

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

TALZENNA (TALAZOPARIB)

Talzenna em monoterapia é indicado no tratamento de doentes adultos com mutações germinativas BRCA1/2, que têm cancro da mama localmente avançado ou metastático e recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo. Os doentes devem ter sido tratados previamente com antraciclina e/ou taxano num contexto (neo)adjuvante, localmente avançado ou metastático, exceto os doentes que não tenham sido elegíveis para estes tratamentos (ver secção 5.1).

Os doentes com cancro da mama positivo para recetores hormonais (HR) devem ter sido tratados com uma terapêutica endócrina prévia ou ser considerados não elegíveis para a terapêutica endócrina.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

28/12/2021

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 20/12/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Talazoparib

Nome do medicamento: Talzenna

Apresentações:

- *Embalagem de 30 unidades, Cápsula, 0.25 mg, n.º registo 5775556;*
- *Embalagem de 30 unidades, Cápsula, 1 mg, n.º registo 5775564.*

Titular da AIM:

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Em monoterapia é indicado no tratamento de doentes adultos com mutações germinativas BRCA1/2, que têm cancro da mama localmente avançado ou metastático e recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo. Os doentes devem ter sido tratados previamente com antraciclina e/ou taxano num contexto (neo)adjuvante, localmente avançado ou metastático, exceto os doentes que não tenham sido elegíveis para estes tratamentos. Os doentes com cancro da mama positivo para recetores hormonais (HR) devem ter sido tratados com uma terapêutica endócrina prévia ou ser considerados não elegíveis para a terapêutica endócrina.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Talzenna (Talazoparib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *Talzenna em monoterapia é indicado no tratamento de doentes adultos com mutações germinativas BRCA1/2, que têm cancro da mama localmente avançado ou metastático e recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo. Os doentes devem ter sido tratados previamente com antraciclina e/ou taxano num contexto (neo)adjuvante, localmente avançado ou metastático, exceto os doentes que não tenham sido elegíveis para estes tratamentos (ver secção 5.1).*

Os doentes com cancro da mama positivo para recetores hormonais (HR) devem ter sido tratados com uma terapêutica endócrina prévia ou ser considerados não elegíveis para a terapêutica endócrina.

Face ao comparador quimioterapia o medicamento Talzenna apresenta sugestão de Valor Terapêutico Acrescentado (VTA) não quantificável nas subpopulações de doentes HER2- HR- e de doentes HER2- RH+.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Talzenna (Talazoparib) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Segundo os dados publicados no GLOBOCAN 2018, quando considerados ambos os géneros, o CM é o segundo cancro mais diagnosticado, a nível mundial, imediatamente a seguir ao cancro do pulmão (11,6%). É o cancro mais frequente do sexo feminino e a principal causa de morte por cancro.

Já numa revisão de 2019, *Ferlay* estima o cancro da mama na mulher, como o tumor mais frequente no mundo, com cerca de 46,3 novos casos por 100.000 habitantes, representando o CM da mama, no sexo masculino, 1% de todos os casos de CM diagnosticados.

A mortalidade por CM parece ter vindo a diminuir nas últimas décadas, na maioria dos países desenvolvidos, por força dos avanços verificados, que a nível do diagnóstico precoce, quer nas terapêuticas sistémicas em indicação adjuvante.

A etiologia do CM é multifatorial, permanecendo ainda incompletamente conhecida, existindo fatores genéticos e ambientais relacionados com o seu desenvolvimento. Estão identificados vários fatores de risco como o sexo, idade, padrões reprodutivos, etc. e determinados estilos de vida (hábitos dietéticos

favorecedores do consumo de álcool e/ou gorduras, sedentarismo, entre outros). Cerca de 25% dos casos diagnosticados de CM parecem relacionados com história familiar, associada a mutação de genes.

Os genes mais frequentemente implicados no CM hereditário, são os genes BRCA1 e BRCA2, genes de penetrância elevada, com grande parte das portadoras a desenvolverem CM ao longo da vida. As mutações hereditárias BRCA representam cerca de 20 a 25% dos casos com suscetibilidade familiar e cerca de 5% dos CM, a nível global. Num estudo publicado em 2017, o risco cumulativo de CM até aos 80 anos de idade foi de 72% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 65% a 79%) para as portadoras de mutação do gene BRCA1 e de 69% (IC 95%: 61% a //%) para portadoras de mutação no gene BRCA2. A prevalência mais elevada de mutações BRCA está associada ao diagnóstico em idade jovem, com as idades média e mediana a variarem entre os 41 e 54 anos, por oposição a 45 a 63 anos, nos doentes não portadores da mutação.

Embora o CM seja uma neoplasia muito frequente, as formas hereditárias da doença são relativamente raras e representam, no seu conjunto, cerca de 10% dos casos.

O estudo do material tumoral obtido por biópsia mantém-se o *gold standard* do diagnóstico de CM. O CM caracteriza-se pela marcada heterogeneidade clínica, morfológica e molecular e é essencial a sua classificação em subtipos. Esta classificação pode ser realizada segundo o tipo histológico (classificação da OMS), segundo o grau histológico (*sistema de Elston e Ellis*) e segundo o sistema TNM (*tumor, node, metastasis*). A classificação molecular é complementar e em todos os carcinomas invasivos são avaliados os recetores hormonais de estrogénio e progesterona, (RH), o fator de crescimento epidérmico humano (HER2) e a expressão da proteína Ki-67.

O subtipo mais comum nos doentes BRCA1/2 (gBRCA1/2m) é o carcinoma ductal invasivo (CDI), correspondendo a cerca de 80% de todos os tipos histológicos.

Quanto à expressão dos recetores, 90% dos CM gBRCA1m e 87% dos CM gBRCA2m são HER2 negativos.

Entre os subtipos de cancro da mama, a frequência relativa de mutações BRCA é mais elevada no cancro da mama triplo negativo (CMTN), mesmo na ausência de história familiar. Apesar disso, potencialmente há mais mulheres com doença RH+/HER2 negativa que apresentam mutações BRCA, face às que têm CMTN, uma vez que a maioria dos cancros da mama são RH+/HER2 negativos (73%).

O prognóstico de doentes com CM não é uniforme e é multifatorial: varia em função da raça, estadios da doença, idade, grau histológico, expressão dos recetores hormonais (de estrogénios e de progesterona) e sobreexpressão de HER2.

