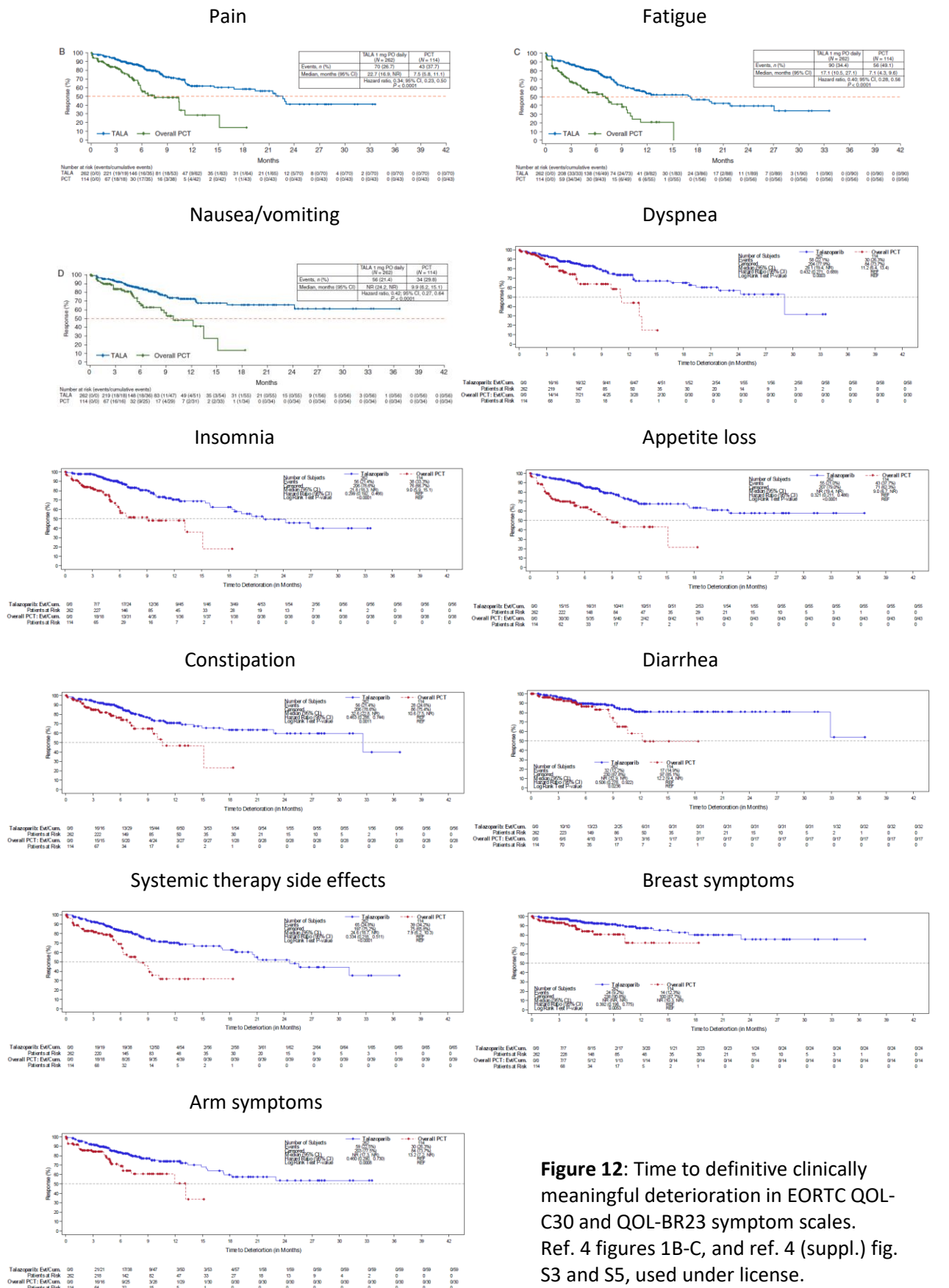
Talazoparib has also significantly delayed TTD in body image and future perspective functions, as well as the systemic therapy side effects, breast symptoms, and arm symptoms of the BR23 questionnaire, compared with the standard-therapy arm.<sup>4</sup>

**Table 9:** Time to definitive clinically meaningful deterioration in EORTC QOL-C30 and QOL-BR23 GHS/QoL and the functional scales. Ref. 4 figures 3A, and ref. 4 (suppl.) figures S2 and S4.

EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23	Talazoparib mTTD (95% CI)	PCT mTTD (95% CI)	HR (95% CI)	P value
GHS/QoL	24.3 (13.8, NR)	6.3 (4.9, 12.2)	0.376 (0.26, 0.55)	$P < 0.0001$
Physical functioning	28.4 (22.7, NR)	7.6 (5.6, 12.2)	0.307 (0.203, 0.463)	$P < 0.0001$
Role functioning	20.5 (16.2, 28.1)	5.6 (4.9, 9.7)	0.364 (0.254, 0.522)	$P < 0.0001$
Emotional functioning	31.5 (20.5, NR)	9.5 (6.3, 12.2)	0.241 (0.154, 0.377)	$P < 0.0001$
Cognitive functioning	25.6 (16.9, NR)	7.9 (5.2, 10.3)	0.387 (0.259, 0.577)	$P < 0.0001$
Social functioning	17.3 (12.6, 32.2)	7.5 (5.0, 13.4)	0.432 (0.297, 0.628)	$P < 0.0001$
Body image	32.2 (32.2, NR)	11.1 (8.4, NR)	0.364 (0.224, 0.593)	$P < 0.0001$
Future perspective	NR (NR, NR)	NR (8.4, NR)	0.544 (0.316, 0.934)	$P = 0.0252$



**Figure 11:** Time to definitive clinically meaningful deterioration in EORTC QOL-C30 and QOL-BR23 GHS/QoL and the functional scales. Ref. 4 figures 3A, and ref. 4 (suppl.) figures S2 and S4, used under license.



**Figure 12:** Time to definitive clinically meaningful deterioration in EORTC QOL-C30 and QOL-BR23 symptom scales. Ref. 4 figures 1B-C, and ref. 4 (suppl.) fig. S3 and S5, used under license.



**Table 10:** Time to definitive clinically meaningful deterioration in EORTC QOL-C30 and QOL-BR23 symptom scales. Ref. 4 figures 1B-C, and ref. 4 (suppl.) fig. S3 and S5.

