

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de talazoparib (Talzenna®) en pacientes con cáncer de mama HER-2 negativo con mutaciones BRCA 1/2 en progresión a tratamientos previos

IPT, 32/2021. V1

Fecha de publicación: 25 de junio de 2021¹

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es una enfermedad neoplásica con una elevada heterogeneidad biológica y genética. El análisis mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHC) permite establecer varios subtipos básicos, considerando los receptores de estrógenos y progestágenos, así como la sobreexpresión de HER 2: los subtipos luminales 1 y 2, con receptores hormonales (HR) para estrógenos y/o progestágenos positivos, el que presenta sobreexpresión de HER 2+ y el cáncer de mama triple negativo (CMTN), con HR- (receptores de estrógenos y progestágenos negativos) y HER 2 también negativo. El CMTN se asocia a peor pronóstico, cuenta con menos alternativas de tratamiento médico que los otros subtipos y posee mayor tendencia a presentar mutaciones en el gen BRCA (el 14,3% la presentan, 12,4% BRCA1 y 1,9% BRCA2) (1). En general, aproximadamente un 5% de los casos de CM presentan mutación germinal en el gen BRCA (gBRCAm).

El CM ocupa, después del colorrectal y próstata, el tercer lugar en incidencia en España (32.953 nuevos casos anuales en 2020)(1) y el 4º en número de defunciones, por detrás del pulmonar, colorrectal y próximo al de páncreas. En mujeres, ocupa el primer lugar en incidencia y en defunciones. Supone el 28,1% del total de nuevos casos de cáncer en mujeres españolas (similar al 26,4% en Europa) y el 14,6% de las defunciones por cáncer (datos de 2018)(2). Su incidencia se mantiene estable en España en los últimos 15 años.

El diagnóstico se fundamenta en el examen clínico, radiológico y patológico, y la estadificación sigue la clasificación TNM(3). Los estadios III y IV corresponden a la enfermedad localmente avanzada y metastásica, respectivamente. El 10% de los diagnósticos de cáncer de mama se producen ya en un estadio metastásico, y un 30% de los diagnosticados con cáncer localizado presentan recaídas tras su tratamiento, llegando al estadio metastásico (4). En pacientes con cáncer avanzado que ya han recaído tras haber recibido antraciclinas y/o taxanos, se encuentran

medianas de supervivencia entre 12 y 28 meses. La supervivencia a 5 años de pacientes con cáncer de mama metastásico es de un 28%. No obstante, existen diferencias importantes a nivel pronóstico en función del fenotipo tumoral (5,6).

La inmensa mayoría de los casos de CM se producen en mujeres (99,7% de los fallecimientos), si bien algunos hombres también se ven afectados, con mayor tendencia a presentar el subtipo de CMTN. Este informe se refiere a pacientes de ambos sexos.

Terapia actual: comparadores y variables resultado

Los estadios localmente avanzado (III) y metastásico (IV), requieren una farmacoterapia sistémica, una vez que el abordaje local ya no es suficiente para evitar la diseminación del tumor y el daño funcional. Este se produce a diversos niveles, destacando la diseminación cerebral, ósea y hepática, entre otras (3).

La farmacoterapia para pacientes con CM avanzado o metastásico HER 2-negativo depende del subtipo que presenten. En pacientes con CMTN, la quimioterapia es el estándar en primera línea, recomendándose como opciones prioritarias antraciclinas y taxanos. Los pacientes pueden recibirlos de nuevo, aunque los hayan recibido anteriormente en un entorno (neo)adyuvante, si tras acabar aquel tratamiento permanecieron más de un año sin progresión. Para ser candidatos a antraciclinas, precisan no superar la dosis máxima acumulada y carecer de factores de riesgo que desaconsejen su uso por la cardiotoxicidad (3).

En el caso de pacientes con gBRCAm, las combinaciones con platino son otra posible opción (7,8). Una nueva opción autorizada para primera línea en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado irrecusable o metastásico, con expresión PD-L1>1%, es la combinación de atezolizumab con nab-paclitaxel (9).

Tras una primera recaída, la quimioterapia de segunda línea incluye aquellos agentes que no han sido utilizados en líneas anteriores. Los pacientes que han

¹ Fecha de adopción de la fase 2 del informe por el GC de la REvalMed SNS: 27 de mayo de 2021.

recibido solamente antraciclinas, pueden recibir taxanos, y viceversa (3). También pueden recibir terapias con platino, u otras opciones como la monoterapia con capecitabina, eribulina, vinorelbina o gemcitabina (8).

En pacientes con subtipo luminal (HR+), la terapia endocrina es el estándar de tratamiento, en dos o incluso tres líneas sucesivas alternando estrategias y agentes, mientras no se agote la terapia hormonal (10) por resistencia endocrina, alta carga tumoral o crisis visceral que requiera tratamiento quimioterápico para intentar frenar las manifestaciones clínicas (3). La adición de inhibidores de CDK 4,6 (iCDK 4,6) como palbociclib, ribociclib o abemaciclib en una de estas líneas, produce aumento relevante de la supervivencia libre de progresión (SLP) (11–13), y en algunos casos se ha mostrado también beneficio variable en supervivencia global (SG), lo cual está pendiente de nuevos resultados más maduros en algunos estudios. La adición del m-TOR everolimus a exemestano, en pacientes ya tratados anteriormente con inhibidores de aromatasas, ha mejorado 4,6 meses la mediana de SLP, pero no la SG (14).

En pacientes con subtipo luminal que requieren quimioterapia, las opciones son similares a las antes referidas para CMTN: antraciclinas y/o taxanos mientras se puedan utilizar, y opciones como capecitabina, eribulina, vinorelbina y gemcitabina en líneas posteriores (3).

Eribulina tiene indicación aprobada en pacientes que hayan recibido tanto antraciclinas como taxanos (15). No ha mostrado beneficio relevante sobre capecitabina, presenta más toxicidad hematológica, y se ha posicionado en pacientes que hayan recibido capecitabina en una línea previa o no sean candidatos a esta (5,16–20).

Las opciones mencionadas de tratamiento con sus características principales, pueden encontrarse en el anexo 1.

En estas situaciones, el tratamiento es paliativo, con el objetivo de prolongar la supervivencia y preservar la calidad de vida (3,6). Por consiguiente, las variables finales más relevantes son la SG y la calidad de vida, especialmente con cuestionarios que reflejan la salud y autonomía percibida por el propio paciente(3).

Un documento de la Organización Mundial de la Salud (2018), considera relevante un beneficio en SG de 4 meses o más (21). La escala de magnitud de beneficio clínico de ESMO para este escenario (SG>12 meses), considera que un aumento de SG con extremo inferior del IC95% del HR de 0,70 o inferior, o una diferencia entre medianas de 5 meses implica niveles elevados de beneficio clínico, siempre que no empeore la calidad de vida ni se incremente de forma relevante la toxicidad (22). Hay que tener presente que, en estas situaciones, la calidad de vida empieza a sufrir un franco deterioro (23). Dos estudios con taxanos, capecitabina y bevacizumab en CM metastásico, consideraron la SG como variable clave para demostrar equivalencia, eligiendo un HR de 1,33

(equivalente a 0,75 en sentido inverso) como margen de no inferioridad (24,25). En consecuencia, un beneficio en SG con HR de 0,75 o inferior y/o 4 meses de diferencia, puede considerarse un margen adecuado de relevancia clínica en este entorno, si se mantiene o mejora la calidad de vida con respecto al tratamiento estándar.

La SLP es una variable intermedia que presenta una correlación significativa pero moderada con la SG ($r=0,572$) en este escenario; puede ser algo mayor en terapias dirigidas (anti-HER2 y anti-VEGF) y menor en las restantes (26). No se ha estudiado aún para los iPARP. Existe un historial de tratamientos que no han mejorado significativamente la SG a pesar de mostrar un beneficio en SLP en CM avanzado (14,18,25). Sin datos de SG, la escala ESMO considera como umbral para niveles elevados de magnitud del beneficio clínico en este escenario (SLP<6 meses), una mejora de SLP con extremo inferior del HR de 0,65 o menor, conjuntamente con un aumento de la mediana de al menos 3 meses, que se refleje también en una mejora de calidad de vida medida como variable secundaria, o con reducción de la toxicidad más relevante (22).

TALAZOPARIB (TALZENNA®)

Talazoparib está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mutaciones BRCA 1/2 germinales con CM localmente avanzado o metastásico HER2 negativo. Los pacientes deben haber sido tratados previamente con una antraciclina y/o un taxano, en (neo)adyuvancia, enfermedad localmente avanzada o metastásica, a no ser que no fueran candidatos para estos tratamientos. Los pacientes con CM con HR+ deben haber recibido tratamiento hormonal previo o ser considerados no adecuados para el tratamiento hormonal (10).

Se presenta en cápsulas duras de 1 mg y 0,25 mg (para reducciones de dosis por toxicidad o interacción). La dosis recomendada es de 1 mg de talazoparib administrado una vez al día. La ficha técnica incluye recomendaciones para reducir la dosis por toxicidad a 0,75, 0,50 y 0,25 mg, sucesivamente.

Los pacientes deben recibir tratamiento hasta que se produzca progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Farmacología

Talazoparib es un inhibidor de las enzimas PARP1 y PARP2. Dichas enzimas participan en las vías de señalización de la respuesta celular al daño del ADN, como la reparación del ADN, la transcripción de genes y la muerte celular. La proteína PARP unida a un iPARP no se disocia fácilmente de un daño en el ADN, evitando así la reparación, replicación y transcripción del ADN. Esto, finalmente, da lugar a una apoptosis o muerte celular.

Talazoparib es sustrato de los transportadores de la P-gp y la BCRP. Se absorbe al menos en un 69% y su biodisponibilidad absoluta es de al menos el 41%. *In vitro*, se une en un 74% a proteínas plasmáticas. El volumen aparente medio de distribución (V_e/F) es 420 L. Sufre un metabolismo hepático mínimo. La excreción de talazoparib inalterado en la orina fue la principal vía de eliminación, que representó el 55% de la dosis administrada, y el talazoparib inalterado en heces representó el 14%. La semivida plasmática terminal media (\pm desviación estándar) fue de 90 (\pm 58) horas. El estado estacionario se alcanza en 2-3 semanas.

Eficacia

Estudio EMBRACA (673-201)(10)

Diseño

La eficacia de talazoparib se evaluó en el estudio EMBRACA. Se trata de un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, no ciego, multicéntrico, en pacientes con CM localmente avanzado o metastásico gBRCAm, con dos ramas para comparar la eficacia y seguridad de talazoparib con el tratamiento seleccionado por el médico (TSM) entre estos cuatro: capecitabina, eribulina, vinorelbina o gemcitabina. En ambos grupos se administró el tratamiento hasta progresión o toxicidad inaceptable, y se admitieron reducciones de dosis por toxicidad de acuerdo con las ficha técnicas y/o el protocolo del estudio. Talazoparib se usó a una dosis de 1mg/día con posibles reducciones a 0,75 mg, 0,5 mg, o inferior.

Las pautas iniciales de los tratamientos del grupo control fueron: Capecitabina 1.250 mg/m², oral, dos veces al día durante 14 días en ciclos de 21. Eribulina 1,23 mg/m², infusión los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Gemcitabina, 1.250 mg/m², infusión los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Vinorelbina 30 mg/m² en infusión semanal.

Se incluyeron pacientes adultos con CM localmente avanzado no elegibles para terapia curativa, o metastásico. Los pacientes debían ser candidatos para quimioterapia citotóxica con un solo agente y presentar mutación germinal BRCA1 o BRCA2. No debían haberse sometido a más de 3 líneas previas de quimioterapia en estadio avanzado o metastásico, y precisaban haber recibido antraciclina y/o taxano en el entorno (neo)adyuvante, avanzado o metastásico, salvo contraindicación médica. Si había recibido tratamiento con platino, no debían haber sufrido progresión durante el mismo, ni en los 6 meses posteriores a la última dosis. Su estado funcional (PS-ECOG) debía ser 0-2 y presentar adecuada función orgánica y hematológica. Los pacientes con HER2+, infarto de miocardio en los 6 meses previos, insuficiencia cardíaca sintomática o metástasis no controlada en el sistema nervioso central, fueron excluidos, así como las mujeres embarazadas. Hombres y mujeres en edad fértil debieron usar medidas anticonceptivas durante el estudio.

