

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

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

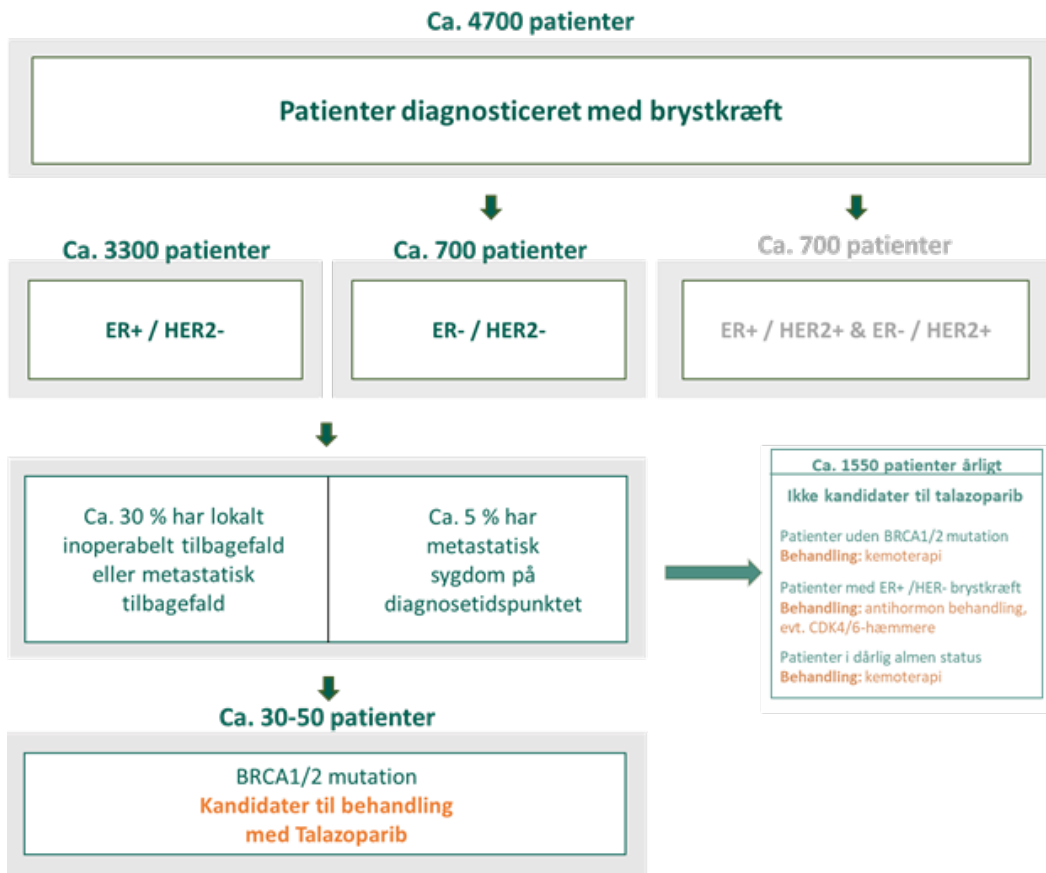
Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over og forekommer oftest hos kvinder over 50 år. Sygdommen kan opdeles i fire undertyper, afhængigt af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2). Desuden 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 ≥ 3 måneder
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	En forskel på ≥ 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 ≥ 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

Effect goal	Measure (MKRF)	Importance	Difference in absolute values		Difference in relative values		Aggregated value for effect goal
			Difference (95% CI)	Interim value	Difference (95% CI)	Interim value	
Overall survival (OS)	Median overall survival in months (3 months)	Critical	2.8 months	Cannot be categorized	HR 0.76 [0.55;1.06]	Cannot be categorized	Cannot be categorized
Progression-free survival (PFS)	Median PFS in months (3 months)	Important	2.7 months	Cannot be categorized	HR 0.47 [0.32;0.71]	Large 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 %-point [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 %-point [-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	5.8 [0.9;10.7]	No documented benefit	No data	Cannot be categorized	No documented benefit
Overall category for drug value		Cannot be categorized. The committee assesses that talazoparib overall set does not have a worse effect or safety profile than chemotherapy.					
Quality of the overall evidence		Low					

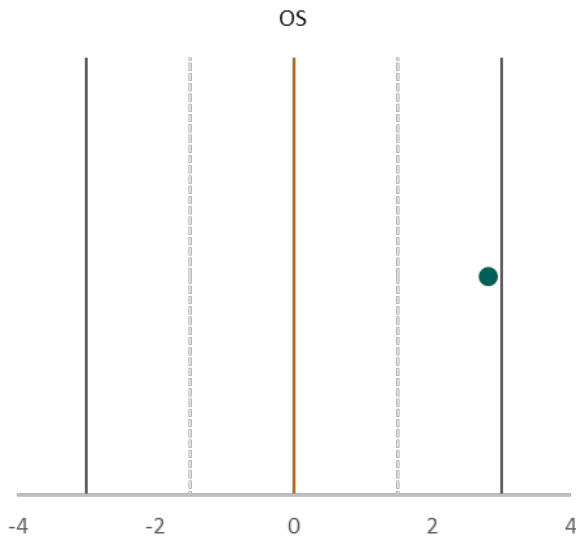
CI = confidence interval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relative risk *Data is pooled for ITT-population.