EORTC QLQ-BR23 and QLQ-BR23	Talazoparib mTTD (95% CI)	PCT mTTD (95% CI)	HR (95% CI)	P value
Fatigue	17.1 (10.5, 27.1)	7.1 (4.3, 9.6)	0.396 (0.279, 0.562)	P<0.0001
Nausea/vomiting	NR (24.2, NR)	9.9 (6.2, 15.1)	0.415 (0.267, 0.644)	P<0.0001
Pain	22.7 (16.9, NR)	7.5 (5.8, 11.1)	0.337 (0.225, 0.504)	P<0.0001
Dyspnea	29.1 (19.4, NR)	11.2 (6.4, 13.4)	0.432 (0.271, 0.689)	P=0.0003
Insomnia	21.8 (18.3, NR)	9.0 (5.9, 15.1)	0.299 (0.192, 0.466)	P<0.0001
Appetite loss	NR (19.4, NR)	9.0 (6.7, NR)	0.321 (0.211, 0.486)	P<0.0001
Constipation	32.6 (22.8, NR)	10.6 (7.5, NR)	0.463 (0.288, 0.744)	P=0.0011
Diarrhea	NR (32.9, NR)	12.2 (9.4, NR)	0.506 (0.278, 0.922)	P=0.0236
Systemic therapy side effects	24.6 (18.7, NR)	7.9 (6.2, 10.3)	0.334 (0.218, 0.511)	P<0.0001
Breast symptoms	NR (NR, NR)	NR (10.3, NR)	0.392 (0.198, 0.775)	P=0.0053
Arm symptoms	NR (17.3, NR)	13.2 (7.2, NR)	0.460 (0.290, 0.730)	P=0.0008

In HR+/HER2- subgroup, significant delays in TTD favouring talazoparib over PCT were observed for GHS/QoL, pain, systemic therapy side effects, physical, role, emotional, cognitive, and social functions. A significant delay in the symptoms of fatigue, nausea/vomiting, dyspnea, insomnia, appetite loss, constipation and breast symptoms were also observed.<sup>3</sup>

## Conclusion

Treatment with talazoparib resulted in significant overall improvement in QoL and significant delay in TTD, compared to treatment with single-agent PCT.<sup>4</sup> None of the overall change from baseline and TTD analyses significantly favoured PCT over talazoparib.<sup>4</sup> PROs of patients with HR+/HER2- *gBRCA1/2m* LA/MBC have also shown consistent overall improvement in QoL and delayed TTD with talazoparib over PCT.<sup>3</sup> This indicated that superior efficacy, tolerable and manageable safety profile of talazoparib are complemented by improved PROs.

Overall in the ITT population, PROs favored talazoparib; demonstrating statistically significant improvement in GHS/QoL, physical, role, emotional, cognitive and social functions of the C30 functional scales and in the body image on the BR23 scale. Sexual functioning, sexual enjoyment and future perspective were also in favour of talazoparib, but were not statistically significant.<sup>4</sup>

Moreover, treatment with talazoparib resulted in a statistically significant improvement in the symptoms of fatigue, pain, insomnia, and appetite loss in the C30 symptom scales; and systemic therapy side effects, breast symptoms and arm symptoms of the BR23 symptom scales.<sup>4</sup> Upset by hair loss was the only PRO in favour of PCT, but was not statistically significant.<sup>4</sup> However, the incidences of alopecia any grade and alopecia grade 2 were higher in patients treated with PCT, compared to the talazoparib group.<sup>2,4</sup>

Treatment with talazoparib has also resulted in a significantly delayed TTD in GHS/QoL, all symptoms and functions of the C30 questionnaire; as well as the body image and future perspective functions, systemic therapy side effects, breast symptoms, and arm symptoms of the BR23 questionnaire, compared with PCT.<sup>4</sup>

## 6 Clinical question 2: effects of talazoparib in gBRCA1/2m triple-negative LA/MBC

This section focuses on clinical value offered by talazoparib to the patients with locally advanced or metastatic gBRCA1/2m TNBC, compared to carboplatin or capecitabine.

### 6.1 Presentation of relevant studies

The systematic literature search, based on the criteria defined by the Medicines Council, was performed and is summarised in section 4.

Furthermore, SmPCs for talazoparib and carboplatin were consulted.

#### Talazoparib vs. carboplatin

No trials offering a head-to-head comparison of the effects of talazoparib vs carboplatin (either as a monotherapy or in combination with other regimens) in gBRCA1/2m locally advanced or metastatic TNBC were identified.

Only the TNT trial (NCT00532727, presented in section 4.1.2), comparing the effects of carboplatin (n=188) vs. docetaxel (n=188) in patients with triple-negative recurrent LA/MBC was identified as a relevant trial. A subgroup of patients included in this trial were gBRCA1/2-mutated (n=43, 11.4%).<sup>21</sup> Therefore, the trial was included in the assessment of talazoparib vs. carboplatin in gBRCA1/2m triple-negative LA/MBC.

#### Talazoparib vs. capecitabine

No trials offering a head-to-head comparison of the effects of talazoparib vs. capecitabine in gBRCA1/2m advanced / metastatic TNBC were identified.

A subgroup of patients included in the EMBRACA trial, comparing the effects of talazoparib vs. single-agent PCT, had a gBRCA1/2m locally advanced or metastatic TNBC (n=190, 44%).<sup>2</sup> Although the study does not provide any information on the efficacy, safety and QoL of the patients specific to capecitabine only, the number of patients treated with capecitabine in EMBRACA was 44%.<sup>2</sup>

Overall results of the EMBRACA trial comparing efficacy of talazoparib vs. single-agent PCT are described in section 5.

## 6.2 Talazoparib & carboplatin in gBRCA1/2m triple-negative LA/MBC

### 6.2.1 Choice of comparator

To the best of the knowledge of Pfizer, the selected comparator product carboplatin is not approved in Denmark for the treatment of HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. Carboplatin products approved by the Danish Medicines Agency and listed on DMA's national list of approved products for Denmark, have indication for the treatment of advanced ovarian carcinoma of epithelial origin in first & second line therapy after other treatments have failed and small cell carcinoma of the lung.<sup>19,20</sup> Hence this

part of the application shall not in any way be regarded as an acknowledgement or support from Pfizer that carboplatin can be used in Denmark in the treatment of HER2- *gBRCA1/2m* LA/MBC patients.

### 6.2.2 Method of assessment

In the absence of a head-to-head trial comparing talazoparib vs. carboplatin in *gBRCA1/2m* triple-negative LA/MBC, a direct comparison cannot be performed.

As the TNT and EMBRACA trials lack a common comparator, indirect treatment comparison is not possible to perform.

Based on the above, an assessment of the effects of talazoparib vs. carboplatin in *gBRCA1/2m* triple-negative LA/MBC based on the TNT and EMBRACA trials would not be clinically meaningful. However, in the absence of other trials to address the clinical question, it was attempted to provide a narrative description of patient characteristics and methodological features (e.g. design, inclusion criteria, patient characteristics, clinical endpoints) to summarize the data available and to provide the insights on efficacies of either talazoparib or carboplatin monotherapies in patients with *gBRCA1/2m* LA/MBC.

### 6.2.3 Feasibility of the assessment

It is also important to address the relevance of TNT and EMBRACA trials with respect to the assessment of efficacies of talazoparib and carboplatin in *gBRCA1/2m* triple-negative LA/MBC.

#### **EMBRACA trial**

EMBRACA trial included patients with HER2- *gBRCA1/2m* LA/MBC. The number of patients with triple-negative *gBRCA1/2m* LA/MBC was 190 (44%). EMBRACA provides some stratification on patient characteristics (age, gender, ethnicity, region of origin), prognostic characteristics (ECOG PS 0, 1, 2) and previous therapies (platinum, cytotoxic regimens) for the TNBC subgroup. Endpoint stratification for the TNBC subgroup includes mPFS, ORR, CBR24, DoR, safety of the patients and PRO.<sup>2,3,11</sup> Therefore, EMBRACA provides important insights with regards to the assessment of efficacy of talazoparib in triple-negative *gBRCA1/2m* LA/MBC.