La aleatorización siguió una proporción 2:1 y fue estratificada según tres factores: número de líneas previas con quimioterapia citotóxica (0 vs 1-3), estatus de RH (triple negativo vs RH+) e historial de metástasis en el sistema nervioso central.

La variable principal fue la SLP, determinada por revisión radiológica central, independiente y ciega (BICR por sus siglas en inglés); el HR y su IC95% fueron determinados usando un modelo de regresión de Cox que incluyó los mismos factores estratificados en la aleatorización. Para el análisis principal, se consideraron necesarios 288 eventos, con el fin de obtener una potencia estadística del 90%, para detectar un HR de 0,67 en SLP, con un log-rank test de 2 colas a un nivel de significación de 0,05. En la misma fecha del análisis para la variable principal, se realizó un análisis preliminar de SG; el análisis final se fijó para cuando se dispusiera de 321 eventos.

Las variables secundarias fueron SG, tasa de respuesta objetiva (TRO), datos de seguridad y farmacocinéticos. Como variables exploratorias se incluyeron la duración de la respuesta (DR), medidas de calidad de vida (con escalas EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-BR23), tiempo hasta el fin de la terapia siguiente a la del estudio y datos sobre resistencia y sensibilidad a talazoparib en muestras tumorales.

Pacientes incluidos

Fueron aleatorizados 431 pacientes: 287 a talazoparib y 144 a TSM. Un paciente (0,3%) no llegó a recibir tratamiento con talazoparib, frente a 18 (12,5%) en el grupo TSM. Las discontinuaciones de tratamiento distintas a la progresión, muerte o efectos adversos fueron diferentes en cuanto a abandono del estudio por el paciente (1,0% vs. 18,8%) y por el médico (3,5% vs. 9,0%).

Los grupos de talazoparib y TSM estuvieron bien balanceados, con 48,1 años de media, aunque la población menor de 50 años fue superior en el grupo de talazoparib (63,4% vs. 46,5%). El 98,4% fueron mujeres, y el 1,9% presentaron estado funcional PS(ECOG) de 2. El 44,1% presentaron CMTN, y el 55,9%, HR+. El 44,9% presentaban mutación germinal BRCA1, y el 55,1%, BRCA2. Las ramas presentaban diferencia en el tiempo transcurrido desde el diagnóstico del CM hasta la detección de metástasis (1,9 años en la de talazoparib y 2,7 en la de TSM).

En cuanto a terapias previas, el 83,1% había recibido antraciclinas; el 91,0%, taxanos; el 17,6%, terapia con platino; el 55,2%, terapia endocrina; el 26,9%, capecitabina; el 4,2%, eribulina. El 83,3% había recibido terapia (neo)adyuvante previa. El 61,7% había recibido al menos una línea previa citotóxica en fase avanzada/metastásica.

El 62,0% y el 68,1% de los pacientes de los grupos de talazoparib y de TSM respectivamente, recibió antineoplásicos tras el estudio. Del total de pacientes de ambos grupos, ninguno recibió antraciclinas, 8,1% recibió paclitaxel. El 27,8% y 7,4% recibieron carboplatino o cisplatino, respectivamente. El 14,6%

recibió terapia endocrina, y el 6,7%, iCDK 4,6 (palbociclib). El 5,6% de pacientes del brazo TSM recibió talazoparib a la progresión, 25% recibió olaparib y 3,5% recibió veliparib(27).

Resultados

Talazoparib mostró un beneficio significativo en SLP (variable principal del ensayo) frente a TSM con capecitabina, eribulina, vinorelbina o gemcitabina: HR 0,542; IC95% 0,413-0,711, con medianas de 8,6 vs. 5,6 meses (diferencia de 3 meses). Los resultados obtenidos se refieren en el anexo 2.

El análisis final no demostró diferencias estadísticamente significativas en SG habiéndose alcanzado un 75% de eventos. Las medianas para esta variable fueron de 19,3 (IC95%: 16,6-22,5) y 19,5 (IC95%: 17,4-22,4) meses en los brazos de intervención y control, respectivamente con un HR 0,85 (IC95%: 0,67-1,07). En el momento del análisis final la proporción de pacientes que recibió una terapia posterior basada en platino fue del 46,3% frente al 41,7%, y la proporción de pacientes que recibió un inhibidor de PARP fue del 4,5% frente al 32,6% en los brazos intervención y control, respectivamente.

La respuesta fue significativamente superior con talazoparib, con TRO de 50,2% vs. 18,4%; una diferencia del 31,8%. Hubo un 5,5% de respuestas completas con talazoparib y ninguna con TSM.

La calidad de vida basal fue similar en ambas ramas. La diferencia sobre el nivel basal fue 3,0 en talazoparib vs. -5,4% en TSM, con una diferencia entre las dos ramas de 8,4 (IC95% 4,6-12,3); $p < 0,0001$, favorable a talazoparib. El tiempo hasta deterioro de la calidad de vida (análisis *post hoc*) fue favorable a talazoparib, con HR 0,376 (IC95% 0,26-0,55; $p < 0,0001$) y medianas de 24,3 vs. 6,3 meses. La escala de síntomas mamarios mostró una diferencia de -5,0 (IC95% -8,1 a -1,8) favorable a talazoparib, y un tiempo hasta el deterioro (*post hoc*) también favorable, con HR 0,392 (IC95% 0,20-0,78) y medianas no alcanzadas.

La SLP determinada por el investigador (variable exploratoria) mostró resultados similares a la variable principal: HR 0,538, $p < 0,0001$ y diferencia de medianas de 2,6 meses.

Se realizó un análisis de subgrupos mediante regresión de Cox estratificada. Los factores preespecificados incluyeron edad, sexo, raza, localización geográfica, PS(ECOG), subtipo tumoral (CMTN, HR+), BRCA 1/2, tratamientos anteriores, afectación visceral y del sistema nervioso central. El beneficio de SLP fue consistente en todos los subgrupos, sin interacción significativa. No disponemos de estudio de subgrupos para la SG.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Una limitación importante para la aplicabilidad del estudio en la práctica, es que el objetivo principal fuera solamente la SLP, variable intermedia, orientada a la enfermedad, incluyendo la SG, variable final, orientada al paciente, como variable secundaria.

La calidad de vida, otra variable orientada al paciente, se trata solamente como variable exploratoria(28).

Otra debilidad del estudio es la falta de enmascaramiento. Está totalmente justificada por la dificultad de manejo de los tratamientos de control y de talazoparib, al requerir frecuentes ajustes de dosis por toxicidad, y en el caso de la variable principal (SLP), el sesgo se reduce por la evaluación a través de BICR, que según el protocolo es ciega para los tratamientos (29). Sin embargo, permite sesgos de medición en otras variables como la TRO (que no fue determinada por BICR) o la calidad de vida.

En cuanto a los comparadores, es necesario considerar el escenario del estudio. El fundamento lógico del ensayo supone que se incluyan pacientes candidatos a monoterapia con capecitabina, eribulina, vinorelbina o gemcitabina. Sin embargo, los criterios de inclusión permiten la entrada de pacientes que solo hayan recibido una antraciclina o bien un taxano, mientras que los agentes del grupo control se emplean generalmente en pacientes que ya han recibido ambos o en los que no son adecuados (ver anexo 1). Además, pacientes que hayan recibido antraciclinas o taxanos en un entorno (neo)adyuvante, son candidatos a los mismos si después han pasado más de 12 meses sin progresión(3). Talazoparib no se ha comparado con ellos. De hecho, solo el 9% de pacientes incluidos en el ensayo pivotal carecía de tratamiento previo con taxanos, y el 8,1% los recibió tras el estudio. El 16,9% de los pacientes incluidos carecía de tratamiento previo con antraciclinas y nadie las recibió tras el estudio. Tampoco se ha comparado con platinos, una opción en CMTN gBRCAm. Aproximadamente, el 35% de las pacientes recibió platinos tras el estudio.

En el otro escenario, el de los pacientes HR+, bastaba una línea previa de terapia endocrina para entrar en el estudio. La mediana de tratamientos hormonales previos en ambos brazos fue de 2. Sin embargo, los pacientes que no presentaron resistencia endocrina ni afección visceral significativa, aún no han agotado esta opción, y serían candidatos a terapia endocrina con la posible adición de iCDK 4,6 (si bien estos no estaban comercializados en la mayoría de los centros durante el estudio) o everolimus. El 14,9% de las pacientes recibió terapia endocrina tras el estudio, la mitad con iCDK 4,6, lo que indica que aún eran candidatas. Antraciclinas, taxanos y terapia hormonal, combinada o no, podrían haber sido una opción preferente a los agentes utilizados en la rama control en los casos mencionados. Se trata de escenarios específicos en los que no es posible realizar una comparación indirecta con talazoparib a partir de datos de este ensayo.

Una limitación añadida del estudio, que podría estar relacionada con lo anterior o con expectativas previas en un estudio no ciego, es que los pacientes del grupo control presentan una tasa mayor -y demasiado elevada- de abandonos de tratamiento no causados por eventos (4,5% vs. 27,8%), tanto por decisión espontánea del paciente como por decisión médica. Esto se produce también antes de recibir la primera dosis de tratamiento (0,3% vs. 12,5%), con lo que el

total de pacientes que no llega a recibir o abandona el tratamiento en la rama control asciende a 58/144, el 40,2%.

Otro problema que genera incertidumbre es que no se realice análisis diferenciado según cada una de las opciones seleccionadas en la rama control; los resultados podrían ser distintos según el comparador, y esto sería importante para el posicionamiento.

Comparación con otras alternativas

Existe otro iPARP recientemente aprobado: olaparib, ya utilizado con anterioridad para cáncer de ovario, que muestra beneficio en SLP (variable principal de su ensayo pivotal en fase III), pero no en el análisis final de SG(6). Ante la falta de comparación directa, sus estudios pivotaes son similares y en este caso sí es posible recurrir a una comparación indirecta ajustada. En una comparación indirecta ajustada para SLP se localizaron solamente los dos ensayos clínicos pivotaes en fase III como aptos para el análisis: ensayos clínicos aleatorizados, no ciegos, en pacientes con CM avanzado HER2-negativo, BRCAm y con PS(ECOG) 0-1, pretratados con taxanos, antraciclina o ambos; comparador TSM, la cual incluyó capecitabina, eribulina y vinorelbina, aunque el estudio de talazoparib incluyó también gemcitabina. La población de ambos ensayos fue similar, excepto en los pacientes con PS(ECOG) de 0: 72,2% en el estudio de olaparib y 53,3% en el de talazoparib. Empleando la metodología de Bucher, al comparar olaparib con talazoparib, se obtuvo para la SLP un HR de 1,074 (IC95% 0,71-1,626) (30)[anexo 4, tabla A4A].

La SG fue un objetivo secundario en ambos estudios. En talazoparib, el análisis final muestra un HR 0,85 y $p=0,1693$. Por su parte, el análisis final de olaparib con un 60% de pacientes con evento, muestra HR 0,90 y $p=0,5131$. Es decir, ninguno de los dos presenta beneficio en supervivencia sobre sus comparadores.

El ensayo pivotal de olaparib presenta interacción en el análisis de subgrupos preespecificado para la línea de tratamiento en SLP y en SG, de forma que los pacientes que recibieron el tratamiento en primera línea para CM avanzado parecen obtener beneficio también en SG con olaparib (6). Sin embargo, un resultado positivo de un subgrupo debe ser interpretado con cautela cuando el resultado global es negativo. La plausibilidad biológica es dudosa y resulta inconsistente con el resultado de SLP por subgrupos de talazoparib, en el que no se observa lo mismo; en consecuencia, este hallazgo carece de fiabilidad para ser aplicado en la práctica.

Evaluaciones por otros organismos

Se carece de otras evaluaciones publicadas. La evaluación del NICE está en desarrollo; se ha publicado un análisis inicial que describe el escenario terapéutico y las alternativas, teniendo en cuenta las guías previas de este organismo. Para los pacientes con CM avanzado/metastásico que requieren quimioterapia, se recomiendan las antraciclina como tratamiento inicial con docetaxel en tratamiento

secuencial. Capecitabina o vinorelbina se recomiendan en la línea siguiente -se refiere que también se usa gemcitabina- y eribulina se reserva para una línea posterior. En este escenario se estudiará la introducción de talazoparib en BRCAm(19).

Seguridad

Frente a capecitabina, eribulina, vinorelbina o gemcitabina

Los datos de seguridad más relevantes para el posicionamiento se extraen del ECA comparativo EMBRACA, con talazoparib frente a TSM (capecitabina, eribulina, vinorelbina o gemcitabina). La mediana de exposición al fármaco fue de 6,1 vs. 3,9 meses en talazoparib y control.