Numa análise feita em 2018 foram analisadas taxas de sobrevivência, a partir de dados da vida real (base de dados *Flatiron Health*) em doentes adultos diagnosticados entre janeiro 2011 e fevereiro 2018, com gBRCAm e CM avançado (CMA). Foram avaliadas as taxas associadas ao teste para a mutação germinativa BRCA, entre doentes com CMA que expressavam RH + e HER2 – e calculadas as estimativas da sobrevivência global (SG) vs cancro da mama triplo negativo (TN). De 12.021 doentes com CMA (10.291 RH+/HER2- e 1730 TN), foi possível avaliar os resultados do teste gBRCA em cerca de 16,7% dos doentes (15% RH+/HER2-), sendo que a mutação se revelou positiva em 229 doentes (1,9%: 165 RH+/HER2- e 64TN). A sobrevivência mediana dos doentes com gBRCAm e CMM RH+/HER2- foi estimada em 38,0 meses e a mediana de SG aos 4 anos estimada em 35,6%. No caso dos doentes com gBRCAm e CMA TN, a sobrevivência mediana foi de 23,4 meses e a taxa de SG aos 4 anos de 21,2%.

O local de metastização é um outro fator de prognóstico no CMA. Um estudo retrospectivo realizado em França, incluiu 1038 mulheres que metastizaram durante o seguimento pelo CM inicial, a maioria (75,5%) mais de 2 anos após o diagnóstico inicial. A metastização óssea foi a mais frequente (38,9%). A sobrevivência mediana específica após a ocorrência metastática foi estimada em 23,1 meses e o local de metastização foi o fator de prognóstico independente mais significativo. A metastização múltipla e/ou visceral revelou-se o fator preditivo de pior sobrevivência, com uma sobrevivência mediana inferior a 22 meses (em comparação com uma sobrevivência mediana superior a 33 meses, no caso de metastização não-visceral).

Os doentes com CMA e gBRCAm apresentam elevado risco de desenvolver metástases do SNC, apresentando pior prognóstico quando comparados com doentes sem história de metástases do SNC.

O CMA é uma doença frequentemente sintomática, que tem um elevado impacto na qualidade de vida e na produtividade laboral das doentes e, sendo tratável, ainda não é curável. Apesar dos avanços terapêuticos registados na última década, a sobrevivência mediana mantém-se em cerca de 2-3 anos.

A sintomatologia pode estar relacionada com o órgão envolvido, o tratamento ou ambos (VTA bibliografia). O sintoma mais frequentemente reportado, neste contexto de doença oncológica, é a

fadiga, mas são também frequentes as queixas dolorosas, as perturbações do sono, ansiedade, depressão e problemas sexuais, entre outros.

Os dados existentes sobre qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) em doentes com gBRCA e CMA HER2-, segundo os dados disponibilizados, reportam para 2 estudos em que, após controlo dos potenciais fatores de confundimento, verificou-se que os *patients reported outcomes* com CMA HER2 e BRCA (vs BRCAwt) foram significativamente piores.

Um estudo do CEMBE/CEA estimou o custo e a carga do CM em Portugal, para o ano de 2014. Nesse estudo, os anos perdidos por morte prematura causada por CM foram de 13.425, representando 6,2% dos anos perdidos, gerados pela totalidade de óbitos ocorridos em Portugal. Dizem-nos ainda que a morbilidade do CM gerou 9.667 anos perdidos por incapacidade, levando a que a carga de doença tenha totalizado 23.092 anos perdidos.

Os custos associados ao CM em Portugal foram estimados em 146 milhões de euros em custos diretos, dos quais 39 milhões, cerca de 27%, atribuídos ao CMM. O total de custos diretos relacionados com o CM representou 1,4% da despesa corrente em saúde, no nosso país, em 2014. Os custos indiretos totalizaram 163 milhões de euros no mesmo ano, sendo cerca de 20 milhões atribuíveis ao CM (12%). O CM, e mais ainda o CMM, está associado a uma importante morbilidade, mortalidade e custos para a sociedade.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Talazoparib é um inibidor das enzimas PARP, PARP1 e PARP2. As enzimas PARP estão envolvidas nas vias de sinalização de resposta a danos no ADN celular, tais como reparação do ADN, transcrição genética e morte celular. Os inibidores das PARP (PARPi) exercem efeitos citotóxicos nas células cancerígenas através de 2 mecanismos, inibição da atividade catalítica das PARP e aprisionamento das PARP, pelo qual a proteína PARP ligada a um PARPi não se dissocia facilmente de uma lesão do ADN, impedindo assim a reparação, a replicação e a transcrição do ADN resultando na apoptose e/ou morte celular. O tratamento de linhas de células cancerígenas com defeitos nos genes de reparação do ADN com o agente único talazoparib resulta num aumento dos níveis de γ H2AX, um marcador de ruturas de cadeias duplas do ADN e resulta numa diminuição da proliferação das células e num aumento da apoptose. A

atividade antitumoral de talazoparib foi também observada num modelo de xeno-enxerto de doente (PDX) com cancro da mama com mutação BRCA, tendo o doente sido tratado previamente com um regime à base de platina. Neste modelo de PDX, talazoparib diminuiu o crescimento tumoral e aumentou o nível de γ H2AX e a apoptose nos tumores.

Atualmente, não existe tratamento curativo para o CMA. Contudo, são usados vários tratamentos com o intuito de prolongar a sobrevivência dos doentes e atrasar a progressão tumoral. A decisão relativa ao tratamento a instituir depende de fatores relacionados com o doente e com as características do tumor. Dos fatores relacionados com a doente salientam-se: idade e estado geral; preferências face à informação dos objetivos e potenciais efeitos secundários dos tratamentos; comorbilidades; situação pré ou pós-menopáusia. Nas características do tumor é relevante para a decisão: a biologia tumoral (como, por exemplo, expressão dos RH e do HER2); localizações da doença metastática; intervalo de tempo até recidiva; dinâmica temporal da progressão do tumor; sintomas de órgão ou sistémicos associados; terapêuticas prévias efetuadas (um intervalo de tempo inferior a um ano entre o fim da terapêutica adjuvante e a data da recidiva é considerado um fator indicador de resistência). O tratamento do CMA é complexo, e deve ter em conta uma decisão multidisciplinar que poderá incluir uma abordagem combinada envolvendo a cirurgia, a radioterapia e a terapêutica sistémica. As terapêuticas sistémicas disponíveis podem ser divididas em quimioterapia, terapêutica endócrina (dirigida aos recetores de estrogénios e progesterona) e terapêutica dirigida a alvos específicos. A quimioterapia (essencialmente citotóxicos das classes das antraciclina e dos taxanos) é utilizada em primeira linha no tratamento do CM quando este é RH-. A quimioterapia está indicada como tratamento de primeira linha em CM RH+, apenas quando existe envolvimento visceral extenso e é necessária uma resposta tumoral rápida. A terapêutica endócrina é a primeira linha de tratamento dos doentes com CM RH+/HER2-.