#### **TNT trial**

The TNT trial included patients with unselected TNBC. The number of patients with *gBRCA1/2m* rLA/MBC was only 43 (11.4%). However, patients with any ER, PgR and HER2 status could be included in the trial, given they had *gBRCA1/2m*. As a result, 11 (26%) patients in the *gBRCA1/2m* subgroup were presented with ER+ rLA/MBC, while the number of HER2+, and/or PgR+ rLA/MBC patients is not reported.<sup>21</sup> Therefore, the actual number of patients with TNBC amongst the *gBRCA1/2m* sub-population (n=43, 11.4%) is unclear.

The TNT trial did not include patients (1) previously treated with a taxane in the adjuvant setting within 12 months of trial entry, (2) those treated with a taxane for rLA, which was not completely excised, (3) patients previously treated with platinum, and (4) patients previously received treatment for MBC, unless it was an anthracycline.<sup>21,23</sup> Utilization of such strict inclusion criteria may raise concerns about whether it is representative of the previous therapies of patients with triple-negative *gBRCA1/2m* LA/MBC, as this is a highly aggressive disease and patients may receive multiple therapies in (neo)adjuvant and/or ABC setting, including taxane.

The TNT trial did not provide much information on patient and prognostic characteristics, nor on the previous therapies. Moreover, trial endpoints were not stratified specifically with regards to *gBRCA1/2m* subgroup, except for the ORR.<sup>21</sup> Therefore, the TNT trial does not provide sufficient information for the assessment of efficacy of carboplatin in triple-negative *gBRCA1/2m* LA/MBC.

#### 6.2.4 Overall trial characteristics

Tables 4 and 5 summarize patient characteristics of the ITT populations in the EMBRACA and TNT trials respectively.

Since the entire ITT population in the EMBRACA trial does not consist only of the participants with TNBC, only those with triple-negative *gBRCA1/2m* LA/MBC were considered for further discussion in this section.

Similarly, only the triple-negative *gBRCA1/2m* rLA/MBC subgroup from the TNT trial are discussed in further detail in this section.

It was observed that some clinical and methodological differences between the two trials exist. They include trial design, baseline patient characteristics and clinical endpoints.

##### EMBRACA trial

- **Trial design:** EMBRACA trial included 190 (44%) patients with triple-negative *gBRCA1/2m* LA/MBC and due 2:1 randomization, 130 (68.4%) patients were assigned to receive the study drug talazoparib.<sup>2</sup>
- **Patient characteristics:** EMBRACA trial provided information on *BRCA1/2m* status, age, gender, ethnicity, region of origin of the patients and the performance of the patients.<sup>2,3</sup>
- **Previous therapies:** EMBRACA trial provided the information on the number of patients previously treated with platinum, endocrine therapies and the no. of cytotoxic regimens.<sup>2,3</sup>

##### TNT trial

- **Trial design:** the TNT trial included 43 (11.4%) patients with *gBRCA1/2m* rLA/MBC. Randomization was 1:1 and resulted in 25 (58.1%) patients assigned to receive carboplatin. However, the exact number of patients with triple-negative rLA/MBC amongst the *gBRCA1/2m* subgroup is unknown, as patients with any ER, PgR and HER2 status could have been included in this subgroup.<sup>21</sup>
- **Patient characteristics:** the TNT trial provided the information on the *BRCA1/2m* status amongst the *gBRCA1/2m* subgroup.<sup>21</sup> No other patient characteristics for this group were provided.
- **Previous therapies:** the TNT trial did not provide sufficient information on previous therapies.

**Table 11: TNBC subgroup in the EMBRACA (NCT01945775) trial<sup>2,3,22</sup>**

Therapy group gBRCA1/2m TNBC, n (%)	Talazoparib 130 (68.4)	Single-agent PCT 60 (31.6)
<b>Trial design</b>		
Randomization	2:1 randomization to talazoparib or PCT (capecitabine, eribulin, gemcitabine or vinorelbine)	
Enrolment	International, open label, phase 3	
Cross-over	Cross-over not allowed	
Duration of therapy	Until treatment progression or unacceptable toxicity	
Endpoints	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primary: PFS, assessed by blinded independent central review according to RECIST v1.1</li> <li>• Secondary: OS, ORR, CBR24 and safety, graded by CTCAE v4.03</li> <li>• Exploratory: DoR, QoL (assessed by EORTC QOL-C30 and QOL-BR23)</li> </ul>	
<b>Patient characteristics</b>		
BRCA status		
BRCA1, no. (%)	100 (76.9)	43 (71.1)
BRCA2, no. (%)	30 (23.1)	17 (28.3)
HER2 status	HER2+ patients excluded	
HR status	HR+ patients included in the trial, excluded from the TNBC subgroup	
Tumor stage	Locally advanced or metastatic breast cancer	
Gender	All women	
Age		
<50 y, no. (%)	92 (70.8)	37 (61.7)
50 to <65 y, no.(%)	32 (24.6)	21 (35.0)
≥65 y,no.(%)	6 (4.6)	2 (3.3)
Ethnicity ,no. (%)		
Not Hispanic or Latino	9 (73.1)	40 (66.7)
Region*		
Europe, no. (%)	57 (43.8)	27 (45.0)
ECOG PS		
0 / 1 / 2, %	53.8 / 43.8 / 1.5	61.7 / 38.3 / 0.0
<b>Previous therapies</b>		
Prior platinum, no. (%)	31 (23.8)	19 (31.7)
Prior endocrine, no (%)	19 (14.6)	7 (11.7)
Prior cytotoxic regimens for ABC		
Median (min, max)	1.0 (0, 10)	1.0 (0,3)
0, no (%)	52 (40.0)	26 (43.8)
1, no (%)	50 (38.5)	21 (35.0)
2, no (%)	21(16.2)	9 (15.0)
3, no (%)	6 (4.6)	4 (6.7)
≥4, no (%)	1 (0.8)	0 (0.0)

\*Belgium, France, Germany, Ireland, Israel, Italy, Poland, Russia, Spain, Ukraine, United Kingdom.

**Table 12: TNBC subgroup in the TNT (NCT00532727) trial<sup>21,23</sup>**

Therapy group gBRCA1/2m TNBC*, n (%)	Carboplatin 25 (58.1)	Docetaxel 18 (41.9)
<b>Trial design</b>		
Randomization	1:1 to carboplatin or docetaxel	
Enrolment	UK trial, open label, phase 3 trial	
Cross-over	Cross-over was allowed	
Duration of therapy	6 cycles of therapy, maximum 8 cycles at the investigator's discretion	
Endpoints	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primary: ORR (CR or PR), assessed by an independent committee using RECIST v1.1</li> <li>• Secondary: PFS, OS, response to crossover treatment, tolerability and safety, graded according to CTCAE v3.0</li> </ul>	
<b>Patient characteristics</b>		
BRCA status		
gBRCA1m, no. (%)	16 (8.5)	15 (8)
gBRCA2m, no. (%)	9 (4.8)	3 (1.6)
HER2 status	Included patients with any HER2 status	
HR status		
Exclusion criteria	Included patients with any ER and PgR status	
ER+, no. (%)	11 (26%)	
Tumor stage	Recurrent locally advanced disease or metastatic breast cancer	
Age	Not reported for the subgroup	
Gender	Not reported for the subgroup	
Race / ethnicity	Not reported for the subgroup	
ECOG PS	Not reported for the subgroup	
<b>Previous therapies</b>		
Prior platinum	Excluded individuals that were previously treated with platinum therapy	
Prior cytotoxic regimens for ABC		
Median (min, max)	Not reported	
No. of regimens	Not reported	
	Excluded individuals with a previous exposure to taxane in adjuvant chemotherapy within 12 months of trial entry	
	Excluded individuals with a previous treatment with a taxane for rLA which was not completely excised	
	Individuals with a previous chemotherapy for MBC were excluded (unless it was with an anthracycline)	