La tasa de eventos adversos con talazoparib fue de 98,6%, y de 97,6% en el control. Los efectos adversos grado 3-4 se dieron en un 67,5% vs. 63,5%; y en concreto, los atribuidos al fármaco administrado, en 55,6% vs. 48,4% en talazoparib y control, respectivamente. Los considerados como graves fueron 31,8% y 29,4%; los graves que se atribuyeron al fármaco recibido, fueron 9,1% y 8,7%, y los mortales fueron uno en cada grupo, lo que supone 0,3% y 0,8% en talazoparib y control.

Un 52,1% de pacientes con talazoparib requirieron reducción de dosis por efectos adversos, frente al 49,1% con TSM. Las interrupciones de tratamiento afectaron a un 60,1% vs. 32,7% en el control.

Si atendemos efectos adversos de cualquier grado, los que se presentaron en más del 10% de pacientes tratados con talazoparib, examinando las tasas de talazoparib y TSM, respectivamente, fueron: anemia (52,4% vs. 18,3%), neutropenia (26,6% vs. 29,4%), trombocitopenia (16,1% vs. 5,6%), fatiga (50,3% vs. 42,9%), astenia (14,7% vs. 9,5%), náuseas (48,6% vs. 46,8%), vómitos (24,8% vs. 23,0%), dolor de cabeza (32,5% vs. 22,2%), diarrea (22,0% vs. 26,2%), estreñimiento (22,0% vs. 21,4%), dolor abdominal

(11,2% vs. 15,9%), descenso del apetito (21,3% vs. 22,2%), dolor de espalda (21,0% vs. 15,9%), tos (19,6% vs. 15,9%) disnea (17,5% vs. 15,1%), infección respiratoria superior (12,9% vs. 10,3%), artralgia (17,1% vs. 11,9%), dolor en extremidades (14,0% vs. 11,1%), mareo (16,8% vs. 10,3%), insomnio (12,2% vs. 7,9%), alopecia (25,2% vs. 27,8%).

Las tasas de pacientes afectados por los eventos adversos grado 3-4 más frecuentes con talazoparib fueron problemas hematológicos (neutropenia y anemia), con un 56,6% vs. 29,4% en el control. Con talazoparib fue más frecuente la anemia grado 3-4 (38,8% vs. 4,8%); la neutropenia grado 3-4 apareció más en el brazo control (17,8% vs. 24,6%). Los eventos gastrointestinales grado 3-4 también fueron más frecuentes en el control (5,6% vs. 11,9%), a expensas de la diarrea (0,7% vs. 5,6%).

El resto de eventos adversos grado 3-4 no presentaron diferencias relevantes entre talazoparib y control: fatiga, 1,7% vs. 3,2%; problemas metabólicos y nutricionales, 5,9% vs. 5,6%; problemas musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, 5,2% vs. 3,2%; del sistema nervioso central, 3,5% vs. 3,2%; síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar, 0,3% vs. 2,4%.

Los pacientes del grupo control presentaron más eventos hepáticos (9,1% vs. 19,8%), fundamentalmente por elevación de ALT y AST.

Los principales problemas con la toxicidad diferencial de talazoparib fueron los trastornos hematológicos. En el estudio pivotal, las reducciones de dosis debidas a mielosupresión fueron debidas en gran medida a anemia, neutropenia y trombocitopenia, si bien los abandonos de tratamiento por este motivo fueron muy escasos. En el grupo de talazoparib, un 38% de los pacientes requirieron transfusiones de hemáties, con una mediana de 2 por paciente frente al 5,6% con mediana de 1 por paciente en el grupo control. El 9% requirió G-CSF (17,5% en el control) y el 3%, transfusión de plaquetas (ninguno en el control).

Frente a olaparib

Carecemos de comparaciones directas o indirectas ajustadas que comparen ambos iPARP entre sí. Vemos que el porcentaje de pacientes con eventos adversos grado 3-4 en el comparador común (TSM) es 49,5% en el estudio de olaparib y 63,5% en el estudio de talazoparib, lo cual muestra una gran heterogeneidad. Las posibles diferencias en el manejo de los pacientes (reducciones de dosis, tratamiento de la anemia para mantener la terapia, etc.) en dos estudios distintos y no ciegos, y las posibles diferencias en el seguimiento, hacen que una comparación indirecta ajustada en variables de seguridad sea poco fiable.

En el estudio OlympiAD, olaparib 300 mg dos veces al día, se comparó con TSM consistente en capecitabina, vinorelbina o eribulina (no gemcitabina, a diferencia del EMBRACA). La mediana de duración de tratamiento fue de 8,2 vs. 3,4 meses en olaparib y TSM, respectivamente, una diferencia mayor que en el estudio de talazoparib. El 35,1% vs. 27,5% de los pacientes tuvieron que suspender o retrasar el tratamiento por eventos adversos en olaparib y control, respectivamente. Los eventos adversos de cualquier grado fueron 97,1% y 96,7%; los de grado 3 o superior, 36,6% y 50,5%, con 2 eventos adversos grado 5 que aparecieron cada uno en el grupo de olaparib y en el control; los eventos adversos graves fueron 16,6% y 16,5%, respectivamente. Hubo más anemia con olaparib (40% vs. 26,4%) y menos neutropenia (27,3% vs. 49,5%). Lo mismo ocurrió para anemia grado 3-4 (16,1% vs. 4,4%) y neutropenia grado 3-4 (9,3% vs. 26,4%). Olaparib presentó más náuseas (58,0% vs. 35,2%) y vómitos (29,8% vs. 15,4%), si bien fueron de grado 1-2. Otros efectos adversos fueron similares al control, con excepción de la eritrodismestesia palmo-plantar (0,5% vs. 20,9% en el control), de grado 1-2. Para olaparib, los eventos hematológicos (anemia, en concreto) constituyen el principal problema de

toxicidad diferenciado de la quimioterapia: un 18,0% de los pacientes requirieron transfusiones vs. 5,5% en el control(31).

Genotoxicidad/embriotoxicidad

El plan de gestión de riesgos de la EMA menciona el potencial genotóxico y embriotóxico de talazoparib, observado en estudios preclínicos, si bien no indica la necesidad de estudios adicionales. También describe la falta de información para su uso en insuficiencia renal grave.

En consecuencia, no se puede descartar el riesgo de segundas neoplasias, incluida leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple y otros. La investigación clínica, en la que aparecen casos muy poco frecuentes de segundas neoplasias, es difícil de interpretar por el uso previo de otros productos mutagénicos.

En cuanto al potencial embriotóxico y la interferencia con la reproducción, las mujeres en edad fértil y hombres que reciban talazoparib, deben asegurarse de tomar medidas efectivas para evitar la fecundación.

Valoración del beneficio clínico

La información disponible, teniendo en cuenta el análisis final de SG como variable secundaria, no pone de manifiesto un beneficio de talazoparib en esta variable.

La variable principal, SLP, muestra un beneficio que sería más relevante para la práctica clínica si fuera acompañado de un beneficio demostrado en calidad de vida o de reducción de sintomatología relevante. Sin embargo, el beneficio en calidad de vida se muestra como resultado de un análisis exploratorio, y su fiabilidad está mermada al tratarse de un estudio no ciego, además de las deficiencias del propio análisis(10). La mínima diferencia relevante en calidad de vida con la escala QLQ-C30 en CM avanzado intragrupo es 5 a 14 puntos para mejoría y -4 a -14 para deterioro. La mínima diferencia relevante entre grupos sería 4 a 11 para mejoría y -4 a -18 para empeoramiento(32). La diferencia encontrada (-8; diferencia de +3 en talazoparib a -5 en TSM), es de modesta relevancia. En cuanto a la toxicidad, talazoparib tiene un perfil de seguridad diferente al observado con la quimioterapia. En particular, añade toxicidad hematológica (anemia) que requiere en muchos casos de transfusiones de hemáties.

La escala ESMO-MCBS v.1.1 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. Aplicando la escala, con beneficio en SLP (variable principal) asumiendo el beneficio en calidad de vida y sin registrar aumento de toxicidad relevante, se obtendría una valoración de 4 en una escala de 1 a 5.

En situaciones con empeoramiento en alguno de los efectos adversos más relevantes para los pacientes, la escala ESMO restaría un punto. La elevada necesidad de transfusiones de hemáties por anemia con

talazoparib, parece un perjuicio relevante, aunque no se encuentra este efecto concreto referido como tal en la escala. Teniendo en cuenta que la valoración de calidad de vida presenta elevada incertidumbre en este estudio, que no se ha mostrado beneficio en supervivencia global y que las reacciones hematológicas en este caso sí afectan clínicamente a las pacientes, se considera que la relevancia clínica del beneficio es más reducida.

Además, según el procedimiento establecido para el IPT, habría que sumar o restar un punto según la validez interna/aplicabilidad del estudio; en este caso correspondería restar un punto por los problemas reseñados en el apartado correspondiente; principalmente, las numerosas pérdidas no justificadas en el grupo control y el uso de comparadores que pueden ser subóptimos en algunos de los pacientes incluidos, frente a antraciclinas/taxanos, y frente a terapia de segunda línea endocrina con/sin iCDK 4,6 en HR+, por lo que la valoración podría ser de 2 o incluso de 1.

En consecuencia, con las limitaciones señaladas, los datos disponibles para talazoparib resultan insuficientes para demostrar un beneficio relevante sobre sus comparadores en el estudio pivotal.

Frente a olaparib en esta misma indicación, los datos de eficacia y seguridad (6,10,30) no muestran diferencias relevantes que permitan considerar la superioridad de uno sobre otro. Por tanto, pueden considerarse alternativas terapéuticas equivalentes. Olaparib también tiene indicación en pacientes con mutación BRCA somática, aunque sus datos en estos pacientes son muy escasos.

Evaluación económica

No se encontraron evaluaciones económicas publicadas. Se desarrolló un análisis de coste utilidad e impacto presupuestario, teniendo en cuenta el estudio EMBRACA(33).

Frente a olaparib, como alternativa terapéutica equivalente, se realizaría un análisis de comparación de costes, que no se ha desarrollado ya que no se dispone aún de precio para ninguno de ellos en esta indicación.

Estimación de coste utilidad

Metodología utilizada

Diseño y estructura del modelo farmacoeconómico: Se realizó un análisis de coste utilidad a partir de un modelo de *partitioned survival* (34) con 3 estados de salud mutuamente excluyentes: libre de progresión (estado de inicio), progresión y muerte (estado final), desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español (SNS). Teniendo en cuenta la limitación en la información disponible, se seleccionó un horizonte temporal de 43 meses (se dispone de datos hasta 42 meses); con el objetivo de maximizar el tiempo de vida restante, asegurando que se observen las diferencias relevantes entre opciones, tanto en los costes como en

los resultados de las intervenciones con la máxima fiabilidad posible.

Para evaluar talazoparib frente al tratamiento habitual para el cáncer de mama (THCM), se consideraron dos escenarios. En el Escenario 1, el comparador fue capecitabina, mientras que en el Escenario 2, reservando talazoparib para una línea posterior de pacientes ya tratados con capecitabina, el comparador fue eribulina. En el anexo 5, se recogen los tratamientos utilizados tras la recaída y sus proporciones, estimadas teniendo en cuenta el uso que se hizo de ellas en la rama control del ensayo pivotal. El tiempo en cada estado se estimó a partir de los datos modelizados de seguimiento de supervivencia total y supervivencia libre de progresión (SRI), que fueron obtenidas del ensayo clínico EMBRACA(33).

Efectividad: Los resultados en salud fueron medidos como años de vida ajustados por calidad (AVAC). Los eventos adversos incluidos en el modelo fueron aquellos de grado 3-4 observados en el ensayo clínico. Para estimar la probabilidad de aparición se utilizó la metodología descrita por Fleurence et al(35).

Se efectuaron modelizaciones de las curvas de SG y SLP para determinar el tiempo promedio que el paciente pasaría en los estados descritos. Para ello, a partir de los puntos obtenidos digitalizando las curvas de supervivencia y de los datos agregados obtenidos de la publicación, se recrearon las curvas Kaplan-Meier, según el algoritmo descrito por Guyot et al (36). Se calculó el HR para comparar los datos obtenidos con los originales. Se analizaron distintas funciones (Gamma, Lognormal, Weibull, Gompertz, Gamma generalizada, Exponencial, Log-logística, Generalizada y Royston y Parmar), seleccionando la que presentaba un mejor ajuste (distribución paramétrica) en función del Criterio de información de Akaike (AIC) y del criterio de información bayesiano (BIC), combinados con la inspección visual. Todo ello se realizó con el programa estadístico "R" versión 3.3.2 y el paquete Flexsurv.