A capecitabina e vinorelbina estão recomendados como segunda ou terceira linha. A monoterapia com gemcitabina também é usada na prática clínica. Regimes de quimioterapia de um único agente têm mostrado potencial equivalente com menor toxicidade e melhor qualidade de vida do que abordagens de combinação, na maioria dos doentes. A ESMO recomenda que a quimioterapia combinada deve ser reservada para doentes em progressão clínica rápida, metástases viscerais com risco de vida ou necessidade de um rápido controlo dos sintomas e/ou doença.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama metastático ou localmente avançado, HR negativo e HER2 negativo previamente tratados com uma antraciclina e um taxano no contexto (neo)adjuvante ou metastático, exceto doentes não elegíveis para esses tratamentos	Talazoparib	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia
2	Doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama metastático ou localmente avançado, HR positivo e HER2 negativo previamente tratados com uma antraciclina e um taxano no contexto (neo)adjuvante ou metastático, exceto doentes não elegíveis para esses tratamentos. Os doentes devem ter sido tratados com uma terapêutica endócrina prévia ou serem considerados não elegíveis para a terapêutica endócrina.	Talazoparib	<ul style="list-style-type: none"> • Terapêutica endócrina +/- inibidores das cinases dependentes das ciclinas • Quimioterapia

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

Tabela 2 – Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Talazoparib Dose: 1mg de talazoparib uma vez por dia. Duração: Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
	Medicamento comparador	Letrozole na dose de 2,5 mg por dia, com ou sem agonista LH-RH Tamoxifeno de acordo com as indicações do RCM Exemestano de acordo com as indicações do RCM Anastrozole de acordo com as indicações do RCM Palbociclib de acordo com as indicações do RCM Ribociclib de acordo com as indicações do RCM Abemaciclib de acordo com as indicações do RCM Quimioterapia de acordo com os protocolos utilizados e aprovados
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	Quimioterapia é necessária administração em hospital de dia.

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela 3 – Medidas de Avaliação

Medidas de avaliação	Pontuação Atribuída	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia		
Sobrevivência global	9	Crítico
Qualidade de vida	9	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	6	Importante
Medidas de Segurança		

Talzenna (Talzoparib)

Mortalidade por eventos adversos	9	Crítico
Interrupção do tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Eventos adversos grau 3 ou 4	8	Crítico
Síndrome mielodisplásico ou LMA	8	Crítico
Eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudo EMBRACA ⁽¹⁾

Lista de estudos excluídos da avaliação:

- Não foram excluídos estudos

Estudos incluídos na análise

- Estudo EMBRACA ⁽¹⁾

Ensaio clínico de fase III, aberto e aleatorizado, que comparou a eficácia e segurança de talazoparib com quimioterapia padrão escolhida pelo investigador (sendo as opções estabelecida no protocolo: capecitabina, eribulina, gemcitabina ou vinorelbina) para o tratamento do cancro da mama localmente avançado ou metastático em doentes com mutações germinativas BRCA 1 / 2.

Critérios de Inclusão e Exclusão

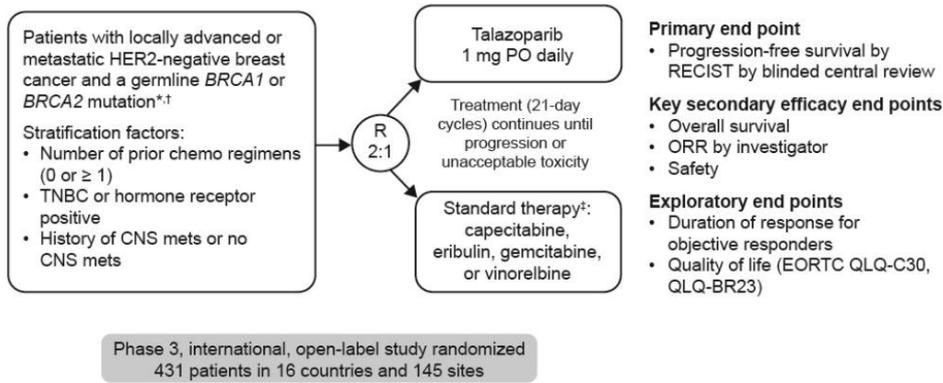
Os critérios de inclusão dos estudos incluíam doentes a partir dos 18 anos de idade, com cancro da mama localmente avançado não passível de tratamento curativo ou com cancro da mama metastático. Os doentes apresentavam mutações germinativas BRCA 1/2 deletérias ou suspeitas de serem deletérias (confirmadas por teste central realizado pela *Myriad Genetics*) e não podiam ter sido tratados previamente com mais de 3 regimes de quimioterapia para doença avançada. O tratamento prévio tinha de ter incluído um taxano, uma antraciclina ou ambos, a menos que contra-indicado. Tratamento prévio neoadjuvante ou adjuvante baseado em platinas era permitido, se o doente tivesse um intervalo livre de doença de pelo menos 6 meses após a última dose. Os doentes eram excluídos se se apresentassem progressão objetiva da doença sob terapêutica com quimioterapia contendo platina para cancro da mama avançado.

Não havia limite para o número de terapêuticas hormonais prévias recebidas pelos doentes com cancro da mama com recetores hormonais positivos. Doentes com metastização do sistema nervoso central eram elegíveis se tivessem completado a terapêutica local, tivessem lesões estáveis no controlo imagiológico e não estivessem a receber glucocorticóides (ou estivessem a receber uma dose baixa). Doentes com cancro da mama HER2 positivo não eram elegíveis para este estudo.

Desenho do estudo

Os doentes foram aleatorizados centralmente na proporção de 2:1 para tratamento com talazoparib (1 mg por via oral, uma vez por dia, em dose contínua, com ou sem alimentos) ou quimioterapia à escolha do investigador (capecitabina, eribulina, gemcitabina ou vinorelbina; em ciclos de 21 dias, de acordo com os protocolos de cada instituição). A escolha do regime de quimioterapia para cada doente, foi realizado antes da aleatorização. A aleatorização foi estratificada de acordo com o número de regimes de quimioterapia anteriores (0 vs. 1 a 3), estado dos recetores hormonais (cancro da mama *triplo negativo* vs. RH+/HER2-) e história de metástases no sistema nervoso central (sim vs. não).

O tratamento foi administrado até progressão da doença, toxicidade inaceitável, retirada de consentimento ou por decisão do investigador. Não era permitido o *crossover* de quimioterapia para talazoparib. Os valores laboratoriais foram monitorizados a cada 3 semanas, para ajuste e suspensão de doses.