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.

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.

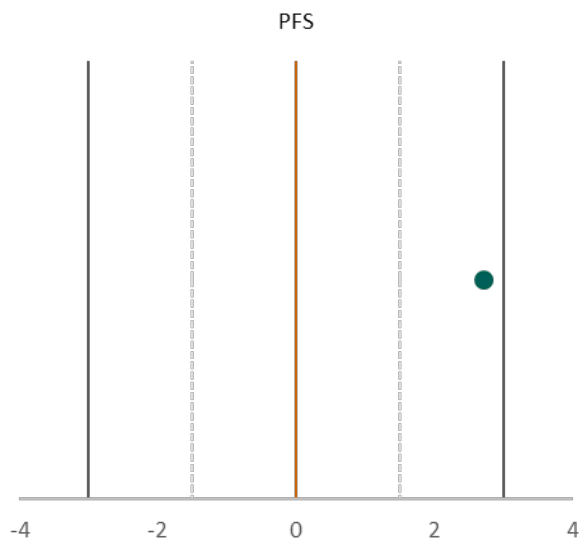
Progressionsfri overlevelse (PFS)

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.

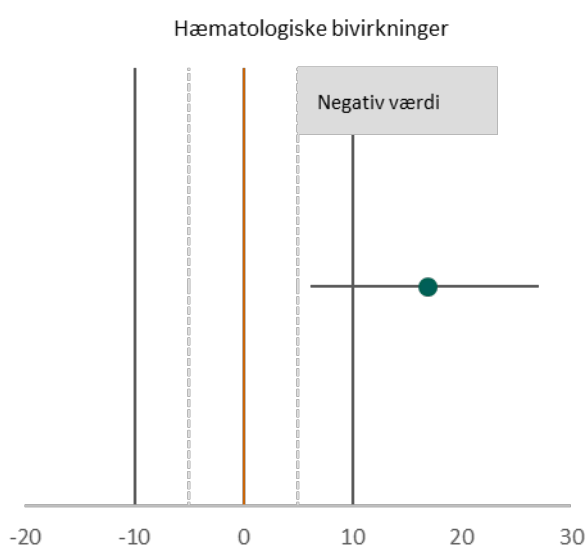
Bivirkningerne er opdelt i hæmatologiske og non-hæmatologiske, og for begge grupper er data opgivet for hele populationen.

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.

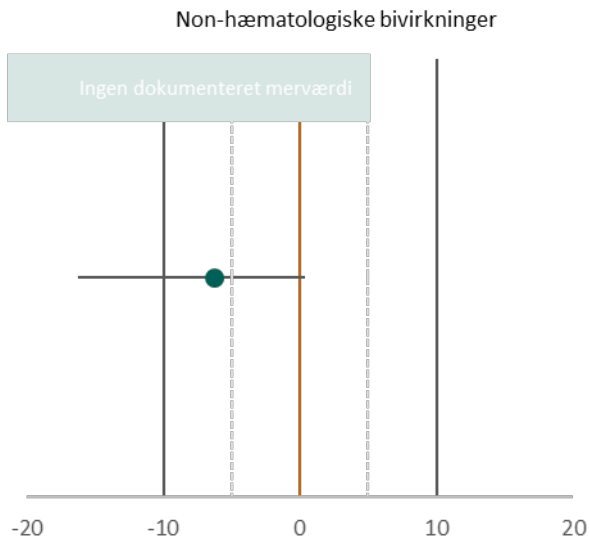
Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3, har talazoparib foreløbigt en negativ værdi vedr. hæmatologiske bivirkninger.

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.

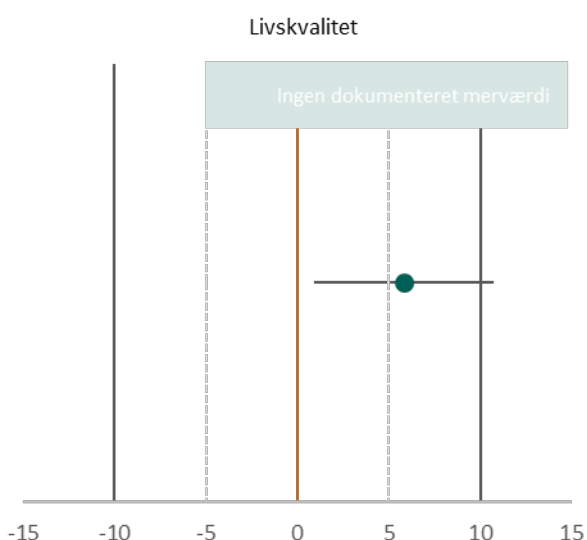
På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at talazoparib har en værdi, der ikke kan kategoriseres sammenlignet med kemoterapi (lav evidenskvalitet for hæmatologiske bivirkninger, meget lav evidenskvalitet for non-hæmatologiske bivirkninger, samlet lav). Fagudvalget vurderer, at de bivirkninger, der 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
Overall category for drug value		Cannot be categorized. The committee judges that talazoparib overall set does not have a worse effect or safety profile than chemotherapy					
Quality of the overall evidence		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.