\*The actual number with triple-negative gBRCA1/2m rLA/MBC is unknown, as 11 (26%) of the patients had ER+ gBRCA1/2m rLA/MBC, while the PgR and HER2 status of these patients were not reported

## 6.2.5 Efficacy endpoint - Overall Survival (OS)

### EMBRACA trial

Survival data from the EMBRACA trial are still immature. The interim mOS of patients treated with talazoparib was 22.3 months (95% CI, 18.1, 26.2), compared to 19.5 month (95% CI, 16.3, 22.4) for the patients treated with single-agent PCT (HR=0.76 [95% CI, 0.54, 1.06], p=0.105), performed at 51% maturity (163 or 37.8% deaths among 431 patients in ITT) with a median follow-up of 11.2 months. The results are not statistically significant at the interim analysis, but show a numerical improvement of 2.8-month in favour of talazoparib.<sup>2,11</sup>

OS specific to the TNBC subgroup is not available.

**Table 13:** OS data available in the EMBRACA trial<sup>2</sup>

Trial	Treatment	Sample Size	Median OS (months)	95% CI	Hazard Ratio	P-value
EMBRACA (ITT)	Talazoparib	287	22.3	18.1-26.2	0.76 (0.55-1.06)	0.11
	PCT	144	19.5	16.3-22.4		
EMBRACA (TNBC)	Talazoparib	190	NA	NA	NA	NA
	PCT	60	NA	NA		

Cross-over was not allowed in the EMBRACA trial. However, 62% of patients in the talazoparib-group and 68% of the patients in the PCT-group received subsequent anticancer therapy after the trial. Approximately one third of the patients in both groups, received platinum (carboplatin or cisplatin) after the trial. PARPi was received by 1% of the patients in the talazoparib-group and 18% of the patients in the PCT-group.<sup>2</sup> This may have impacted the overall survival outcome.

**Conclusion:** the OS data in the EMBRACA trial is not fully mature. At the interim analysis, mOS of the patients treated with talazoparib (22.3 [95% CI, 18.1, 26.2]), showed a numerical improvement of 2.8-month, compared to PCT (19.5 [95% CI, 16.3, 22.4], HR=0.76 [95% CI, 0.55, 1.06], p=0.11).<sup>2</sup> The results may possibly be confounded by post-progression therapies.

### TNT trial

Median OS of patients in the ITT population in the TNT trial, treated with carboplatin and docetaxel, was 12.8 months (95% CI, 10.6, 15.3) and 12.0 months (95% CI, 10.2, 13.0) respectively.<sup>21</sup>

The mOS outcomes for the patients with *gBRCA1/2* rLA/MBC treated with carboplatin or docetaxel were not reported, only the OS restricted mean difference was presented (ref. 21 suppl., fig. S2B).

**Table 14:** OS data available in the TNT trial<sup>21</sup>

Trial	Treatment	Sample Size	Median OS (months)	95% CI	Hazard Ratio	P-value
TNT (ITT)	Carboplatin	188	12.8	10.6-15.3	NA	0.96
	Docetaxel	188	12.0	10.2-13.0		
TNT	Carboplatin	25	NA	NA	NA	0.97

(gBRCAm)	Docetaxel	18	NA	NA		
----------	-----------	----	----	----	--	--

The OS outcome in TNT trial is possibly confounded by the therapies received after progression.

The TNT trial allowed cross-over upon progression or unacceptable toxicity, which resulted in 56% of the patients with gBRCA1/2m rLA/MBC receiving carboplatin at progression.<sup>21</sup>

**Conclusion:** the mOS outcomes for gBRCA1/2m sub-group in the TNT trial were not reported.<sup>21</sup> The OS outcomes may have been confounded by the post-progression therapies.

## 6.2.6 Efficacy endpoint - Progression Free Survival (PFS)

### EMBRACA trial

In the EMBRACA trial, mPFS of patients treated with talazoparib was 8.6 months (95% CI, 7.2-9.3), compared with 5.6 months (95% CI, 4.2-6.7) for patients treated with physician's choice single-agent chemotherapy (figure 5). Treatment with talazoparib demonstrated a statistically significant 3-months improvement in BICR-assessed mPFS (HR=0.54 [95% CI, 0.41-0.71]) vs PCT, and demonstrated a reduced risk of progression or death of 46% in patients with gBRCA1/2m HER2- LA/MBC.<sup>2</sup>

PFS of patients with triple-negative gBRCA1/2m LA/MBC were consistent with the overall PFS results. mPFS of patients with triple-negative gBRCA1/2m LA/MBC was 5.8 months (95% CI, 5.3, 7.7) in the talazoparib group, compared to 2.9 months (95% CI, 1.7, 4.6) in the PCT-group, showing a statistically significant 2.9-month PFS prolongation in favour of talazoparib. Treatment with talazoparib resulted in 40% reduction in risk of progression or death (HR=0.60 [95% CI, 0.41, 0.87], p=0.0075).<sup>3</sup>

**Table 15:** PFS data available in the EMBRACA trial<sup>2,3</sup>

Trial	Treatment	Sample Size	Median PFS (months)	95% CI	HR (95% CI)	P-value
EMBRACA (ITT)	Talazoparib	287	8.6	7.2-9.3	0.54 (0.41-0.71)	<0.0001
	PCT	144	5.6	4.2-6.7		
EMBRACA (TNBC)	Talazoparib	130	5.8	5.3-7.7	0.60 (0.41- 0.87)	0.0075
	PCT	60	2.9	1.7-4.6		

Further in support of the PFS outcomes in triple-negative gBRCA1/2m LA/MBC, the investigator-assessed ORR amongst unconfirmed CR/PR responders in the EMBRACA trial was 61.8% (95% CI, 51.6, 71.2) in talazoparib group, compared to 12.5% (95% CI, 4.7, 25.3) in the standard-therapy group,<sup>2</sup> an improvement of almost 5 times.