Abbreviations: BICR = blinded independent clinical review; CNS = central nervous system; EORTC-QLQ = European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire PO = orally (per os); R = randomized; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; TNBC = triple-negative breast cancer.

Figura 1- Desenho do estudo EMBRACA

Outcomes do estudo

O objetivo primário do estudo consistiu na sobrevivência livre de progressão (SLP) radiológica, determinada por revisão independente central cega e de acordo com os critérios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), versão 1.1. A SLP foi definida como o tempo entre aleatorização e data da primeira progressão radiológica documentada ou data de morte por qualquer causa, o que acontecesse primeiro. Os doentes eram submetidos a avaliação imagiológica (tomografia computadorizada, ressonância magnética, ou cintigrafia óssea) na linha de base, a cada 6 semanas até à semana 30 e, posteriormente, a cada 9 semanas. A imagiologia craniana era repetida ao longo do estudo conforme indicação clínica e a imagiologia óssea a cada 12 semanas após a semana 30. Todas as imagens foram revistas centralmente por dois radiologistas.

Os objetivos secundários incluíram a sobrevivência global (SG), taxa de resposta objetiva avaliada pelo investigador (*Objective response rate* [ORR]), taxa de benefício clínico às 24 semanas (definida como taxa de resposta completa, reposta parcial, ou doença estável às 24 semanas ou mais) e duração da resposta. Após descontinuação do tratamento, os doentes continuavam a ser seguidos a cada 12 semanas para avaliação de sobrevivência e utilização de terapêutica anti-tumoral subsequente ao ensaio.

A avaliação de segurança incluiu efeitos adversos (EAs), uso de medicação concomitante e alterações clínicas relevantes nos valores laboratoriais. Os efeitos adversos foram classificados segundo o *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03*.

A qualidade de vida reportada pelos doentes foi avaliada, enquanto objetivo exploratório, através dos questionários *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30* (EORTC QLQ-C30) e *Quality of Life Questionnaire – Breast* (EORTC QLQ-BR23; módulo específico do CM) na linha de base, no início de cada ciclo (a cada três semanas) e no final do tratamento. O EORTC QLQ-C30 é um questionário de 30 itens composto por cinco subescalas funcionais (física, emocional, desempenho, cognitiva e social), uma escala do estado geral de saúde/qualidade de vida, três escalas de sintomas (fadiga, dor e náuseas/vómitos), e itens isolados que avaliam sintomas adicionais comumente reportados por doentes com cancro. Na avaliação funcional e sintomática, a pontuação é dada em escalas tipo *Likert* de 4 pontos, cujas respostas variam entre “de modo nenhum” (refletindo um bom resultado) e “muito” (refletindo um mau resultado), e na avaliação estado geral de saúde/qualidade de vida por duas escalas tipo *Likert* de 7 pontos (com pontuações mais elevadas indicativas de um melhor resultado). As respostas são depois convertidas numa escala de 0 a 100. No caso das escalas do estado de saúde/qualidade de vida, pontuações mais elevadas correspondem a uma maior qualidade de vida. Nas escalas de sintomas, uma pontuação mais elevada é indicativa de maior gravidade dos sintomas. O EORTC QLQ-BR23 é um módulo do QLQ-C30 específico do cancro da mama e é composto por 23 questões que se subdividem em quatro escalas funcionais (imagem corporal, função sexual, satisfação sexual e perspetivas futuras) e 4 escalas de sintomas (efeitos secundários do tratamento sistémico, sintomas da mama, sintomas do braço e preocupação pela perda de cabelo). O formato de resposta e sistema de pontuação deste módulo é idêntico ao do questionário QLQ-C30.

Análise estatística

Foi estimado que a inclusão de 429 doentes e a observação de um total de 288 eventos de progressão da doença ou morte forneceria um poder de 90% (nível de significância de 5%, bicaudal) para mostrar uma diferença significativa na SLP entre talazoparib e quimioterapia, com um *hazard ratio* (HR) para progressão ou morte de 0,67. Assumindo um erro do tipo I de 5%, as análises do objetivo primário e do principal objetivo secundário de eficácia (SLP e SG, respetivamente) foram mantidas num esquema de ajustes múltiplos com avaliação sequencial pré-definida (método *gatekeeping*).

As análises de eficácia foram conduzidas na população em intenção de tratar (*intention-to-treat* [ITT]). A SLP foi analisada através de um teste estratificado *log-rank* e sumariada com recurso aos métodos *Kaplan-Meier*. Foram estimados HRs estratificados com IC a 95% pelo modelo de Cox, com fatores de aleatorização.

A população PRO foi definida pelos doentes que responderam a uma ou mais questões no âmbito dos questionários de PRO na linha de base, e a uma ou mais questões após a linha de base. As análises dos PROs incluíram a variação média global desde a linha de base e o tempo até deterioração clinicamente significativa. Este último parâmetro foi definido pelo tempo desde aleatorização até à primeira observação de uma redução igual ou superior a 10 pontos e observações subsequentes com reduções não inferiores a 10 pontos desde a linha de base; o tempo até deterioração, de acordo com a escala de sintomas específica do CM (QLQ-BR23), foi definido pelo tempo desde aleatorização até primeira observação com aumento igual ou superior a 10 pontos e observações subsequentes com aumentos não inferiores a 10 pontos desde a linha de base.

Fluxo dos doentes do estudo

No total, foram incluídos 431 doentes na população ITT. Destes, 287 foram alocados a talazoparib e 144 alocados a quimioterapia (44% a capecitabina, 40% a eribulina, 10% a gemcitabina e 7% a vinorelbina; Figura 2). Dezoito doentes aleatorizados para a terapêutica padrão e um doente para o talazoparib retiraram o consentimento antes de ter recebido a primeira dose do tratamento. Mais doentes retiraram o consentimento durante o estudo e no período de *follow-up*, no grupo da terapêutica padrão, do que no grupo tratado com talazoparib.

A figura 2 mostra o fluxo dos doentes no estudo.