Calidad de vida (Utilidades): Los valores de utilidad fueron obtenidos a partir de la revisión sistemática realizada por Paracha et al (23) que tenía por objetivo identificar valores de utilidad de estados de salud en cáncer de mama, que fuesen obtenidos a partir de métodos de preferencia directa para agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. No se aplicaron ni se estimaron valores de (des)utilidad asociada a la presencia de eventos adversos.

Uso de recursos y costes: Se estimaron los costes sanitarios totales asociados a cada uno de los conceptos considerados en el contexto del SNS. Ante la complejidad y la dificultad para recoger todas las posibilidades de tratamiento en líneas siguientes tras la progresión de la enfermedad, se consensuaron las opciones de tratamiento más probables, teniendo en cuenta las indicaciones aprobadas por la EMA y los informes de posicionamiento de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (tabla A1A y A1B). El coste del tratamiento fue extraído del Nomenclátor oficial (noviembre 2019) y se asumió

para el cálculo un paciente estándar con 70Kg de peso o superficie corporal 1,7m². Se utilizó el coste financiado de los medicamentos; en el caso de talazoparib, en el momento de realizar esta evaluación económica, se suministraba sin coste a través de la aplicación de Medicamentos en Situaciones Especiales y dado que no se encontró un dato fiable de precio en un entorno equiparable al del sistema sanitario español, se utilizó un precio hipotético un 15% más económico que el coste mensual de olaparib en sus indicaciones financiadas actualmente (cáncer de ovario). Para la estimación del coste de los eventos adversos se definieron las actividades asociadas al proceso, se establecieron estándares y finalmente se identificaron los recursos asociados. Los datos de coste de las pruebas diagnósticas, visitas y procedimientos se extrajeron del Boletín Oficial de la Junta de Andalucía (37,38) y los costes de los medicamentos de venta en farmacias utilizados para los eventos adversos de la base de datos Bot-Plus (39) (tabla A5B y A5D). En el coste de los eventos adversos y de los fármacos se incluyeron las visitas al especialista.

Los diferentes datos utilizados fueron validados por varios profesionales sanitarios (farmacéuticos y expertos en fármaco-economía) para garantizar que las suposiciones reflejasen la realidad de la práctica clínica del SNS, y también se consultó el proceso asistencial integrado del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

Análisis: Todo ello fue desarrollado en Microsoft Excel 2016 con un diseño de “*partitioned survival analysis*”. Con objeto de evaluar la incertidumbre de las variables incluidas en el modelo, se realizaron análisis de sensibilidad univariantes:

1) modificando los valores de utilidad, para ello se escogieron los datos del artículo de Ettl (2018)(28) que a través del cuestionario de calidad de vida (EORTC QLQ-30), evaluó el tiempo a deterioro, con los datos del ensayo EMBRACA. Se asumió que tras el deterioro la calidad de vida permanecía constante.

2) Dado que no se observaron diferencias significativas en las curvas de supervivencia global entre las ramas, se utilizó una misma curva para ambas opciones de tratamiento en el escenario 1 y para los valores de utilidad de Ettl(28) y Paracha(23).

3) Se consideró que el precio de talazoparib debería ser similar al de olaparib, que cuenta con precio actual en la indicación de cáncer de ovario. Al reducir este su precio por nueva indicación en cáncer de mama, se estimó una disminución entre el 15% y el 35%, que podría depender del volumen de pacientes en la nueva indicación y de la relevancia clínica del beneficio aportado. Por tanto, se realizó el estudio con un precio estimado de talazoparib contemplando un 15% de reducción sobre el precio actual de olaparib y se añadió un análisis con el 35%.

Para el impacto presupuestario, se tuvo en cuenta que en España se diagnosticaron en el año 2019, un total de 33.307 casos nuevos de CM (40), de ellos el 5% son

gBRCA+ y un 4,75% serían además Her2- (0-10% de los pacientes con BRCA+) (41). De ellos, el 10% de los diagnósticos de CM se producen ya en un estadio metastásico, y un 30% de los diagnosticados con cáncer localizado presentan recaídas tras su tratamiento, llegando al estadio metastásico. Posteriormente, se asume que un rango entre el 70-90% de los pacientes son candidatos a primera línea de tratamiento; de ellos, el 50% pasa a una línea siguiente, que se estima el escenario más probable para capecitabina y talazoparib (escenario 1). Posteriormente, el 60% son susceptibles de recibirlo en segunda línea (escenario 2)(20). Todo ello supone un total de 149-192 pacientes para el escenario 1, mientras que para el escenario 2 el número de pacientes se reduce a 89-115.

Resultados

El anexo 5 muestra las modelizaciones a 43 meses (figuras A5A y A5B). En cuanto a la eficacia, se observa que el grupo de intervención obtuvo un promedio de 1,93 años de supervivencia (1,08 AVAC), frente a los 1,58 años (0,85 AVAC) del grupo THCM, lo que supone una diferencia de 0,35 años de vida y 0,23 AVAC.

En el escenario 1, el coste promedio de los pacientes tratados con talazoparib a los 43 meses fue de 3,04 veces superior al coste promedio para el grupo THCM. Posteriormente, se calculó el RCUI que fue 184.927,04€/AVAC, que representa el coste adicional para ganar un AVAC, al cambiar desde el tratamiento habitual a talazoparib. Al realizar el análisis de sensibilidad con valores de utilidad del artículo de Ettl (2018) se obtuvo un RCUI de 163.752,61€/AVAC (tabla A5C). El análisis de sensibilidad con la reducción del 35% en el precio de talazoparib obtuvo unos RCUI de 82.756,95€/AVAC y 73.281,16€/AVAC, respectivamente (tabla A5C).

Al analizar el segundo escenario, se observa que el coste promedio de los pacientes tratados con talazoparib a los 43 meses fue 3,16 veces superior al del grupo THCM. Así, el RCUI fue de 206.146,17€/AVAC (tabla A5C). Al realizar el análisis de sensibilidad con valores de utilidad del artículo de Ettl (2018) se obtuvo un RCUI de 182.542,12€/AVAC. Al realizar el análisis asumiendo la misma curva de supervivencia para ambas alternativas, se obtuvo un coste 2,49 veces superior para la rama de talazoparib que para la rama de THCM. Así, el RCUI fue de 601.670,84€/AVAC y 551.604,62€/AVAC para los valores de utilidad de Paracha y Ettl, respectivamente (tabla A5C).

Por último, para el análisis estimado asumiendo una reducción del 35% sobre el precio actual de olaparib, el RCUI con los valores de utilidad de Paracha fue de 158.625,92€/AVAC y 140.463,01€/AVAC con los valores de Ettl (2018) (tabla A5C).

Estimación de impacto presupuestario

Para el escenario 1(n=149 o n=192), la diferencia en el coste a los 3 años entre el tratamiento con talazoparib

y THCM osciló entre los 5,9 y 7,6 millones de euros. Igualmente, al estimar la diferencia de coste para el escenario 2 (n=89 o n=115), se obtuvo entre 3,5 y 4,6 millones de euros a los 3 años. Por último, se realizó un análisis de sensibilidad con una reducción 35% del precio de talazoparib, oscilando en el escenario 1 entre 4,7 y 6,0 millones de euros y de 2,8 y 3.6 millones para el escenario 2.

Además, se realizó un análisis de proyección de los costes directos de adquisición con los precios estimados (Tabla A6A)

Limitaciones

No se analiza olaparib como una alternativa a comparar, ya que los dos fármacos poseen sendos estudios pivotaes con diseño y poblaciones similares. Así, se decidió no incluir olaparib como comparador, ya que según una comparación indirecta, ajustada con la metodología de Bucher de olaparib vs. talazoparib, ambos fármacos son alternativas terapéuticas equivalentes, obteniéndose una SLP sin diferencias significativas (HR de 1,074 (IC95% 0,71-1,626)(30).

Los valores de calidad de vida del estudio de Ettl(28) no están basados en preferencias, que es la metodología más recomendable para la realización de evaluación económica; sin embargo, estos valores se extraen de una población con características similares a la población en la que se quieren aplicar. En este sentido, no se aplicó reducción en los valores de utilidad entre aquellos pacientes que presentaron complicaciones. Esto puede suponer una limitación, ya que algunas de estas complicaciones presentan un importante impacto sobre la calidad de vida de los pacientes, como por ejemplo la fatiga, entre aquellos tratados con talazoparib(33). Cabe destacar que los valores de calidad de vida descritos en el artículo de Ettl (2018) (28) son muy similares a los descritos en el artículo de Hurvitz (2018)(42), obtenidos a partir del ensayo clínico ABRAZO fase II de talazoparib. En relación al coste, la literatura científica señala que para la administración de talazoparib se requiere determinación BRCA, y este coste no se ha tenido en cuenta.

El modelo de partitioned survival analysis utilizado se caracteriza porque el número de pacientes en cada estado de salud se ha determinado directamente a partir de las curvas de supervivencia subyacentes. Este modelo presenta dos ventajas frente al modelo de Markov: elude la necesidad de estimar las probabilidades de transición; y, evita suposiciones adicionales, como por ejemplo, si se permitió la muerte a todos los estados de salud; sin embargo, limita las posibilidades de realizar análisis de sensibilidad (43).

Una limitación importante del análisis principal es que el beneficio se produce, por una parte, en SG, considerada a través de la modelización, pero realmente, la evidencia disponible no asegura que tal beneficio exista. Para paliar este problema, se ha realizado un análisis de sensibilidad considerando que

no hubiera beneficio en SG, igualando las dos curvas de SG de ambas ramas.

Por otra parte, el resto del beneficio se asocia a la ganancia en calidad de vida, que en el estudio EMBRACE se determina de forma exploratoria, y se trata de un estudio no ciego, por lo que podría estar sobreestimado. Para paliar este problema, como ya se ha señalado, se han utilizado también los cálculos de utilidades en CM avanzado tras progresión, como alternativa a los valores aportados por el propio estudio.

Otra limitación es que no se tuvieron en cuenta para el estudio los abandonos y las posibles reducciones de dosis de los diferentes fármacos, teniendo en cuenta que se trata de cinco alternativas distintas, que no se dispone de datos fiables para cada una de ellas y que trasladar una reducción de dosis por reacciones adversas a reducción de costes directamente en la práctica presenta algunas limitaciones, porque la reutilización de los envases sobrantes dista de ser total.

DISCUSIÓN

Si bien el CM avanzado no resecable/metastásico HER2-negativo requeriría de terapias mucho más eficaces y seguras, presenta numerosas opciones secuenciales de tratamiento, sobre las que talazoparib no ha mostrado un claro beneficio clínico. Por tanto, viene a sumarse como alternativa a las opciones ya existentes en pacientes con gBRCAm. El hecho de ser una terapia dirigida por un marcador, no supone por sí solo una ventaja terapéutica sobre las opciones actualmente utilizadas.

La indicación de talazoparib se refiere a pacientes con CM avanzado/metastásico HER 2- con gBRCAm, que han recibido al menos una antraciclina o un taxano, ya sea en situación (neo)adyuvante o metastásica. Eso podría incluir a pacientes que están en segunda o incluso en primera línea de cáncer avanzado/metastásico, y son aún candidatos a antraciclinas y/o taxanos, bien porque no han recibido alguno de los dos, o bien porque, habiéndolos recibido en situación (neo) adyuvante, se han mantenido luego más de un año sin recaer. Haber recibido quimioterapia adyuvante de cualquier tipo se ha asociado a una peor eficacia de la terapia con antraciclinas en primera línea metastásica, pero la eficacia es independiente de que esa adyuvancia haya contenido o no antraciclinas(44–46). Para los taxanos, la evidencia es menos clara, y existe cierta resistencia en pacientes que ya recibieron taxanos en el entorno adyuvante(47), la cual parece asociada con un menor tiempo sin progresión tras la adyuvancia(48).