**Table 16:** ORR data available in the EMBRACA trial<sup>2</sup>

Trial	Treatment	Sample Size	ORR (%)	95% CI	Odds Ratio	Relative Risk
EMBRACA (TNBC)	Talazoparib	219	61.8	55.8-69.0	4.99 (2.9-8.8) p<0.0001	3.33 (2.34, 4.46)
	PCT	114	12.5	19.3-36.3		



In addition, 37% of responders treated with talazoparib showed a long-lasting response to treatment.<sup>2</sup> The number of patients with triple-negative *gBRCA1/2m* LA/MBC with a continued response at 12 months was 17%.<sup>3</sup>

Moreover, the CBR at 24 weeks was >2 times higher for patients treated with talazoparib (61.5%), compared to the standard therapy group (27.1%), RR=2.31 (95% CI, 1.48, 3.59), p=0.0002.<sup>3</sup>

**Conclusion:** treatment with talazoparib demonstrated a superior efficacy, both in the overall ITT population and in the TNBC subgroup. In ITT, treatment with talazoparib resulted in statistically significant 3-month improvement in BICR-assessed PFS (8.6 [95% CI, 7.2-9.3] vs. 5.6 [95% CI, 4.2-6.7], HR=0.54 [95% CI, 0.41-0.71], p<0.0001), meeting the MCRD criteria defined in the protocol.<sup>2</sup>

PFS of patients with triple-negative *gBRCA1/2m* LA/MBC were consistent with the overall PFS results in ITT, showing statistically significant 2.9-month PFS prolongation and 40% reduction in risk of progression or death in favour of talazoparib (5.8 [95% CI, 5.3, 7.7] vs. 2.9 [95% CI, 1.7, 4.6], HR=0.60 [95% CI, 0.41, 0.87], p=0.0075).<sup>3</sup>

Further in support of the PFS outcomes in triple-negative *gBRCA1/2m* LA/MBC, investigator-assessed ORR and CBR24 were also higher for patients treated with talazoparib and showed an almost 5 times (61.8% vs. 12.5%) and almost 3 times (61.5% vs. 27.1%) improvement, compared to patients treated with single-agent PCT respectively.<sup>2,3</sup> A subset of responders with triple-negative *gBRCA1/2m* LA/MBC (17%) have also demonstrated a continued response at 12 months.<sup>3</sup>

These findings demonstrate that talazoparib has superior efficacy in the TNBC subgroup.<sup>3</sup>

### TNT trial

mPFS of patients with *gBRCA1/2m* recurrent LA/MBC in the TNT trial, treated with carboplatin was 6.8 months, compared to 4.4 months for patients treated with docetaxel<sup>21</sup> (ref. 21, fig. 3B).

Restricted mean PFS difference was 2.6 months (95% CI, 0.11, 5.12), p=0.04,<sup>21</sup> indicating a better PFS outcome for patients with *gBRCA1/2m* rLA/MBC in the carboplatin group (ref. 21, figure 3B).

**Table 17:** PFS data available in the TNT trial<sup>21</sup>

Trial	Treatment	Sample Size	Median PFS (months)	95% CI	Hazard Ratio	P-value
TNT ( <i>gBRCAm</i> )	Carboplatin	25	6.8	NA	NA	0.04
	Docetaxel	18	4.4	NA		

The PFS benefit in favour of carboplatin was supported by an improvement in ORR of the patients with *gBRCA1/2m* rLA/MBC. The ORR of the patients treated with carboplatin was 68%, compared to 33.3% in the docetaxel-group, corresponding to a doubling of response, or an ARR of 34.7% (95% CI, 6.3, 63.1), p=0.03.<sup>21</sup>

**Table 18:** ORR data available in the TNT trial<sup>21</sup>

Trial	Treatment	Sample Size	ORR (%)	95% CI	Odds Ratio	Relative risk
TNT ( <i>gBRCAm</i> )	Carboplatin	25	68.0	NA	NA	2.04 (1.01, 4.13)
	Docetaxel	18	33.3	NA		

**Conclusion:** patients treated with carboplatin in the TNT trial demonstrated mPFS of 6.8 months, compared to 4.4 months mPFS for patients treated with docetaxel, with a restricted mean PFS difference of 2.6 months (95% CI, 0.11, 5.12),  $p=0.04$ . Investigator-assessed ORR of the patients with *gBRCA1/2m* rLA/MBC treated with carboplatin was two times higher (68%), compared to the ORR of patients treated with docetaxel (33.3%),  $p=0.03$ .<sup>21</sup>

## 6.2.7 Efficacy endpoint – Safety

### EMBRACA trial

In general, the safety profile of talazoparib in the EMBRACA trial was similar across the HR+ and TNBC subgroups. Common AEs included anemia, fatigue and nausea with talazoparib and nausea, fatigue neutropenia with PCT.<sup>2,3</sup>

In the ITT population in EMBRACA trial the number of patients treated with talazoparib with grade 3 or 4 hematologic AEs was 54.9% and with non-hematologic AEs was 31.8% respectively.<sup>2</sup>

In the triple-negative subgroup SAEs occurred in 43 (33.1%) patients in the talazoparib-group, compared to 16 (30.8%) patients in the PCT group. Few patients experienced AEs resulting in permanent discontinuation of talazoparib ( $n=8$ , 6.2%), vs PCT ( $n=4$ , 7.7%).<sup>3</sup>

Hematologic AEs were more frequently observed compared to the non-hematologic AEs in the triple-negative *gBRCA1/2m* LA/MBC subgroup. Grade  $\geq 3$  anemia / neutropenia / thrombocytopenia occurred in 40.0% / 26.2% / 16.9% patients respectively.<sup>3</sup>

Common non-hematologic AEs ( $\geq 20\%$ ) in the TNBC subgroup were nausea, fatigue, headache, alopecia, decreased appetite, back pain, vomiting and cough.<sup>3</sup>

**Conclusion:** the safety profile of triple-negative *gBRCA1/2m* LA/MBC treated with talazoparib was tolerable, with hematologic AEs more frequently observed. Grade  $\geq 3$  anemia / neutropenia / thrombocytopenia occurred in 40.0% / 26.2% / 16.9% patients respectively. Only 8 (6.2) patients discontinued treatment due to AEs.<sup>3</sup>

### TNT trial

The overall safety (any grade) of the patients, nor the most common AEs, were not reported for the *gBRCA1/2m* rLA/MBC sub-group in the TNT trial.

In ITT population, hematologic and non-hematologic grade 3 or 4 AEs occurred in 36% and 48% of the patients, treated with carboplatin respectively. In the docetaxel-group the number of patients that experienced hematologic and non-hematologic grade 3 or 4 AEs were 23.5% and 52.9% respectively.<sup>21</sup>

**Conclusion:** information regarding safety of the *gBRCA1/2m* triple-negative LA/MBC treated with carboplatin is limited. Hematologic and non-hematologic grade 3 or 4 AEs occurred in 36% and 48% of *gBRCA1/2m* rLA/MBC patients treated with carboplatin respectively.<sup>21</sup> No additional safety information specific to the *gBRCA1/2m* rLA/MBC subgroup was provided in the TNT trial.

## 6.2.8 Efficacy endpoint – Quality of Life (QoL)

### EMBRACA trial

The overall QoL outcomes from the EMBRACA trial are described in section 5.6.

For the triple-negative *gBRCA1/2m* LA/MBC subgroup, a significant improvement of GHS/QoL in favour of talazoparib over PCT was observed (12.5 [95% CI, 7.1, 17.8],  $p < 0.0001$ ). Additionally, significant improvements were observed in the physical, role, social functions on the EORTC QoL-C30 scale and in body image on the EORTC QoL-BR23 scale, in favour of talazoparib over PCT. Significant improvements in the EORTC QoL-C30 symptoms of fatigue, pain, appetite loss, and EORTC QoL-BR23 breast and arm symptoms were also in favour of talazoparib.

Significant delays in TTD favouring talazoparib over PCT were observed for GHS/QoL, pain, physical, role, emotional, cognitive and social functions; systemic therapy side effects, body image, symptoms of fatigue, insomnia, appetite loss and arm symptoms.