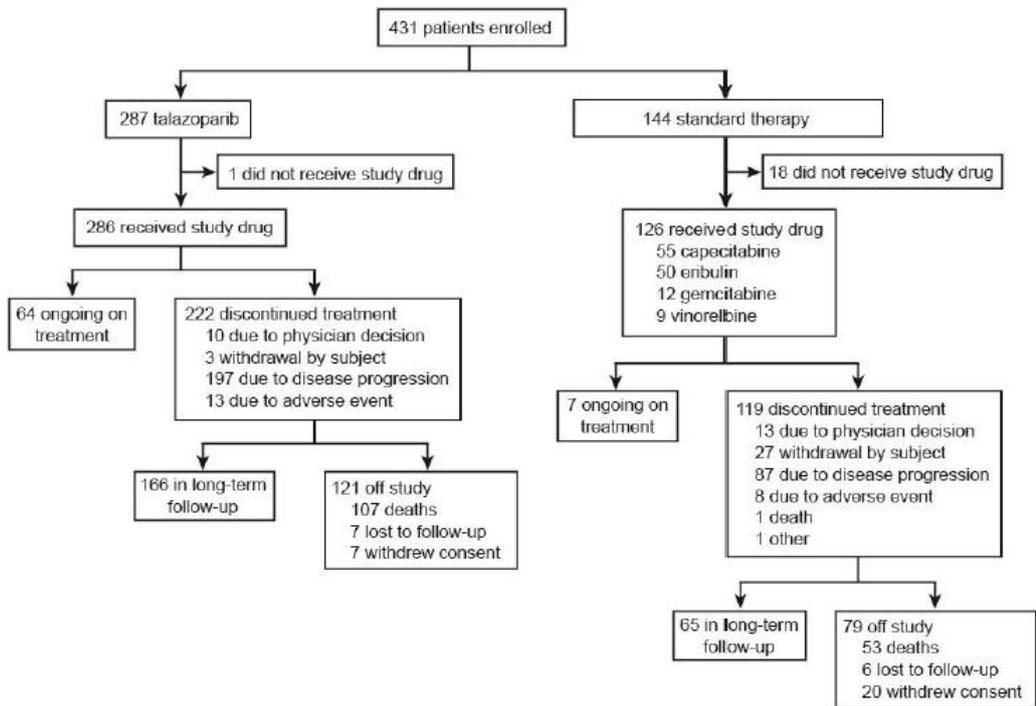


Figura 2 – Fluxo dos doentes no estudo

Características basais dos doentes do estudo

A Tabela 4 apresenta as principais características demográficas e clínicas da população.

De um modo geral, as características clínico-demográficas dos doentes foram equilibradas entre os dois grupos de tratamento. No entanto, os doentes tratados com talzoparib apresentavam uma mediana de idade mais baixa, uma proporção mais elevada de intervalo livre de doença inferior a 12 meses (do diagnóstico inicial até ao diagnóstico de doença avançada), menor proporção de doentes com ECOG 0 e previamente tratados com platinas, sugerindo que doentes mais novos, mas com doença mais agressiva foram tratados com talzoparib.

Tabela 4 – Características dos doentes no estudo

Characteristic	Talazoparib Group (N=287)	Standard-Therapy Group (N=144)
Age — yr		
Median	45	50
Range	27.0–84.0	24.0–88.0
Age <50 yr — no. (%)	182 (63.4)	67 (46.5)
Female sex — %	98.6	97.9
ECOG performance status score — %†		
0	53.3	58.3
1	44.3	39.6
2	2.1	1.4
Breast cancer stage — no. (%)‡		
Locally advanced	15 (5.2)	9 (6.2)
Metastatic	271 (94.4)	135 (93.8)
Measurable disease assessed by investigator — no. (%)		
History of CNS metastases — no. (%)	43 (15.0)	20 (13.9)
Visceral disease — no. (%)	200 (69.7)	103 (71.5)
Hormone-receptor status — no. (%)		
Triple-negative	130 (45.3)	60 (41.7)
Hormone-receptor-positive	157 (54.7)	84 (58.3)
BRCA status — no. (%)§		
BRCA1-positive	133 (46.3)	63 (43.8)
BRCA2-positive	154 (53.7)	81 (56.2)
<12-mo disease-free interval from initial diagnosis to advanced breast cancer — no. (%)	108 (37.6)	42 (29.2)
Previous adjuvant or neoadjuvant therapy — no. (%)		
No. of previous hormone-therapy-based regimens for hormone-receptor-positive breast cancer in the talazoparib group (157 patients) and the standard-therapy group (84 patients)		
Median	2.0	2.0
Range	0–6	0–6
Previous platinum therapy — no. (%)		
Previous cytotoxic regimens for advanced breast cancer — no. (%)	46 (16.0)	30 (20.8)
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)

As características dos dois subgrupos de interesse da avaliação são apresentadas na Tabela 5.

Talzenna (Talazoparib)

No subgrupo de doentes com recetores hormonais positivos, 10.2% dos doentes do braço de tratamento com talazoparib *versus* 7.1% dos doentes no braço de tratamento com quimioterapia padrão, tinham sido previamente tratados com inibidores CDK 4/6; e 12.7% dos doentes do braço de tratamento com talazoparib tinham sido previamente tratados com inibidores mTOR *versus* 15.5% dos doentes do braço da quimioterapia padrão.

Tabela 5 – Características dos doentes no estudo de acordo com o estado de RH

	TNBC		HR+/HER2-	
	Talazoparib (n = 130)	Overall PCT (n = 60)	Talazoparib (n = 157)	Overall PCT (n = 84)
Age, median (range), y	43 (27–81)	44.5 (29–73)	47 (30–84)	52 (24–88)
< 50 y, no. (%)	92 (70.8)	37 (61.7)	90 (57.3)	30 (35.7)
50 to < 65y, no. (%)	32 (24.6)	21 (35.0)	46 (29.3)	46 (54.8)
≥ 65y, no. (%)	6 (4.6)	2 (3.3)	21 (13.4)	8 (9.5)
Women, no. (%)	130 (100.0)	60 (100.0)	153 (97.5)	81 (96.4)
Race, no. (%)				
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	15 (11.5)	5 (8.3)	16 (10.2)	11 (13.1)
Black or African American	8 (6.2)	1 (1.7)	4 (2.5)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	85 (65.4)	43 (71.7)	107 (68.2)	65 (77.4)
Other	4 (3.1)	1 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)
Not reported	18 (13.8)	10 (16.7)	29 (18.5)	8 (9.5)
Ethnicity, no. (%)				
Not Hispanic or Latino	95 (73.1)	40 (66.7)	115 (73.2)	71 (84.5)
Hispanic or Latino	17 (13.1)	10 (16.7)	14 (8.9)	5 (6.0)
Not reported	18 (13.8)	10 (16.7)	28 (17.8)	8 (9.5)
Geographic region, ^a no. (%)				
North America	46 (35.4)	20 (33.3)	53 (33.8)	37 (44.0)
Europe	57 (43.8)	27 (45.0)	77 (49.0)	29 (34.5)
Rest of the world	27 (20.8)	13 (21.7)	27 (17.2)	18 (21.4)
ECOG PS 0 / 1 / 2, %	53.8 / 43.8 / 1.5	61.7 / 38.3 / 0.0	52.9 / 44.6 / 2.5	56.0 / 40.5 / 2.4