Sin embargo, los comparadores usados en el estudio pivotal (capecitabina, eribulina, vinorelbina o gemcitabina), los pacientes realmente incluidos en el mismo (muy pocos no habían recibido ya antraciclinas y taxanos), así como los tratamientos usados tras el estudio (ninguna antraciclina y muy pocos taxanos, ningún docetaxel ni nab-paclitaxel), sugieren un escenario de pacientes que ya han recibido

antraciclinas y taxanos en un entorno avanzado/metastásico o no son candidatos a los mismos. De hecho, talazoparib no se ha comparado con ellos. Esto lo ubicaría tras una primera línea de quimioterapia para cáncer avanzado no resecable/metastásico en la mayoría de los casos, lo cual coincide con la mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio pivotal.

En segundo lugar, para pacientes con tumores HR+, la indicación solo requiere una línea de terapia endocrina para acceder a talazoparib, igual que los criterios de inclusión del ensayo pivotal. Sin embargo, el control empleado es una monoterapia citotóxica, cuando en aquellos pacientes HR+ que aún no han agotado el tratamiento hormonal, el estándar es una segunda o incluso una tercera línea endocrina, que puede estar combinada con un iCDK 4,5 si no se ha usado antes. El ensayo pivotal parece incluir a un grupo de pacientes, al menos el 15%, que aún eran candidatos a terapia endocrina, pues la usan a continuación. Talazoparib no se ha comparado con ella, y no parece que con la evidencia aportada pueda sustituirla. Por tanto, los pacientes con HR+ susceptibles de ser tratados con talazoparib deberían ser aquellos que han agotado la terapia endocrina.

Ni la indicación ni el estudio pivotal han requerido el uso previo de platinos en CMTN. Numerosos pacientes incluidos (al menos un 35%, que los recibieron posteriormente), podrían ser candidatos. En ausencia de complejos proteicos BRCA funcionales, como ocurre en pacientes BRCAm, las células tumorales son más sensibles a los platinos, debido a su ineficiencia para reparar los daños y evitar la muerte por apoptosis(49). Un ensayo clínico que compara carboplatino con docetaxel, encontró una mayor TRO y un aumento de 2,6 meses tanto en la mediana como en la media truncada de SLP, favorables a carboplatino en el subgrupo de pacientes CMTN gBRCAm, pero sin aumento de SG(7). Este ensayo presenta escasa potencia estadística y otros problemas metodológicos. Un ensayo clínico reducido, mostró aumento significativo de SG, con diferencia entre medianas de 11 meses, al comparar cisplatino vs. capecitabina, ambos combinados con docetaxel(16). Existen otros ensayos clínicos en marcha. Sin embargo, al menos en el escenario de pacientes ya no candidatos a taxanos, no existe evidencia de ensayos aleatorizados para considerarlos una opción preferente.

El estudio pivotal no incluyó a pacientes que aún fueran candidatos a terapia curativa, por lo que en estos pacientes no hay evidencia de eficacia de talazoparib frente a las alternativas. Tampoco incluyó a pacientes con mutación BRCAm no germinal, y los resultados no se consideran extrapolables(10). No existe evidencia que apoye la secuenciación de iPARP. Tampoco hay evidencia sobre el uso de talazoparib en pacientes que han presentado progresión durante una terapia previa con platino o en los 6 meses posteriores, ya que fueron excluidos del estudio pivotal porque podrían presentar resistencia a los iPARP.

Las razones por las que los pacientes pueden no ser candidatos a antraciclinas ni a taxanos incluyen que pueda esperarse refractariedad o toxicidad: que ya los hayan usado en fase avanzada/metastásica, o los hayan recibido en fase (neo)adyuvante y hayan presentado recurrencia en un año o menos, o no sea adecuado someter al paciente a la toxicidad esperable, por ejemplo, por la cardiotoxicidad de las antraciclinas, o sobrepasar su dosis máxima acumulada, o por rechazo del tratamiento debido a la alopecia de los taxanos. En cuanto a las razones por las que los pacientes HR+ pueden haber agotado la terapia hormonal después de la primera línea, son la aparición de resistencia endocrina, la presencia de alta carga tumoral o la crisis visceral que requiera una terapia alternativa para controlar los síntomas.

Por último, el análisis final de SG, posterior a la aprobación del medicamento, ha mantenido el resultado nulo del estudio en esta variable, con una diferencia no significativa. Con corte el 30 de septiembre de 2019, ocurrieron 216 muertes (75,3%) con talazoparib y 108 (75,0%) en el control la mediana de seguimiento fue de 44,9 y 36,8 meses, respectivamente, y el HR fue 0,85 (IC95% 0,67-1,07; p = 0,1693)(27).

El análisis económico muestra un coste utilidad muy elevado en los dos escenarios con el precio hipotético ensayado. El impacto presupuestario se ve reducido al restringir su uso al mismo nivel que eribulina, es decir, en pacientes que ya han presentado progresión tras capecitabina.

Considerando los costes de adquisición y la duración del tratamiento, la relación (coste mensual por duración) es 3,772 veces superior para talazoparib frente a eribulina. Si aplicamos el análisis de sensibilidad esta relación es 2,88 veces superior para talazoparib.

CONCLUSIÓN

Talazoparib no ha mostrado beneficio en SG (variable secundaria) en un ensayo clínico aleatorizado fase III, frente a tratamiento seleccionado por el médico (capecitabina, eribulina, vinorelbina o gemcitabina) así, el HR fue 0,85 (IC95% 0,67-1,07; p = 0,1693). Frente a estos agentes, ha mostrado una mejora significativa de la SLP, con HR 0,542 y una diferencia de medianas de 3 meses (8,6 vs. 5,6 meses). La posible diferencia en calidad de vida no se considera suficientemente demostrada, al tratarse de una variable exploratoria en un estudio no ciego.

La toxicidad es importante, con un porcentaje de efectos adversos a nivel global y efectos adversos graves similar en ambos brazos de tratamiento. El perfil de seguridad es diferente, con mayor aparición de anemia grado 3-4, que si bien es manejable, requiere frecuentemente transfusiones de hemáties (una mediana de 2 transfusiones en el 38% de pacientes vs. una mediana de 1 en el 4,9% con los agentes citotóxicos).

Con estos datos, se considera que talazoparib no supone un beneficio clínico claramente relevante frente a las alternativas disponibles.

La indicación aprobada para talazoparib es en pacientes con CM avanzado/metastásico HER2-negativo, BRCAm que hayan recibido antraciclinas y/o taxanos en un entorno avanzado/metastásico o (neo/adyuvante) o que no sean candidatos a recibirlos. Los pacientes HR+ deben haber recibido una línea de terapia endocrina, combinada o no con iCDK 4,5 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib).

No existen datos de talazoparib en pacientes candidatos a terapia curativa. Tampoco se ha comparado con antraciclinas o taxanos en pacientes candidatos recibirlos. En pacientes HR+ pretratados, pero que no han agotado aún la terapia hormonal, no se han comparado con terapia endocrina, combinada o no. Por lo tanto talazoparib no puede desplazar a las terapias habituales en estas situaciones.

En pacientes con CM avanzado no candidatos a terapia curativa o metastásico, HER2-, con mutación gBRCA1/2 determinada por una técnica validada, que no sean candidatos a antraciclinas ni taxanos, no hayan recibido terapia con platino o hayan progresado tras más de 6 meses después de la última dosis y que, en el caso de HR+, hayan agotado previamente la terapia endocrina, talazoparib es actualmente una opción a un nivel similar al de capecitabina, gemcitabina o vinorelbina. Presenta una SLP superior y un perfil diferente de toxicidad, con una mayor proporción de anemia, que obliga frecuentemente a realizar transfusiones de hemáties. Eribulina se ha posicionado en una línea posterior, tras capecitabina.

El análisis económico muestra que talazoparib difícilmente podría competir con capecitabina, el agente más usado en ese escenario, por lo que se podría emplear en una línea posterior, contemplada en el segundo escenario económico referido, como alternativa a eribulina (o a los otros agentes). En esta situación, sería una alternativa terapéutica equivalente a olaparib, que cuenta con un ensayo similar, no presentó diferencias en eficacia (SLP) con talazoparib en la comparación indirecta ajustada y posee un perfil similar de toxicidad. Sin embargo, si aplicamos el 15% de descuento de olaparib y lo aplicamos a ambos fármacos, según caso base, la relación frente a eribulina es 3,772 veces superior. Aplicando el 35% de descuento, según un análisis de sensibilidad, la relación frente a eribulina sigue siendo muy elevada, 2,88 veces superior.

Queda pendiente el posicionamiento frente a la posible opción de los platinos en CMTN BRCAm, con varios estudios en marcha de platinos frente a otras quimioterapias. La comparación de la seguridad relativa de talazoparib y olaparib, difícilmente valorable en comparaciones indirectas de los ensayos disponibles, precisaría de estudios complementarios poscomercialización.

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

REFERENCIAS

1. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RGW. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol*. 2019;11:543–61.
2. Las cifras del cáncer en España 2019 / Día Mundial del Cáncer 2019 [Internet]. [Acceso: 05/01/2020]. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
3. 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):1634–57.
4. Project information | Talazoparib for treating BRCA 1 or 2 mutated advanced breast cancer after prior chemotherapy (ID1342) | Guidance | NICE [Internet]. [Acceso 07/11/2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10366>
5. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, 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. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):594–601.
6. Lynparza | European Medicines Agency [Internet]. [Acceso 04/11/2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynpazra#product-information-section>
7. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018;24(5):628–37.
8. Gradishar WJ, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, Blair SL, et al. NCCN Guidelines Version 3.2019 Breast Cancer NCCN Guidelines. 2019.
9. Tecentriq | European Medicines Agency [Internet]. [Acceso 04/11/2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq#product-information-section>
10. Talzenna | European Medicines Agency [Internet]. [Acceso 4/11/2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talzenna>

11. Verzenios | European Medicines Agency [Internet]. [Acceso 04/11/2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/verzenios>
12. Kisqali | European Medicines Agency [Internet]. [Acceso 04/11/2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali>
13. Ibrance | European Medicines Agency [Internet]. [Acceso 4/11/2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ibrance>
14. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, et al. Everolimus plus exemestane for hormonereceptor- positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: Overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol*. 2014 Dec 1;25(12):2357–62.
15. Halaven | European Medicines Agency [Internet]. [Acceso 5/11/2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/halaven>
16. Informe de Posicionamiento Terapéutico de eribulina (Halaven®) en el cáncer de mama. 2015.
17. Cortes J, O’Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician’s choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): A phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011 Mar 12;377(9769):914–23.
18. Pivot X, Im SA, Guo M, Marmé F. Subgroup analysis of patients with HER2-negative metastatic breast cancer in the second-line setting from a phase 3, open-label, randomized study of eribulin mesilate versus capecitabine. *Breast Cancer*. 2018 May 1;25(3):370–4.
19. Committee discussion (3)/Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after 1 chemotherapy regimen / Guidance / NICE.
20. Project information | Talazoparib for treating BRCA 1 or 2 mutated advanced breast cancer after prior chemotherapy (ID1342) | Guidance | NICE.
21. Pricing of cancer medicines and its impacts A comprehensive technical report for the World Health Assembly Resolution 70.12 Operative paragraph 2.9. World Health Organization. [Internet]. [Acceso 07/11/2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/277190>
22. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale | Evaluation Forms v1.1 | ESMO [Internet]. [Acceso 05/11/2019]. Disponible en: <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-MCBS/Scale-Evaluation-Forms-v1.0-v1.1/Scale-Evaluation-Forms-v1.1>
23. Paracha N, Thuresson PO, Moreno SG, MacGilchrist KS. Health state utility values in locally advanced and metastatic breast cancer by treatment line: a systematic review. Vol. 16, *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 549–59.
24. Takashima T, Mukai H, Hara F, Matsubara N, Saito T, Takano T, et al. Articles Taxanes versus S-1 as the first-line chemotherapy for metastatic breast cancer (SELECT BC): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *www.thelancet.com/oncology*. 2016;17.
25. Lang I, Brodowicz T, Ryvo L, Kahan Z, Greil R, Beslija S, et al. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial. *www.thelancet.com/oncology*. 2013;14.
26. Li L, Pan Z. Progression-Free Survival and Time to Progression as Real Surrogate End Points for Overall Survival in Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of 37 Trials. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(1):63–70.
27. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 Nov 1 [Acceso 27/02/2021];31(11):1526–35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2098>
28. Ettl J, Quek RGW, Lee KH, Rugo HS, Hurvitz S, Gonçalves 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;29(9):1939–47.
29. Clinical Study Protocol. Study Title: A Phase 3, Open-Label, Randomized, Parallel, 2-Arm, Multi-Center Study of Talazoparib (BMN 673) versus Physician’s Choice in Germline BRCA Mutation Subjects with Locally Advanced and/or Metastatic Breast Cancer [Internet]. [Acceso 04/11/2019]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov>
30. Cameán-Castillo M, Fénix-Caballero S, Gil-Sierra MD, Briceño Casado MP, Salmerón-Navas FJ, Alegre-del Rey EJ, et al. Analysis of olaparib and talazoparib as possible therapeutic alternatives in advanced breast