**Conclusion:** significant overall improvement in PRO and significant delay in TTD in PROs favoured talazoparib vs. PCT in the TNBC subgroup in the EMBRACA trial. This finding demonstrates the superior QoL over PCT in the TNBC subgroup.

### TNT trial

QoL was not evaluated in the TNT trial. There is no data available on the QoL of patients with triple-negative *gBRCA1/2m* LA/MBC treated with carboplatin.

## 7 References

- 1 European Medicines Agency. Talazoparib SmPC. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talzenna-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talzenna-epar-product-information_en.pdf), last accessed on Oct. 9<sup>th</sup>, 2019.
- 2 Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Goncalves A, Lee K-H, *et al.* Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline *BRCA* mutation. *N Engl J Med.* 2018;379:753-63.
- 3 Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Goncalves A, Lee K-H, Fehrenbacher L, *et al.* Outcomes in Clinically Relevant Patient Subgroups from the EMBRACA Study: Talazoparib vs Physician's Choice Standard-of-Care Chemotherapy. *JNCI Cancer Spectrum.* Accepted manuscript, published online: 09 November 2019.
- 4 Ettl J, Quek RGW, Lee K-H, Rugo HS, Hurvitz S, Goncalves A, *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. *Ann Oncol.* 2018;0:1-9.
- 5 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018. 2018;68(6):394-424.

- 6 Crocetti E, Gori S, Falcini F. Metastatic breast cancers: Estimates for Italy. *Tumori*. 2018;104(2):116-120.
- 7 Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Reis LA, *et al.* US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5):dju055.
- 8 Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RG. A systematic review of the international prevalence of *BRCA* mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol*. 2019;11:543-561.
- 9 Bayraktar S, Gutierrez-Barrera AM, Lin H, Elsayegh N, Tasbas T, Litton JK, *et al.* Outcome of metastatic breast cancer in selected women with or without deleterious *BRCA* mutations. *Clin Exp Metastasis* 2013;30(5):631-42.
- 10 Tung N, Battelli C, Allen B, Kaldate R, Bhatnagar S, Bowles K, *et al.* Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for *BRCA1* and *BRCA2* testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer* 2015;121(1):25-33.
- 11 European Medicines Agency. Talazoparib EPAR - Public assessment report. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talzenna>, last accessed on Oct. 9<sup>th</sup>, 2019.
- 12 Irvin W, Muss HB, Mayer DK. Symptom management in metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2011;16(9):1203-1214.
- 13 Cleeland CS, Mayer M, Dreyer NA, Yim YM, Yu E, Su Z, *et al.* Impact of symptom burden on work-related abilities in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: Results from a substudy of the VIRGO observational cohort study. *Breast*. 2014;23(6):763-769.
- 14 Jehn CF, Flath B, Strux A, Krebs M, Possinge K, Pezutto A, *et al.* Influence of age, performance status, cancer activity, and IL-6 on anxiety and depression in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136(3):789-794.
- 15 Danish Medicines Council. Medicinrådets protokol for vurdering af talazoparib til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk HER2- brystkræft med *BRCA1/2* mutation - version 1.2. <https://medicinraadet.dk/media/11814/medicinraadets-protokol-for-vurdering-af-talazoparib-til-lokalt-fremskreden-eller-metastatisk-her2-brystkraeft-med-BRCA12-mutation-vers-12.pdf>, last accessed on Oct. 9<sup>th</sup>, 2019.
- 16 European Medicines Agency. Eribulin SmPC. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/halaven>, last accessed on Oct. 9<sup>th</sup>, 2019.
- 17 Danish Medicines Agency. Capecitabine SmPC. Available at: <http://produktresume.dk/>
- 18 Danish Medicines Agency. Vinorelbine SmPC. Available at: <http://produktresume.dk/>
- 19 Danish Medicines Agency. Carboplatin SmPC. Available at: <http://produktresume.dk/>
- 20 Danish Medicines Agency. List of nationally approved products (incl. capecitabine, vinorelbine and carboplatin). Available at: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/godkendelse-af->

[medicin/lister-over-godkendte-og-afregistrerede-laegemidler/saadan-bruger-du-listen-over-godkendte-laegemidler/](#).

- 21 Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, *et al.* Carboplatin in *BRCA1/2*-mutated and triplenegative breast cancer *BRCAness* subgroups: the TNT Trial. *Nature Medicines*. 2018;24:628-637.
- 22 EMBRACA clinical trial (NCT01945775). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01945775?term=EMBRACA&rank=1>, last accessed Oct. 9<sup>th</sup>, 2019.
- 23 TNT clinical trial (NCT00532727). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00532727?term=NCT00532727&rank=1>, last accessed Oct. 9<sup>th</sup>, 2019.
- 24 Danish Breast Cancer Cooperative Group. Chapter 18. Behandling af cancer mammae med fjernmetastaser. 2018.
- 25 Turner NC, Telli ML, Rugo HS, Mailliez A, Ettl J, Grischke EM, *et al.* A phase II study of talazoparib after platinum or cytotoxic nonplatinum regimens in patients with advanced breast cancer and germline *BRCA1/2* mutations (ABRAZO). *Clin Cancer Res*. 2018;25(9):2717-2724.
- 26 Hurvitz SA, Quek RGW, Turner NC, Telli ML, Rugo HS, Mailliez A, *et al.* Quality of life with talazoparib after platinum or multiple cytotoxic non-platinum regimens in patients with advanced breast cancer and germline *BRCA1/2* mutations: patient-reported outcomes from the ABRAZO phase 2 trial. *Eur J Cancer*. 2018;104:160-168.
- 27 Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, *et al.* EORTC QLQ-C30 Reference Values. Brussels, Belgium: European Organisation for Research and Treatment of Cancer 2008. [https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference\\_values\\_manual2008.pdf](https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference_values_manual2008.pdf), last accessed on Oct. 9<sup>th</sup>, 2019.
- 28 Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, *et al.* 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018;29(8):1634-1657.
- 29 Lord CJ, Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy. *Nature*. 2012;481(7381):287-294.
- 30 Sundhedspolitisktidsskrift. Her er Danske Regioners 7 ændringsforslag af Medicinrådet. <https://sundhedspolitisktidsskrift.dk/nyheder/2479-her-er-danske-regioners-7-aendringsforslag-af-medicinraadet.html>, last accessed on Nov.28th, 2019.

## 8 Appendices

### 8.1 Appendix 1: Literature search

#### MEDLINE search

MEDLINE search was performed using PubMed on June 25<sup>th</sup> 2019.