	TNBC		HR+/HER2-	
	Talazoparib (n = 130)	Overall PCT (n = 60)	Talazoparib (n = 157)	Overall PCT (n = 84)
Prior platinum therapy (all settings), no. (%)	31 (23.8)	19 (31.7)	15 (9.6)	11 (13.1)
Prior endocrine therapy (all settings), no. (%)	19 (14.6)	7 (11.7)	142 (90.4)	70 (83.3)
CDK4/6 inhibitors, no. (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (10.2)	6 (7.1)
mTOR inhibitors, no. (%)	1 (0.8)	1 (1.7)	20 (12.7)	13 (15.5)
Number of prior cytotoxic chemotherapy regimens, median (min, max)	1.0 (0, 10)	1.0 (0, 3)	1.0 (0, 3)	1.0 (0, 3)
Prior cytotoxic regimens for ABC, no. (%)				
0	52 (40.0)	26 (43.3)	59 (37.6)	28 (33.3)
1	50 (38.5)	21 (35.0)	57 (36.3)	33 (39.3)
2	21 (16.2)	9 (15.0)	36 (22.9)	19 (22.6)
3	6 (4.6)	4 (6.7)	5 (3.2)	4 (4.8)
≥ 4	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

^aEurope (Belgium, France, Germany, Ireland, Israel, Italy, Poland, Russia, Spain, Ukraine, United Kingdom); North America (United States); Rest of world (Australia, Brazil, Korea, Taiwan).

Resultados de eficácia

Sobrevivência global (Crítico - 9)

À data da análise primária, os resultados interinos de SG eram ainda imaturos, com 163 mortes (108 no grupo talazoparib e 55 no grupo da quimioterapia). A SG mediana foi de 22,3 meses (IC 95%: 18,1-26,2) no grupo talazoparib e 19,5 meses (IC 95%: 16,3-22,4) no grupo da quimioterapia (HR 0,76 [IC 95%: 0,55-1,06]; P=0.11), não sendo a diferença entre os grupos estatisticamente significativa.

Cerca de 63% dos doentes no grupo talazoparib e 68% dos doentes no grupo da quimioterapia receberam terapêutica subsequente após o final do ensaio. A utilização de platina foi semelhante nos dois grupos (aproximadamente um terço dos doentes foi tratado com carboplatina ou cisplatina com a

conclusão do ensaio); contudo, a proporção de doentes que recebeu um inibidor PARP foi mais elevada no grupo da quimioterapia (18% vs. <1%).

Numa segunda data de corte dos dados (30 setembro 2019), foram colhidos os dados maduros de SG. À data desta análise, tinham morrido 324 doentes (216 no grupo talazoparib e 108 no grupo da quimioterapia). A SG mediana foi de 19,3 meses (IC 95%: 16,6-22,5) no grupo talazoparib e 19,5 meses (IC 95%: 17,4-22,4) no grupo da quimioterapia (HR 0,85 [IC 95%: 0,67-1,07]).

Na análise específica por subpopulação e por tratamento prévio também não se observaram diferenças entre os grupos de tratamento. Os doentes com cancro da mama triplo negativo tratados anteriormente com uma antraciclina e/ou um taxano apresentaram uma SG mediana de 13,9 meses (IC 95%: 12,6-20,9) no grupo talazoparib e de 18,5 meses (IC 95%: 11,1-19,98) no grupo da quimioterapia (HR 0,884 [IC 95%: 0,591-1,324]) (Figura 3). Os doentes com RH+/HER2- tratados anteriormente com terapêutica endócrina apresentaram uma SG mediana de 24,2 meses (IC 95%: 20,9-27,6) vs. 22,4 meses (IC 95%: 17,4-29,1) (HR 0,731 [IC 95%: 0,517-1,033]) (Figura 4).

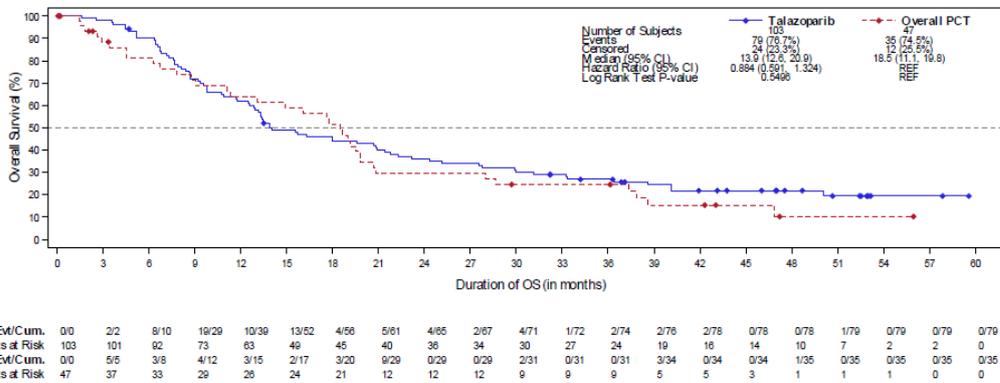
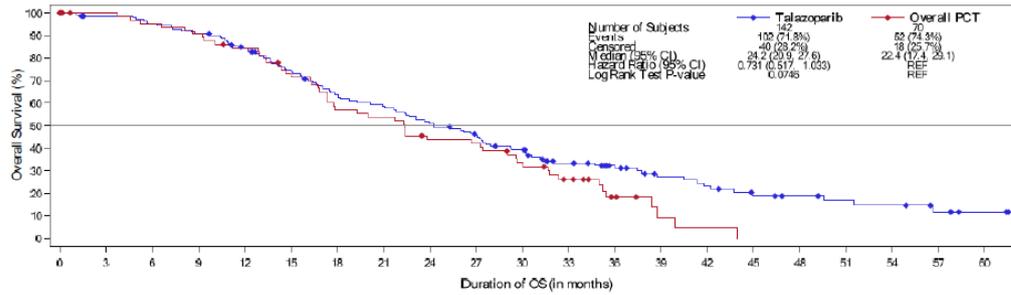


Figura 3- Sobrevivência Global no subgrupo de doentes triplo negativo – RH-/HER2-

Talzenna (Talzoparib)