- cancer and a germline BRCA mutation. *Eur J Hosp Phar.* 2019;26(Suppl 1):A28.
31. Robson M et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. August 10, 2017 *N Engl J Med* 2017; 377:523-533 DOI: 10.1056/NEJMoal706450.
 32. Musoro JZ, Coens C, Fiteni F, Katarzyna P, Cardoso F, Russell NS, et al. Minimally Important Differences for Interpreting EORTC QLQ-C30 Scores in Patients With Advanced Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectr.* 2019 Sep 1;3(3).
 33. 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.
 34. Woods B, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. Nice Dsu Technical Support Document 19: Partitioned Survival Analysis for Decision Modelling in Health Care: a Critical Review Report By the Decision Support Unit. 2017;(June):1–72.
 35. Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and Probabilities in Economic Modelling. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(1):3–6.
 36. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:9.
 37. ORDEN de 14 de octubre de 2005, por la que se fijan los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por Centros dependientes del Sistema Sanitario Público de Andalucía. *BOJA* 210; 27 de octubre de 205;46-83.
 38. Orden de 8 de noviembre de 2016, por la que se modifica la Orden de 14 de octubre de 2005, por la que se fijan los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por centros dependientes del Sistema Sanitario Público de Andalucía. *BOJA* Núm 218; 14 de noviembre 2016;11-13
 39. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos Bot Plus 2 [Internet]. [Acceso 07/11/2019] Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com> [noviembre 2019]
 40. Asociación Española contra el cáncer. Datos cáncer de mama 2019[Internet]. [Acceso 07/11/2019] Disponible en: https://www.aecc.es/sites/default/files/content-file/Datos-cancer-mama_2019_0.pdf
 41. Whitaker K, Obeid E, Goldstein L, Daly M. Prevalence of HER2 positivity in germline *BRCA 1/2*-associated breast cancers (*gBRCA1/2-BC*). *Cancer Res* 2020 (80) (4 Supplement) P6-08-21; DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS19-P6-08-21 https://cancerres.aacrjournals.org/content/80/4_Supplement/P6-08-21Abstract P6-08-21
 42. 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;104:160–8.
 43. Williams C, Lewsey JD, Mackay DF, Briggs AH. Estimation of Survival Probabilities for Use in Cost-effectiveness Analyses: A Comparison of a Multi-state Modeling Survival Analysis Approach with Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling. *Med Decis Mak.* 2017;37(4):427–39.
 44. Venturini M, Bruzzi P, Del Mastro L, Garrone O, Bertelli G, Guelfi M, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with or without anthracyclines on the activity and efficacy of first-line cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996 Mar;14(3):764–73.
 45. Gennari A, D'Amico M. Anthracyclines in the management of metastatic breast cancer: State of the art. *Eur J Cancer, Suppl.* 2011 Oct;9(2):11–5.
 46. Kardinal CG, Perry MC, Korzun AH, Rice MA, Ginsberg S, Wood WC. Responses to chemotherapy or chemohormonal therapy in advanced breast cancer patients treated previously with adjuvant chemotherapy: A subset analysis of CALGB study 8081. *Cancer.* 1988;61(3):415–9.
 47. Gradishar WJ. Taxanes for the treatment of metastatic breast cancer. Vol. 6, *Breast Cancer: Basic and Clinical Research.* 2012. p. 159–71.
 48. Guo X, Loibl S, Untch M, Möbus V, Schwedler K, Fasching PA, et al. Re-challenging taxanes in recurrent breast cancer in patients treated with (Neo-)adjuvant taxane-based therapy. *Breast Care.* 2011;6(4):279–83.
 49. Torrisi R, Zuradelli M, Agostinetto E, Masci G, Losurdo A, De Sanctis R, et al. Platinum salts in the treatment of BRCA-associated breast cancer: A true targeted chemotherapy? Vol. 135, *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* Elsevier Ireland Ltd; 2019. p. 66–75.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Sociedad Española de Oncología Radioterápica, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC de la REvalMed SNS.

ANEXO 1. OPCIONES DE TRATAMIENTO EN LA INDICACIÓN APROBADA PARA TALAZOPARIB

En pacientes que han recibido antraciclinas y/o taxanos en primera línea de cáncer de mama localmente avanzado/metastásico o en situación neo/adyuvante, se emplean las siguientes opciones (tablas A1A y A1B):

Tabla A1A. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Nombre	Antraciclinas	Taxanos	Cisplatino en combinación (CMTN)	Carboplatino en combinación (CMTN)	Terapia endocrina +/- iCDK 4,6 o everolimus (HR+)	Atezolizumab + nab-paclitaxel
Presentación	Varias presentaciones de epirubicina, doxorubicina y doxorubicina liposomal. Se combina con ciclofosfamida y fluorouracilo	Varias presentaciones con docetaxel, paclitaxel y nab-paclitaxel. Posible combinación con otros agentes, incluidos platinos o atezolizumab	Varias presentaciones de cisplatino. Se combina con otros agentes	Varias presentaciones de carboplatino. Se combina con otros agentes	Varias presentaciones de letrozol, fulvestrant, exemestano, etc. Posible combinación con iCDK 4,6 o everolimus	Atezolizumab vial 840 mg en 14 mL. Nab-paclitaxel vial 100 mg 5 mg/mL
Posología	Varias opciones, pueden secuenciarse con taxanos	Varias opciones, pueden secuenciarse con antraciclinas	Varias opciones	Varias opciones	Varias opciones	Atezolizumab 840 mg IV días 1, 15. Nab-paclitaxel 100 mg/m ² IV días 1, 8, 15. Ciclo 28 días
Indicación aprobada en FT o no	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí
Efectos adversos	Cardíacos y otros efectos de quimioterapia. Limitado a dosis máxima acumulada	Alopecia y otros efectos de quimioterapia	Émesis y otros efectos de quimioterapia	Émesis y otros efectos de quimioterapia	Perfil específico del bloqueo hormonal, +/- efectos de iCDK 4,6 o everolimus	Hematológicas, digestivas, erupción, infección pulmonar, hipotiroidismo, etc.
Utilización de recursos	Administrado en hospital de día	Administrado en hospital de día	Administrado en hospital de día	Administrado en hospital de día	Administración intramuscular / iCDK 4,6 y everolimus, oral	Test PD-L1. Administrado en hospital de día
Conveniencia	Administrado en hospital de día	Administrado en hospital de día	Administrado en hospital de día. Requiere antiemesis	Administrado en hospital de día. Requiere antiemesis	Administración en centro sanitario	Administrado en hospital de día
Otras características diferenciales	En pacientes que no las hayan usado o que, tras usarlas en entorno neo/ayuvante, se mantuvieran un año sin progresión	En pacientes que no los hayan usado o que, tras usarlos en entorno neo/ayuvante, se mantuvieran un año sin progresión	En pacientes con CMTN gBRCAm que no lo hayan recibido antes	En pacientes con CMTN gBRCAm que no lo hayan recibido antes	En pacientes HR+ sin resistencia endocrina ni afección visceral que requiera quimioterapia	Anti-PDL1 + taxano. En CMTN primera línea PD-L1 \geq 1%

En la tabla siguiente figuran talazoparib y olaparib, junto a las opciones disponibles en pacientes con cáncer de mama HER 2- que no precisan terapia endocrina (en cáncer luminal), platinos (en CMTN BRCAm), antraciclinas ni taxanos.

Tabla A1B. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Nombre	talazoparib*	olaparib*	capecitabina	eribulina	vinorelbina	gemcitabina
Presentación	Cápsulas 1 y 0,25 mg	Comprimidos 150, 100 y 50 mg	Comprimidos 500 y 150 mg	Vial 0,88 mg/2mL	Vial 10mg/ml, 1 y 5 ml. Cápsulas orales de 20 y 30mg	Vial 200 mg, 1 g y 2 g
Posología	1 mg diario	300 mg 2 veces al día	1250 mg/m ² /12h durante 14 días cada 21 días	1,23 mg/m ² días 1 y 8 cada 21 días	IV: 25-30 mg/m ² /sem Oral: 60mg/m ² /sem	1000 mg/m ² , días 1,8 y 15 cada 21 días
Indicación aprobada en FT o no	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Efectos adversos	Alteraciones hematológicas y otros (ver apartado de seguridad)	Alteraciones hematológicas y otros (ver apartado de seguridad)	Eritrodisestesia palmo-plantar, alteraciones digestivas y otros efectos de quimioterapia	Neutropenia y otros efectos de quimioterapia	Hematológicas (anemia, neutropenia) y otras	Hematológicas, prurito y otros efectos de quimioterapia
Utilización de recursos	Test BRCA Oral, atención farmacéutica	Test BRCA Oral, atención farmacéutica	Oral, atención farmacéutica	Administrado en hospital de día	Administrado en hospital de día (alternativa oral)	Administrado en hospital de día
Conveniencia	Tratamiento oral	Tratamiento oral	Tratamiento oral	Tratamiento IV	Tratamiento IV u oral (este posicionado en situaciones específicas)	Tratamiento IV
Otras características diferenciales	iPARP Solo en gBRCAm	iPARP Solo en gBRCAm	Antimetabolito. Indicada en segunda línea tras antraciclinas	Inhibidor de microtúbulos. Indicada tras antraciclinas y taxanos. IPT→ tras capecitabina	Inhibidor de microtúbulos. Indicada en no candidatas a antraciclinas ni taxanos	Antimetabolito. Indicada en segunda línea tras antraciclinas
* En la fecha del informe, olaparib y talazoparib están pendientes de financiación/precio en esta indicación.						

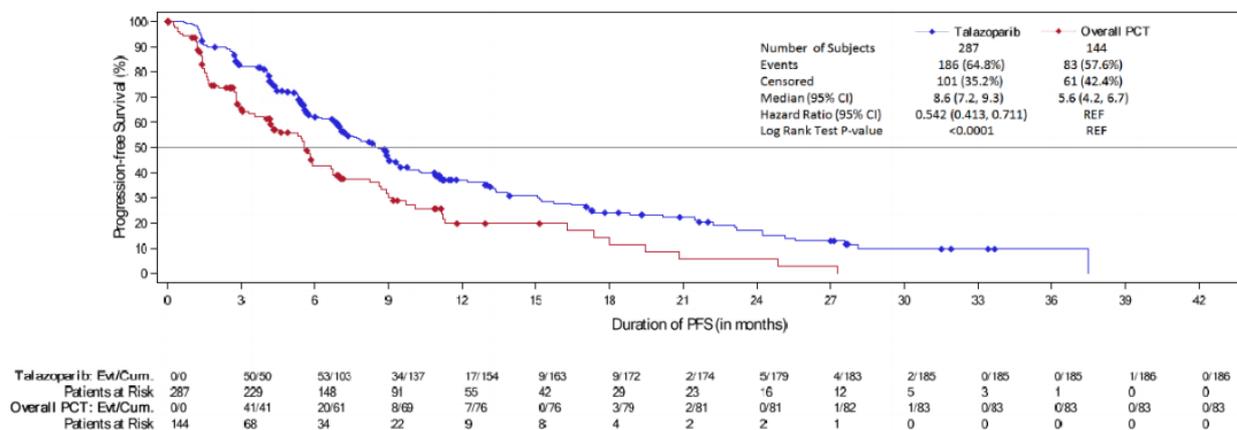
ANEXO 2. RESULTADOS DEL ESTUDIO EMBRACA²

Tabla A2A. Resultados.