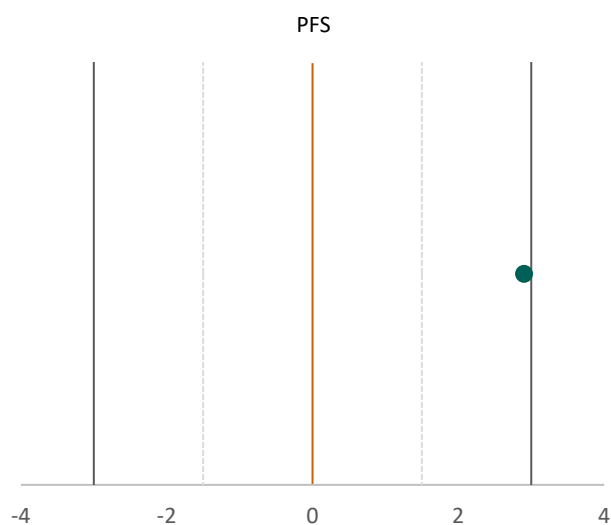
Der er i EMBRACA-studiet ikke overlevelsedata for subgruppen af triple-negative patienter. Derfor kan effekten af talazoparib ikke vurderes for effektmålet overlevelse, og den foreløbige værdi af talazoparib på aggregeret niveau for effektmålet overlevelse kan derfor ikke kategoriseres.

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

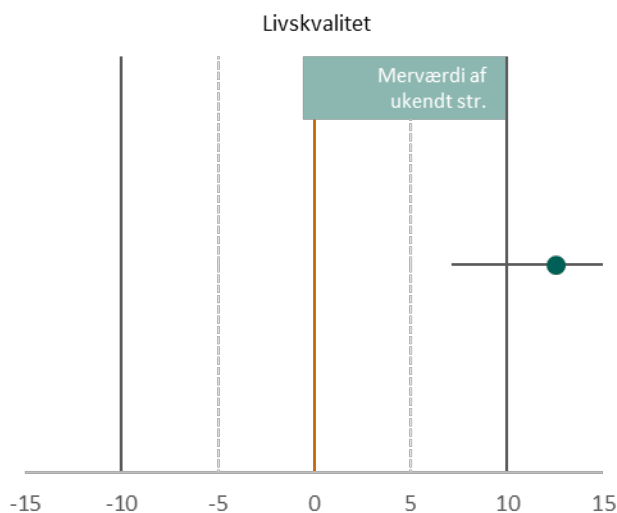
Som beskrevet i protokollen er effektmålet bivirkninger vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi behandlingsmålet primært er at forlænge tiden til progression uden at påføre patienterne markant flere bivirkninger. På den baggrund finder fagudvalget, at bivirkninger (adverse 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, 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.* 2015;107(6):djv048–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%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

Formand	Indstillet af
Hanne Melgaard Nielsen Overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
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 medicinraadet@medicinraadet.dk
--

Versionslog

Version	Dato	Ændring
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.

	Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention (effekt af tildeling til intervention)	Manglende data for effektmål	Risiko for bias ved indsamlingen af data	Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres	Overordnet risiko for bias
EMBRACA	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 ^a	not serious	serious ^b	none	108/287 (37.6%)	55/144 (38.2%)	HR 0.76 (0.55 to 1.06)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Progression free survival											
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	NA	NA	HR 0.47 (0.32 to 0.71)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Hæmatologiske bivirkninger											
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^c	not serious	none	157/287 (54.7%)	48/126 (38.1%)	RR 1.44 (1.13 to 1.84)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Non-hæmatologiske bivirkninger											
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^c	serious ^b	none	92/287 (32.1%)	48/126 (38.1%)	RR 0.84 (0.63 to 1.10)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Livskvalitet											
1	randomised trials	not serious	serious ^a	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 ^a	not serious	not serious	none	NA	NA	HR 0.60 (0.41 to 0.87)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Hæmatologiske bivirkninger											
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^c	not serious	none	157/287 (54.7%)	48/126 (38.1%)	RR 1.44 (1.13 to 1.84)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Non-hæmatologiske bivirkninger											
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^c	serious ^b	none	92/287 (32.1%)	48/126 (38.1%)	RR 0.84 (0.63 to 1.10)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Livskvalitet											
1	randomised trials	not serious	serious ^a	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