Talzoparib: Evt/Cum.	0/0	2/2	5/7	6/13	9/22	13/35	14/40	7/56	10/66	6/72	9/81	7/88	2/90	3/93	3/96	3/99	0/99	1/100	1/101	1/102	0/102
Patients at Risk	142	138	133	127	115	99	84	77	67	59	49	36	27	20	17	12	10	8	7	4	2
Overall PCT: Evt/Cum.	0/0	0/0	3/3	3/6	4/10	7/17	10/27	2/29	6/35	1/36	5/41	4/45	3/48	2/50	1/51	1/52	0/52	0/52	0/52	0/52	0/52
Patients at Risk	70	64	61	58	53	45	35	33	26	25	19	13	6	2	1	0	0	0	0	0	0

Figura 4- Sobrevivência Global no subgrupo de doentes RH+/HER2-

Considerando os doentes RH+/HER2-, tratados previamente com inibidores CDK 4/6, que são atualmente o tratamento padrão de primeira linha nestes doentes para a doença avançada, a SG mediana foi de 24,2 meses (IC 95%: 19,4-27,9) vs. 22,3 meses (IC 95%: 17,4-27,5) (HR 0,788 [IC 95%: 0,564-1,101]).

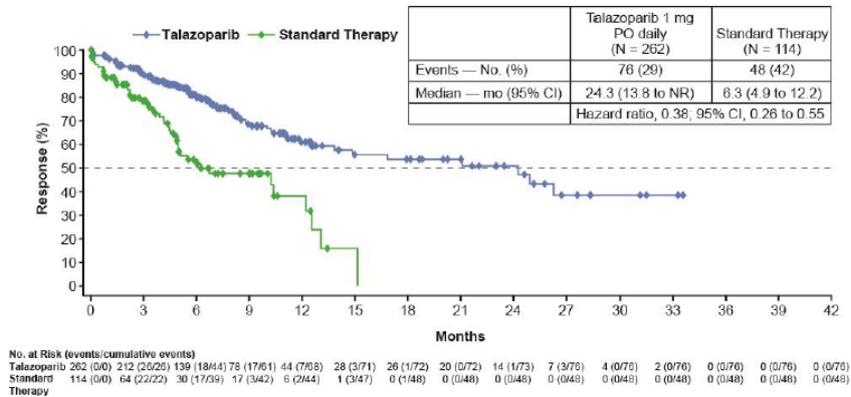
Qualidade de Vida (Crítico - 9)

Na população PRO do estudo até ao ciclo 12, a proporção de doentes que completaram pelo menos uma questão de ambos os questionários foi $\geq 81\%$ no grupo talzoparib e $\geq 73\%$ no grupo da quimioterapia.

As subpopulações RH- e RH+ foram avaliadas em análises *post-hoc*. Na subpopulação RH-, a proporção de doentes que completaram pelo menos uma questão dos questionários QLQ-C30 e QLQ-BR23 foi $\geq 83\%$ no grupo talzoparib e $\geq 81\%$ no grupo QT. Na subpopulação RH+ as taxas de resposta foram $>79\%$ e $>76\%$, respetivamente.

Verificou-se uma melhoria, face à linha de base, na escala do estado geral de saúde/qualidade de vida do questionário EORTC QLQ-C30 no grupo do talzoparib, comparado com uma deterioração significativa no grupo tratado com quimioterapia padrão (3.0 [CI 95%, 1.2 - 4.8] vs. -5.4 [CI 95%, -8.8 a -2.0]; $P < 0.001$). Comparado com a quimioterapia, o tratamento com talzoparib resultou num atraso

significativo do tempo até à deterioração de acordo com a escala do estado geral de saúde/qualidade de vida. (Figura 5).



CI = confidence interval; NR = not recorded.

^aSince the widths of the confidence intervals have not been adjusted for multiplicity, the confidence intervals should not be used to infer definitive treatment effects on secondary/exploratory endpoints.

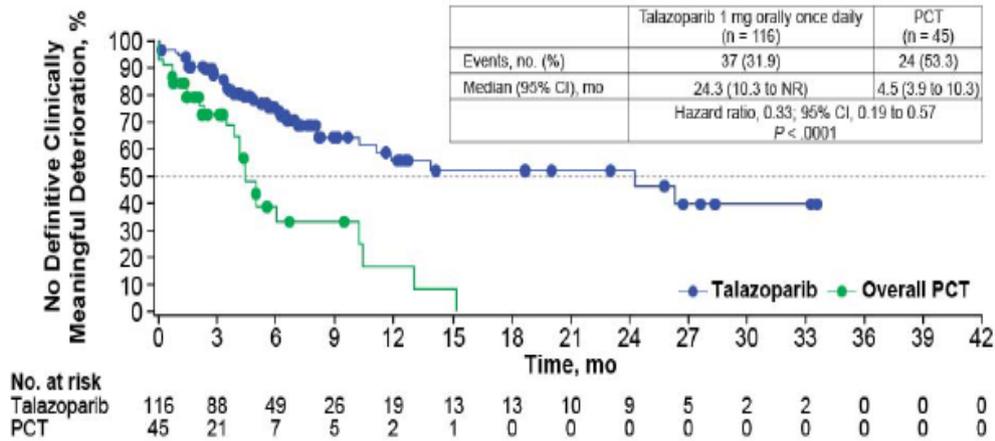
Figura 5 – Avaliação de qualidade de vida com a escala EORTC QLQ-C30

Observou-se também uma melhoria significativa face à linha de base, na escala dos sintomas mamários (EORTC QLQ-BR23) no grupo tratado com talazoparib, comparado com uma alteração não significativa no grupo tratado com quimioterapia (-5.1 [CI 95%, -6.7 to -3.5] vs. -0.1 [CI 95%, -2.9 to 2.6]; P = 0.002).