Resultado principal SLP (según SRI)	Talazoparib N=287	TSM N=144	HR (IC95%) diferencias	p	RRR instan- táneo (IC95%)
Eventos	186 (64,8%)	83 (57,6%)	HR 0,542 (IC95 0,413 a 0,711)	<0,0001	45,8% (28,9 a 58,7)
Medianas	8,6 meses	5,6 meses	3,0 meses		
Medias (AUC)*	12,3 meses	7,8 meses	4,5 meses
Medias truncadas (AUC)*	6,7 meses	3,9 meses	2,8 meses		
Probabilidad de SLP a 12 meses**	37%	20%	17%
Resultado secundario SG (análisis final)	N= 287	N=144	HR (IC95%) diferencia de medianas/medias	p	RRR instan- táneo
Eventos	216 (75,36%)	108(75%)	HR 0,85 (0,67 a 1,07)	0,1693	23,9% (-4,0 a 53,9)
Medianas	19,3 meses	19,5 meses	-0,2 meses		
Medias (AUC)*	23,6 meses	19,3 meses	4,3 meses
Medias truncadas (AUC)*	13,9 meses	12,5 meses	1,4 meses		
Resultado secundario Tasa de respuesta (confirmada)	N=219***	N=114***	diferencia de respuesta (IC95%)	p	NNT (IC95%)
TRO (completa+parcial)	110 (50,2%)	21 (18,4%)	31,8% (22,1 a 41,5)	<0,0001	3 (2 a 5)
Respuesta completa	12 (5,5%)	0 (0,0%)
Respuesta parcial	98 (44,7%)	21 (18,4%)

(*) Cálculo por área bajo curva (anexo 3). (**)Probabilidades acumuladas (Kaplan-Meier). (***) Pacientes con enfermedad basal medible.

Figura A2A. Curvas de Kaplan-Meier para SLP (SRI) – análisis final



² Talzenna | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2019 Nov 4]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talzenna>

Figura A2B. Análisis de subgrupos para SLP (modelo de regresión de Cox estratificado).

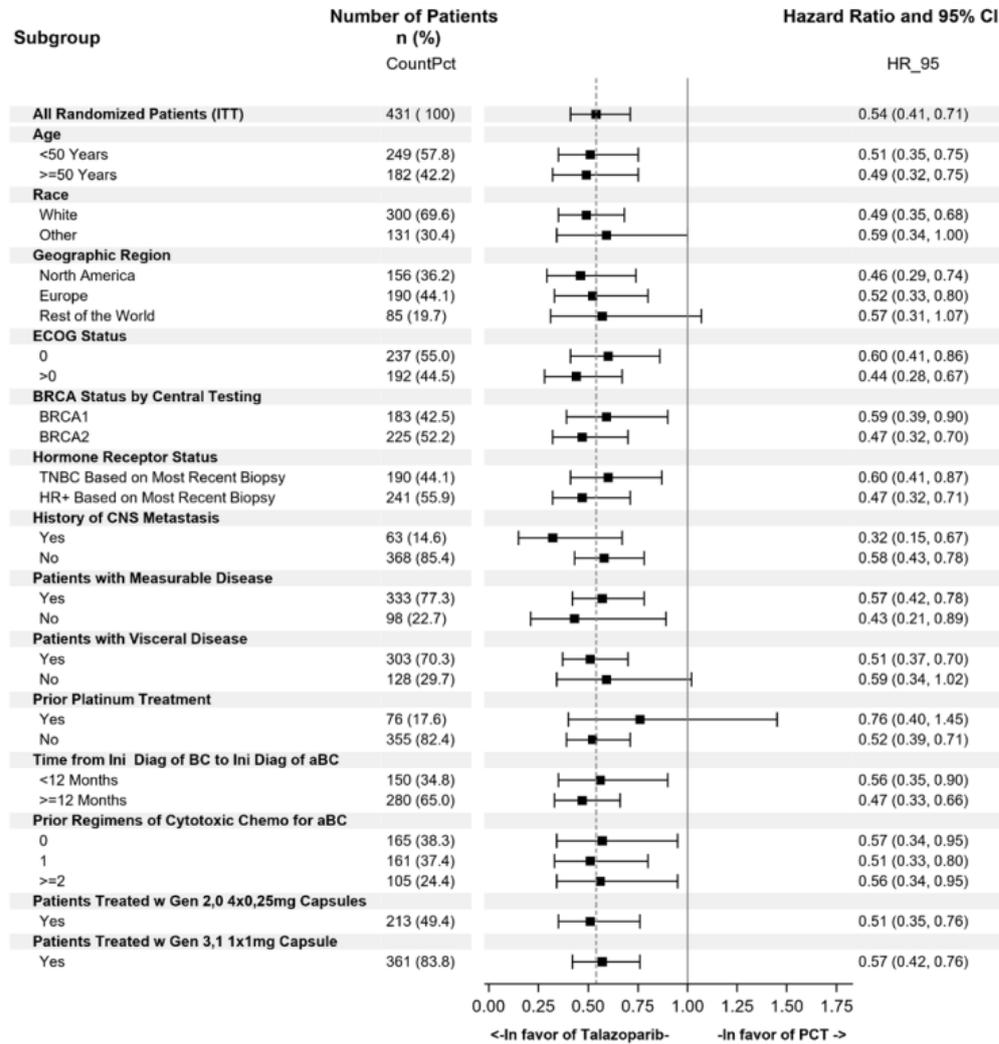
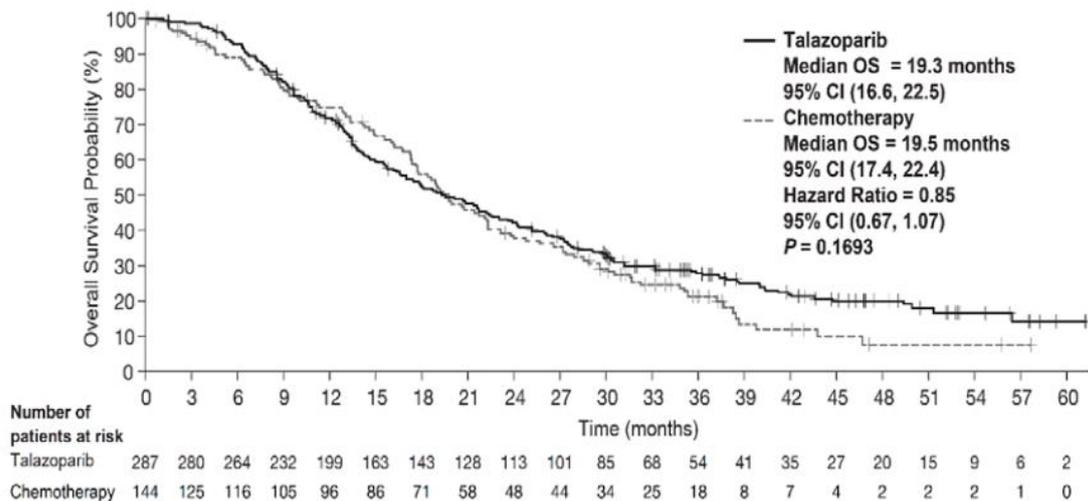
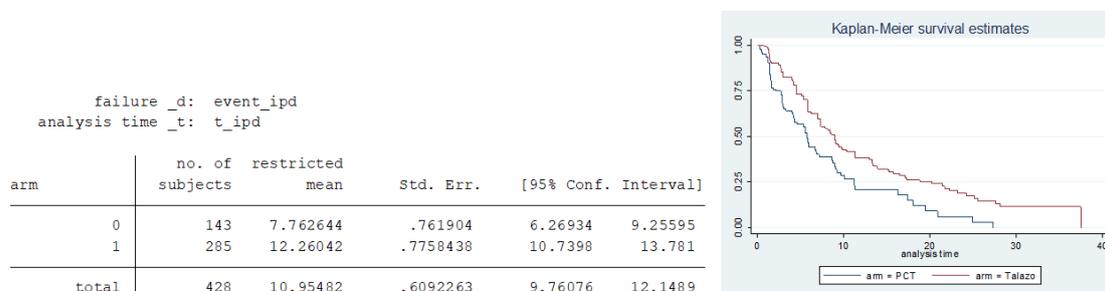


Figura A2C. Curvas de Kaplan-Meier para SG (ITT) – análisis final.



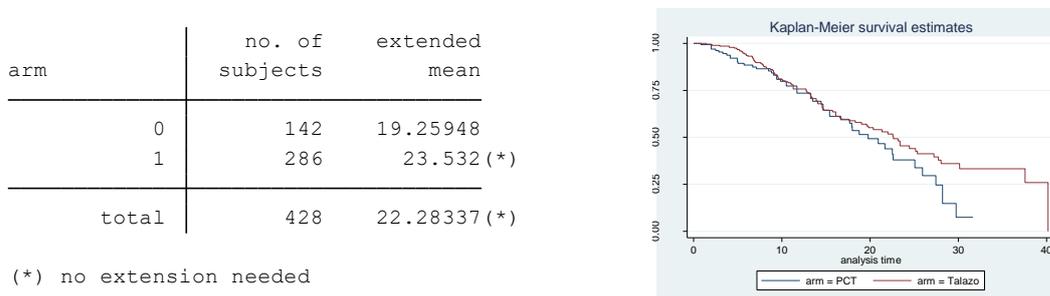
ANEXO 3. ANÁLISIS DE MEDIAS DE SUPERVIVENCIA POR ÁREA BAJO LA CURVA (AUC)

Figura A3A. SLP sin corte. Medias de SLP según SRI; talazoparib vs. TSM. Método: cálculo de AUC completa³. Fuente SLP según SRI (EPAR)⁴; análisis de la variable principal. Extracción de la gráfica: GetData Graph Digitizer version 2.26.0.20. Cálculo de AUC: Stata v14.2.



Limitación: Parte del área medida se encuentra en una zona de la gráfica con muy pocos pacientes a riesgo (<30 pacientes en total entre 18 y 38 meses), con muy poca fiabilidad estadística.

Figura A3B. SG sin corte. Medias de SG de talazoparib vs. TSM. Método: cálculo de AUC completa¹, con extensión de área PCT(TSM) hasta punto 0 en eje Y. Fuente: SG (EPAR)²; análisis provisional. Extracción de la gráfica: GetData Graph Digitizer version 2.26.0.20. Cálculo de AUC: Stata v14.2.



(*) no extension needed

Limitaciones:

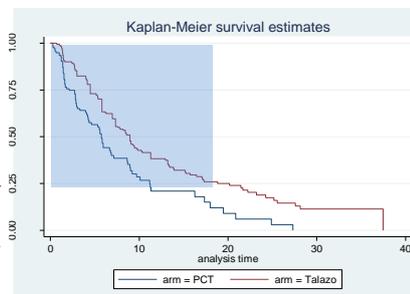
- Parte del área medida se encuentra en una zona con muy pocos pacientes a riesgo (<30 pacientes en total entre 21-40 meses), con muy poca fiabilidad estadística.
- El beneficio en SG no es estadísticamente significativo (HR 0,761; p=0,1053)

³ Seruga B, Pond GR, Hertz PC, Amir E, Ocana A, Tannock IF. Comparison of absolute benefits of anticancer therapies determined by snapshot and area methods. *Ann Oncol.* 2012 Nov;23(11):2977–82.

⁴ Talzenna | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2019 Nov 4]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talzenna>

Figura A3C. SLP con corte a 18 meses y 76% con evento. Medias truncadas de SLP según SRI; talazoparib vs. TSM. Método: cálculo de AUC truncada según pacientes a riesgo⁵. Fuente SLP según SRI (EPAR)⁶; análisis de la variable principal. Extracción de la gráfica: GetData Graph Digitizer version 2.26.0.20. Cálculo de AUC: Stata v14.2.

arm	no. of subjects	restricted mean	Std. Err.	[95% Conf. Interval]	
0	144	4.406973(*)	.26533	3.88694	4.92701
1	287	7.221993	.2671396	6.69841	7.74558
total	431	6.35242	.2133466	5.93427	6.77057



Limitación:

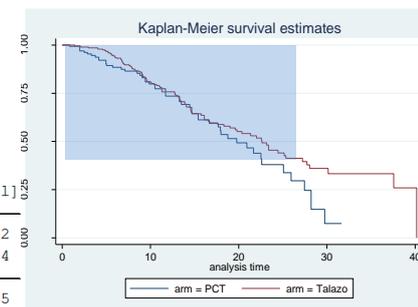
- Se calcula solo para la proporción de pacientes que presenta datos suficientemente fiables de supervivencia (en este caso, percentil 76).