Table A1: PubMed search

Search	Add to builder	Query	Items found
#22	<a href="#">Add</a>	Search (#20 AND #21)	80
#21	<a href="#">Add</a>	Search ("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])	1265674
#20	<a href="#">Add</a>	Search (#18 NOT #19)	205
#19	<a href="#">Add</a>	Search (Animals[mh] NOT Humans[mh])	4591514
#18	<a href="#">Add</a>	Search (#13 AND #17)	205
#17	<a href="#">Add</a>	Search (#14 OR #15 OR #16)	23340
#16	<a href="#">Add</a>	Search (carboplatin[mh] OR carboplatin*[tiab] OR paraplatin*[tiab])	16833
#15	<a href="#">Add</a>	Search (capecitabine[mh] OR capecitabine[tiab] OR xeloda*[tiab])	6486
#14	<a href="#">Add</a>	Search (talazoparib[nm] OR talazoparib[tiab] OR BMN-673[tiab] OR BMN673[tiab] OR talzena*[tiab])	133
#13	<a href="#">Add</a>	Search (#5 AND #9 AND #12)	5239
#12	<a href="#">Add</a>	Search (#10 OR #11)	864244
#11	<a href="#">Add</a>	Search Neoplasm Metastasis[mh]	194385
#10	<a href="#">Add</a>	Search (mTNBC[tiab] OR metastatic[tiab] OR metastas*[tiab] OR advanced[tiab])	798155
#9	<a href="#">Add</a>	Search (#6 OR #7 OR #8)	13032
#8	<a href="#">Add</a>	Search (((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])	3062
#7	<a href="#">Add</a>	Search (hormone receptor negative[tiab] OR triple negative[tiab])	11364
#6	<a href="#">Add</a>	Search Triple Negative Breast Neoplasms[mh]	3786
#5	<a href="#">Add</a>	Search (#1 OR #4)	401655
#4	<a href="#">Add</a>	Search (#2 AND #3)	351428
#3	<a href="#">Add</a>	Search (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])	2909196
#2	<a href="#">Add</a>	Search (breast[tiab] OR breasts[tiab] OR mammary[tiab])	453651
#1	<a href="#">Add</a>	Search Breast neoplasms[mh]	277352

80 records identified via MEDLINE search were screened and evaluated for their eligibility.

## CENTRAL search

CENTRAL search was performed using Cochrane Library on June 25<sup>th</sup> 2019.

Table A2: CENTRAL search

#1	[mh "Breast Neoplasms"]	S	MeSH	Limits	11655
#2	((breast* OR mammary) near/3 (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma*));ti,ab,kw			Limits	34111
#3	#1 OR #2			Limits	34112
#4	[mh "Triple Negative Breast Neoplasms"] or "triple negative breast cancer":kw			Limits	704
#5	("hormone receptor negative" OR "triple negative");ti,ab			Limits	1197
#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			Limits	74
#7	#4 OR #5 OR #6			Limits	1326
#8	(mTNBC OR metastatic OR metastas* OR advanced);ti,ab			Limits	72726
#9	"metastatic breast cancer":kw OR [mh "Neoplasm Metastasis"] OR breast metastasis:kw			Limits	7738
#10	#8 OR #9			Limits	74701
#11	#3 AND #7 AND #10			Limits	735
#12	(talazoparib OR "BMN 673" OR BMN673 OR talzenna);ti,ab,kw			Limits	36
#13	(capecitabine OR xeloda);ti,ab,kw			Limits	3334
#14	(carboplatin* OR paraplatin*);ti,ab,kw			Limits	6234
#15	#12 OR #13 OR #14			Limits	9503
#16	#11 AND #15			Limits	232
#17	("conference abstract" OR review):pt			Limits	171453
#18	NCT*.au			Limits	137943
#19	("clinicaltrials gov" OR trialsearch):so			Limits	255369
#20	#17 OR #18 OR #19			Limits	426886
#21	#16 NOT #20			Limits	68

68 records identified via the CENTRAL search were screened and evaluated for their eligibility.

## Additional search

In addition to the systematic literature search defined in the protocol, three publications were found by conducting a search for relevant publications in PubMed.

## Evaluation criteria

Records identified via MEDLINE, CENTRAL and additional searches were evaluated based on the below criteria.

Table A3: Inclusion and exclusion criteria

<b>Inclusion criteria</b>	Population: patients with locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer with <i>BRCA</i> 1/2 mutation Intervention: Talazoparib Comparators: Carboplatin-based treatments (including combination therapy), capecitabine Outcomes: Overall survival, progression-free survival, adverse reactions, quality of life Settings (if applicable): Not defined Study design: RCT Language restrictions: None Other search limits or restrictions applied: None
<b>Exclusion criteria</b>	Study design: other designs than RCT Other search limits or restrictions applied: phase 1 and 2a

Based on inclusion / exclusion criteria described above, 20 records were identified for a full text screening.

Table A4: List of studies excluded based on a full-text read

Reference	Reason for exclusion
<b>Excluded after full text screening</b>	
Brufsky A, et al. Second-line bevacizumab-containing therapy in patients with triple-negative breast cancer: subgroup analysis of the RIBBON-2 trial. Breast Cancer Res Treat. 2012;133(3):1067-75.	<i>BRCA</i> status not reported, results for capecitabine not reported separately.
Curigliano G, et al. Randomized phase II study of sunitinib versus standard of care for patients with previously treated advanced triple-negative breast cancer. Breast. 2013;22(5):650-6.	<i>BRCA</i> status not reported and no specific data for capecitabine or carboplatin.
Curigliano G, et al. Antiangiogenic therapy in recurrent breast cancer with lymphangitic spread to the chest wall: A randomized phase II trial of bevacizumab with sequential or concurrent oral vinorelbine and capecitabine. Breast. 2015;24(3):263-71.	No data for TNBC subgroup and <i>BRCA</i> status not reported.
Dieras V, et al. Iniparib administered weekly or twice-weekly in combination with gemcitabine/carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer: a phase II randomized open-label study with pharmacokinetics. Breast Cancer Res Treat. 2019. Epub 06-Jun-2019	Carboplatin administered with investigational drug. <i>BRCA</i> status not reported.
Jassem J, et al. Ixabepilone plus capecitabine in advanced breast cancer patients with early relapse after adjuvant anthracyclines and taxanes: a pooled subset analysis of two phase III studies. Breast. 2012;21(1):89-94.	Data not presented for TNBC subgroup and <i>BRCA</i> status not reported.
Masuda N, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. NEJM. 2017;376(22):2147-59.	<i>BRCA</i> status not reported.



Reference	Reason for exclusion
O'Shaughnessy J, et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. <i>NEJM</i> . 2011;364(3):205-14.	<i>BRCA</i> status not reported.
O'Shaughnessy J et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 2014;32(34):3840-7.	<i>BRCA</i> data unavailable.
Park IH, et al. Randomized Open Label Phase III Trial of Irinotecan Plus Capecitabine versus Capecitabine Monotherapy in Patients with Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Anthracycline and Taxane: PROCEED Trial (KCSG BR 11-01). <i>Cancer Res Treat</i> . 2019;51(1):43-52.	<i>BRCA</i> status not reported.
Perez EA, et al. Efficacy of ixabepilone in ER/PR/HER2-negative (triple-negative) breast cancer. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2010;121(2):261-71.	Pooled analysis of TNBC but <i>BRCA</i> status not reported.
Pivot X et al. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. <i>Ann Oncol</i> . 2016;27(8):1525-31.	<i>BRCA</i> status not reported.
Robson ME, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline <i>BRCA</i> mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. <i>Ann Oncol</i> . 2019;30(4):558-66.	Previous taxane/anthracycline treatment not specified. No separate results on capecitabine (45% of patients in "treatment of physician choice (TPC)-group" received capecitabine).
Rugo HS, et al. Efficacy and safety of ixabepilone and capecitabine in patients with advanced triple-negative breast cancer: a pooled analysis from two large phase III, randomized clinical trials. <i>Clin Breast Cancer</i> . 2018;18(6):489-97.	Pooled analysis of TNBC subset from relevant studies. <i>BRCA</i> status not reported.
Twelves C et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2014;148(3):553-61.	<i>BRCA</i> status not reported.
Twelves C et al. Subgroup analyses from a phase 3, open-label, randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in pretreated patients with advanced or metastatic breast cancer. <i>Breast Cancer (Auckl)</i> . 2016;10:77-84.	<i>BRCA</i> status not reported.
VanderWalde A et al. Long-term survival after high-dose chemotherapy followed by peripheral stem cell rescue for high-risk, locally advanced/inflammatory, and metastatic breast cancer. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> . 2012;18(8):1273-80.	Results for patients with TNBC not reported separately.
Zelnak AB, et al. Final results from phase II trial of neoadjuvant docetaxel and capecitabine given sequentially or concurrently for HER2-negative breast cancers. <i>Clin Breast Cancer</i> . 2013;13(3):173-9.	Most patients with stage I-II cancer. No previous treatment allowed. No relevant outcomes. <i>BRCA</i> status not reported.