Figura A3D. SG con corte a 27 meses y 59% con evento. Medias truncadas de SG de talazoparib vs. TSM. Método: cálculo de AUC truncada según pacientes a riesgo⁴ (corte a 27 meses con 59% de población con evento estimado). Fuente: SG (EPAR); análisis provisional⁵. Extracción de la gráfica: GetData Graph Digitizer version 2.26.0.20. Cálculo de AUC: Stata v14.2.

```
. stci, rmean by(arm)
```

```
failure _d: event_ipd
analysis time _t: t_ipd
```

arm	no. of subjects	restricted mean	Std. Err.	[95% Conf. Interval]	
PCT	144	12.53321	.5693933	11.4172	13.6492
Talazo	287	13.88848	.4188616	13.0675	14.7094
total	431	13.4584	.3413845	12.7893	14.1275



Limitaciones:

- El beneficio en SG no es estadísticamente significativo (HR 0,761; $p=0,1053$)
- Se calcula solo para la proporción de pacientes que presenta datos suficientemente fiables de supervivencia (en este caso, percentil 59).

⁵ Alegre del Rey, EJ; Fénix Caballero, S; Díaz Navarro, J; Pérez, T; Pardo, MC; Figueroa Murillo, E; Moreno Santos, MA, Martínez Díaz C. Area-based method for assessing survival benefit in Kaplan-Meier curves. Eur J Clin Phar. 2017;19(2):105–11.

⁶ Talzenna | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2019 Nov 4]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talzenna>

ANEXO 4. COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA

Tabla A4A. Comparación indirecta ajustada de SLP: olaparib vs. talazoparib.

Referencia de la comparación indirecta evaluada.				
Cameán-Castillo M, et al. Analysis of olaparib and talazoparib as possible therapeutic alternatives in advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. Eur J Hosp Phar. 2019;26(Suppl 1):A28.				
Comparación de olaparib frente a talazoparib				
Variable principal estudiada	Olaparib/TSM	Talazoparib/TSM	HR (IC 95%)	p
SLP según comité radiológico independiente	HR 0,58 (IC95% 0,43-0,80)	HR 0,54 (IC95% 0,41–0,71)	1,074 (0,71–1,626)	
INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN INDIRECTA				
Se interpretan correctamente	SI x	NO <input type="checkbox"/>	Dudoso <input type="checkbox"/>	
Cómo se interpretaron:				
Se discutió la heterogeneidad	SI <input type="checkbox"/>	NO x	Dudoso <input type="checkbox"/>	
Se realizó análisis de sensibilidad (reanálisis cambiando datos de partida de la comparación):	SI <input type="checkbox"/>	NO x		
Otros comentarios	Se incluyeron los dos ensayos clínicos aleatorizados pivotales, que son los únicos existentes. El comparador común era una combinación de 3-4 fármacos a elegir; 3 son idénticos, pero el ECA de talazoparib añadió gemcitabina.			
Está justificada la comparación indirecta	SI <input type="checkbox"/>	NO x	Dudoso <input type="checkbox"/>	
Realizada por:				
Laboratorio titular de la autorización de comercialización			<input type="checkbox"/>	
Patrocinada por otro laboratorio diferente al titular o no relacionado			<input type="checkbox"/>	
Organismo independiente			x	
Nombre:	Servicio de farmacia, Hospital Universitario Puerto Real.			

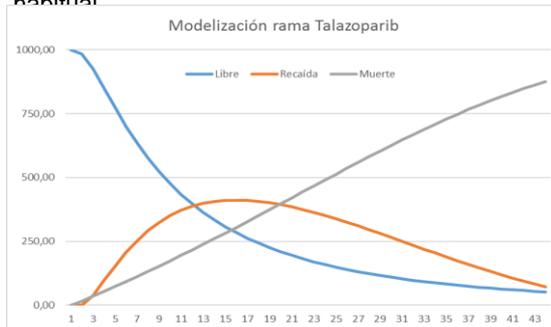
ANEXO 5. ANALISIS ECONOMICO

Tabla A5A. Tratamientos utilizados tras la recaída y sus proporciones.

Líneas	Talazoparib	THCM
Escenario 1		
1er tratamiento	talazoparib (100%)	capecitabina (100%)
Tras recaída	capecitabina (44%) eribulina (40%) gemcitabina(10%) vinorelbina (7%)	eribulina (70%) gemcitabina(18%) vinorelbina (12%)
Escenario 2		
1er tratamiento	Talazoparib (100%)	eribulina (100%)
Tras recaída	eribulina (70%) gemcitabina (18%) vinorelbina (12%)	gemcitabina (59%) vinorelbina (41%)
Escenario 1. Sin tratamiento previo con capecitabina Escenario 2. Uso de talazoparib en pacientes que han tenido tratamiento previo con capecitabina THCM: tratamiento habitual para el cáncer de mama		

Figuras A5A y A5B. Modelización a 43 meses de una cohorte de 1.000 pacientes en cada una de los estados del ensayo clínico.

A. Modelización del grupo intervención con talazoparib habitual.



B. modelización del grupo de tratamiento habitual.

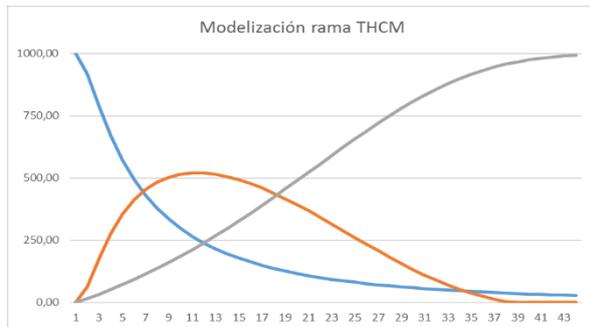


Tabla A5B. Valores de costes y utilidad empleados.

Parámetros del modelo*		
Concepto	Valor medio	
Coste mes fármacos (relación en €)		
talazoparib	2,14	
capecitabina	0,09	
eribulina	1	
gemcitabina	0,27	
vinorelbina	0,56	
Coste eventos adversos (euros)		
Anemia	8.483,74€	
Neutropenia	427,26€	
Diarrea	61,53€	
Náuseas y vómitos	56,58€	
Estreñimiento	58,25€	
Coste de seguimiento (euros)		
Seguimiento	111,33€	
Valores de utilidad		
Paracha (2016)		
	Escenario 1	Escenario 2
Libre	0,66	0,64
Tras progresión	0,447	0,447
Muerte	0	0
Ettl (2018)		
Talazoparib	0,619 (TAD:24 meses)	
THCM	0,609 (TAD:6 meses)	
Muerte	0	
<p>* El coste de los fármacos y los eventos adversos incluyen las visitas al especialista; THCM: tratamiento habitual para el cáncer de mama; TAD: tiempo a deterioro.</p>		

Tabla A5C. Coste efectividad incremental del tratamiento con talazoparib frente al THCM, con horizonte temporal de 43 meses.

Alternativa	RCUI†	RCUI† (análisis de sensibilidad)
Escenario 1. Valores de utilidad de Paracha (2016)		
Talazoparib	184.927,04	Precio talazoparib reducción del 35% sobre olaparib. Escenario 1. Valores de utilidad de Paracha (2016)
THCM		
Escenario 1. Valores de utilidad de Ettl (2018)		
Talazoparib	163.752,61	Precio talazoparib reducción del 35% sobre olaparib. Escenario 1. Valores de utilidad de Ettl (2018)
THCM		
Escenario 2. Valores de utilidad de Paracha (2016)		
Talazoparib	206.146,17	Precio talazoparib reducción del 35% sobre olaparib. Escenario 2. Valores de utilidad de Paracha (2016)
THCM		
Escenario 2. Valores de utilidad de Ettl (2018)		
Talazoparib	182.542,12	Precio talazoparib reducción del 35% sobre olaparib. Escenario 2. Valores de utilidad de Ettl (2018)
THCM		
Misma curva de supervivencia. Valores de utilidad de Paracha (2016)		
Talazoparib	601.670,84	
THCM		
Misma curva de supervivencia. Valores de utilidad de Ettl (2018)		
Talazoparib	551.604,62	
THCM		
<p>RCUI: Ratio coste utilidad incremental; THCM: tratamiento habitual cáncer de mama</p> <p>†Coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC) al pasar del tratamiento con talazoparib frente al THCM</p> <p>Nota: Consideraciones en los costes</p> <p>Consideraciones en los costes de los fármacos: En el coste de seguimiento se incorporó una Tomografía axial computerizada cada tres meses y un análisis de hemograma cada 15 días. En cuanto a las visitas al especialista, se asumió que todos los pacientes con tratamiento oral realizaban una visita al especialista al mes, mientras que aquellos que su tratamiento era intravenoso realizaban una visita al especialista para cada administración. Por último, se asumió que todos los pacientes que iban a fallecer cesaban un mes antes su tratamiento.</p> <p>Consideraciones en los costes de los eventos adversos: para cada evento adverso, además del tratamiento farmacológico, se contabilizó una visita al especialista.</p>		

Tabla A5D. Costes sanitarios directos utilizados para la estimación del coste mes de los diferentes eventos adversos, coste de seguimiento, fármacos y sus visitas asociadas.

		<i>Coste/unid.</i>	<i>Coste mensual</i>
Eventos adversos			
Anemia*	Transfusiones	3.891,17	8.483,74 €
	epoetina alfa	175,35	
Neutropenia†	Consultas sucesivas (especializada)	54,58	427,26 €
	Consultas sucesivas (primaria)	17,84	
	ratiograstim (filgrastim biosimilar)	34,12	
	ratiograstim (filgrastim biosimilar)	54,59	
Diarrea	loperamida	6,95	61,53 €
	Consultas sucesivas (especializada)	54,58	
Náuseas y vómitos	Primperan	2	56,58 €
	Consultas sucesivas (especializada)	54,58	
Estreñimiento	Duphalac	3,67	58,25 €
	Consultas sucesivas (especializada)	54,58	
Seguimiento			
Tomografía Axial Computerizada cada 3 meses		138,45	111,33 €
Hemograma		5,3	
Consultas sucesivas (especializada)		54,58	
Fármacos (relación en base al coste de 30 días de tratamiento)			
Capecitabina (1,250mg/m2 Oral) dos/día. Días 1 a 14 cada 21 días			0,05
Eribulina (1,4 mg/m2 IV). Días 1 y 8 cada 21 días			1
Gemcitabina (1,250mg/m2 IV). Días 1 y 8 cada 21 días			0,16
Vinorelbina (30 mg/m2 IV). Días 1, 8 y 15 cada 21 días			0,43
Talazoparib 1mg/día			2,39
Coste de las visitas asociadas a los fármacos			
Capecitabina (1,250mg/m2 Oral) dos/día. Días 1 a 14 cada 21 días			77,97 €
Eribulina (1,4 mg/m2 IV). Días 1 y 8 cada 21 días			222,78 €
Gemcitabina (1,250mg/m2 IV). Días 1 y 8 cada 21 días			222,78 €
Vinorelbina (30 mg/m2 IV). Días 1, 8 y 15 cada 21 días			334,16 €
Talazoparib 1mg/día			77,97 €
*: Se consideraron dos transfusiones sanguíneas y 4 administraciones de epoetina alfa;			
†: Se consideraron una visita a primaria y otra a especializada, además se les añade factores de crecimiento filgrastim 1/2 veces por semana.			

ANEXO 6. PROYECCIÓN DE COSTES

Tabla A6A. Proyección de los costes directos de adquisición con los precios estimados

Medicamento	Pauta	Duración del tratamiento (media SLP por AUC)	Relación** (coste mensual x duración)
Capecitabina	1.250mg/m2 Oral 2v./día. Días 1 a 14 cada 21 días	7,76 meses	0,030
Gemcitabina	1.250mg/m2 IV. Días 1 y 8 cada 21 días		0,187
Vinorelbina	30 mg/m2 IV. Días 1, 8 y 15 cada 21 días		0,097
Eribulina	1,4 mg/m2 IV. Días 1 y 8 cada 21 días		1
Talazoparib*	1mg/día	12,26 meses	3,772
Olaparib *	300 mg 2v./día		3,772
<p>Precios financiados, con descuentos estipulados e IVA. SLP estimada por AUC a partir de estudio pivotal (figura A3A).</p> <p>* Precio talazoparib 15% del precio de olaparib, según el caso base, también se aplica 15% a olaparib. La duración del tratamiento de olaparib y talazoparib se ha considerado igual, al no existir diferencias significativas en comparación indirecta ajustada.</p> <p>**Unidades relativas de valor.</p>			

En el análisis de sensibilidad si aplicamos el 35% del precio de olaparib, la relación del coste mensual por la duración frente a eribulina sigue siendo muy elevada ya que es 2,88 veces superior.