## 8.2 Appendix 2: Results per PICO (clinical questions 1 & 2)

Table A5 Results referring to clinical questions 1 and 2 based on EMBRACA trial.

EMBRACA	Result (CI)		Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Description of methods used for estimation
	Talazo- parib N=287	PCT N=144	Differen- ce	CI	P value	Hazard/ Odds/Ri- sk ratio	CI	P value	
<b>Median OS at the interim analysis<sup>2,11</sup> (critical)</b>	<b>22.3 (18.1, 26.2)</b>	<b>19.5 (16.3, 22.4)</b>	<b>2.8</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>HR: 0.76</b>	<b>0.55, 1.06</b>	<b>0.11</b>	The median survival is based on the Kaplan–Meier estimator. The HR is based on a stratified Cox proportional hazards model
2-year survival <sup>11</sup> (critical)	45% (36.74, 53.49)	37% (24.07, 49.15)	8%	N/A	N/A	RR: 0.87	0.74, 1.03	0.10	The 2-year survival is based on the Kaplan–Meier estimator.
<b>Median PFS<sup>1,2</sup> (important)</b>	<b>8.6 (7.2, 9.3)</b>	<b>5.6 (4.2, 6.7)</b>	<b>3</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>HR: 0.54</b>	<b>0.41, 0.71</b>	<b>&lt;0.001</b>	PFS is based on the Kaplan-Meier method.
mPFS in HR+ subgroup <sup>3</sup>	9.4 (8.8, 13.0)	6.7 (5.6, 8.7)	2.7	N/A	N/A	HR: 0.47	0.32, 0.71	0.0002	Based on the subgroup analysis of PFS
mPFS in TNBC subgroup <sup>3</sup>	5.8 (5.3, 7.7)	2.9 (1.7, 4.6)	2.9	N/A	N/A	HR: 0.60	0.41, 0.87	0.0075	Based on the subgroup analysis of PFS
<b>Safety (important)</b>  <b>Hematologic grade 3-4 AEs<sup>2†</sup></b>	<b>54.9%</b>	<b>38.1%</b>	<b>16.8%</b>	<b>6.5%; 27.1%</b>	<b>0.001</b>	<b>1.44</b>	<b>1.13, 1.84</b>	<b>0.003</b>	Assessed in accordance with CTCAE v4.0
<b>Safety (important)</b>  <b>Non-hematologic grade 3-4 AEs<sup>2†</sup></b>	<b>31.8%</b>	<b>38.1%</b>	<b>-6.3</b>	<b>-16.3%, 0.37%</b>	<b>0.22</b>	<b>RR: 0.84</b>	<b>0.63, 1.10</b>	<b>0.2</b>	Assessed in accordance with CTCAE v4.0
<b>GHS/QoL<sup>3,4</sup> (important)</b>	<b>3.0 (1.2, 4.8)</b>	<b>-5.4 (-8.8, 2.0)</b>	<b>8.4</b>	<b>4.6, 12.3</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>NA</b>	<b>NA</b>	<b>NA</b>	PRO by EORTC QLQ-C30

GHS/QoL HR+ subgroup <sup>3</sup>	NA	NA	5.8	0.9, 10.7	0.02	NA	NA	NA	PRO by EORTC QLQ-C30
GHS/QoL TNBC subgroup <sup>3</sup>	NA	NA	12.5	7.1, 17.8	<0.0001	NA	NA	NA	PRO by EORTC QLQ-C30
<b>TTD in GHS/QoL<sup>4</sup> (important)</b>	<b>24.3 (13.8, NR)</b>	<b>6.3 (4.9, 12.2)</b>	<b>18</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>HR: 0.376</b>	<b>0.26, 0.55</b>	<b>&lt;0.0001</b>	Based on a longitudinal mixed-effect model
TTD in GHS/QoL HR+ subgroup <sup>3†</sup>	21.1 (14.9, NR)	12.2 (5.0, NR)	8.9	N/A	N/A	HR: 0.41	0.24, 0.70	0.0007	Based on a longitudinal mixed-effect model
TTD in GHS/QoL TNBC subgroup <sup>3†</sup>	24.3 (10.3, NR)	4.5 (3.9, 10.3)	19.8	N/A	N/A	HR: 0.33	0.19, 0.57	<0.0001	Based on a longitudinal mixed-effect model

†Data extracted from the supplementary materials

### 8.3 Appendix 3: Results per PICO (clinical question 2)

Table A6 Results referring to clinical question 2 based on the TNT trial.

TNT	Result (CI)		Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Description of methods used for estimation
	Carboplatin, N=25	Docetaxel N=18	Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Median OS (critical)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Not reported for the gBRCA1/2m subgroup
Median PFS (important) <sup>21</sup>	6.8	4.4	2.6	NA	NA	NA	NA	NA	PFS is based on the Kaplan-Meier method.
Safety (important) Hematologic grade 3 or 4 <sup>21†</sup>	36%	23.5%	12.5%	NA	NA	NA	NA	NA	
Safety (important) Non-hematologic grade 3 or 4 <sup>21†</sup>	64.0%	76.5%	-12.5%	NA	NA	NA	NA	NA	
QoL (important)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Not reported for the gBRCA1/2m subgroup

†Data extracted from the supplementary materials

# 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](http://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

<b>Lægemidlets oplysninger</b>	
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 $\geq 3$ måneder	<i>Ikke relevant</i>
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	En forskel på $\geq 3$ 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 $\geq 10$ procentpoint	$\geq 5$ 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  $\geq 3$  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  $\geq 10$  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  $\geq 10$  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  $\geq 7$  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, Howlader 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

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Hanne Melgaard Nielsen Teamledende overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
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 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
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	
<b>18</b>	<b>#13 AND #17</b>	<b>Indikation og lægemidler kombineres</b>
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	<b>#20 AND #21</b>	<b>Linje 22 = endeligt resultat</b>

### 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	<b>Indikation og lægemidler kombineres</b>
#17	("conference abstract" OR review):pt	Afgrensning (eksklusion) på publikationstype samt (en del) af de resultater, der kommer fra clinicaltrials.gov. <b>Linje 21 = endeligt resultat</b>
#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