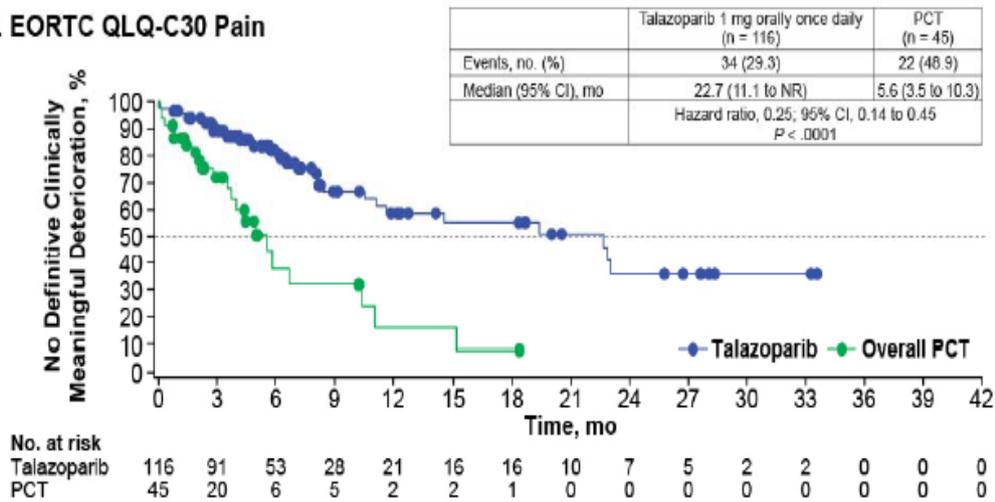
Nas duas análises *post-hoc* para as subpopulações com cancro da mama triplo negativo e RH+/HER2-, verificou-se uma melhoria significativa, face à linha de base, no estado geral de saúde/qualidade de vida no grupo talazoparib comparativamente ao grupo QT (HR-/HER2-: 12,5 [IC 95%: 7,1 a 17,8]; p<0,001 e HR+/HER2-: 5,8 [IC 95%: 0,9 a 10,7]; p=0,02).

Na subpopulação com cancro da mama triplo negativo observou-se um atraso significativo no tempo até deterioração, favorável a talazoparib, no estado geral de saúde/qualidade de vida (HR 0,33 (IC 95% 0,19 a 0,57), p<0,001; Figura 6 A), dor (HR 0,25 (IC 95% 0,14 a 0,45), p<0,001; Figura 6 B) e efeitos secundários do tratamento sistémico (HR 0,45 (IC 95% 0,24 a 0,86), p=0,01; Figura 6 C).

A. EORTC QLQ-C30 GHS/QoL



B. EORTC QLQ-C30 Pain



C. EORTC QLQ-BR23 Systemic Therapy Side Effects

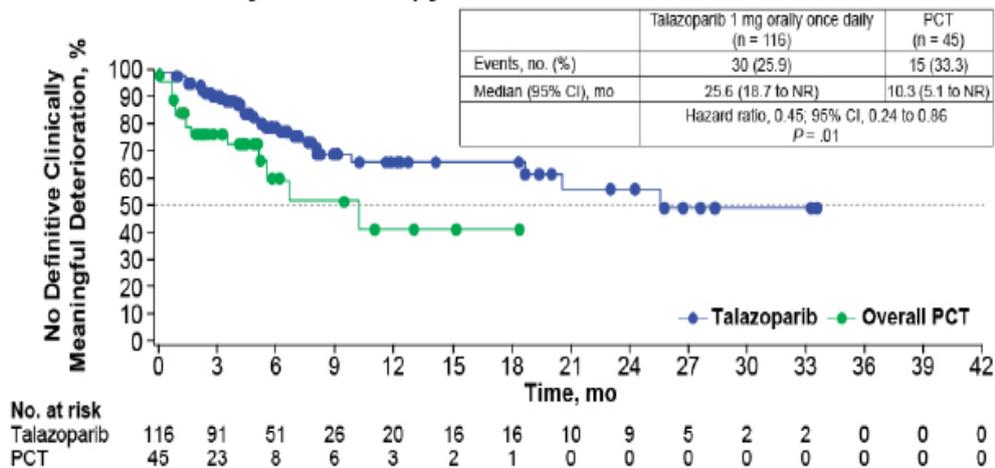
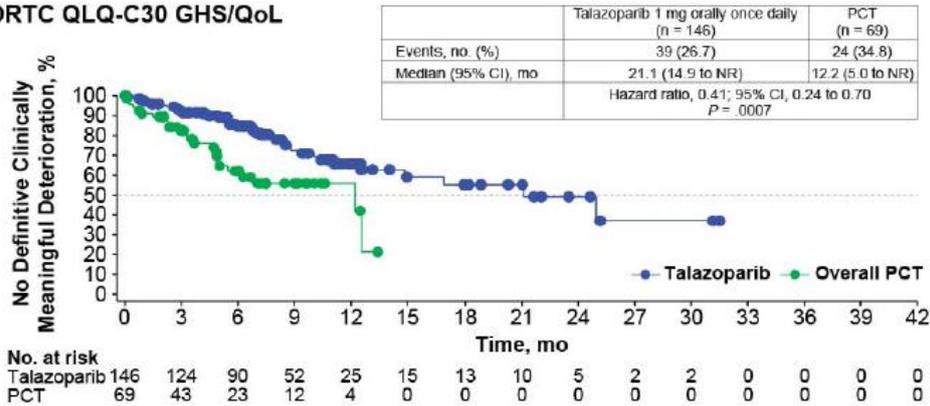


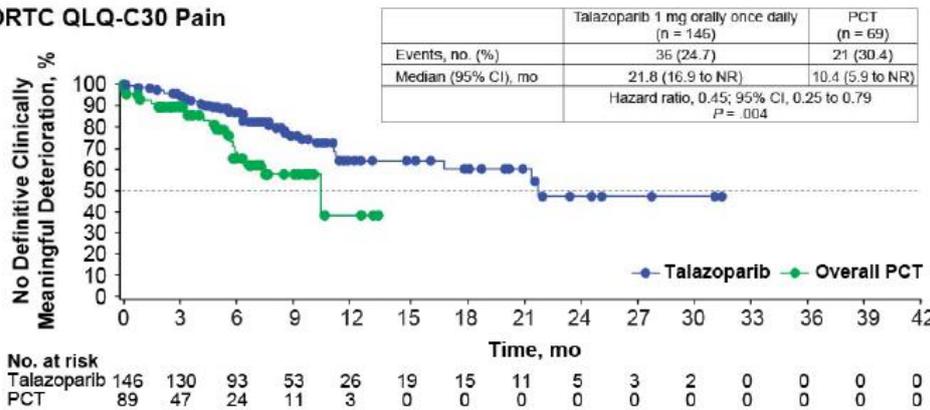
Figura 6 – Tempo até à deterioração nos doentes com cancro da mama triplo negativo

Na subpopulação RH+/HER2-, observou-se um atraso significativo no tempo até deterioração clinicamente significativa, favorável a talazoparib, nas mesmas escalas: estado geral de saúde/QdV (HR 0,41 (IC 95% 0,24 a 0,70), $p < 0,001$; Figura 7 A), dor (HR 0,45 (IC 95% 0,25 a 0,79), $p = 0,004$; Figura 7 B) e efeitos secundários do tratamento sistémico (HR 0,26 (IC 95% 0,15 a 0,46), $p < 0,001$; Figura 7 C).

A. EORTC QLQ-C30 GHS/QoL



B. EORTC QLQ-C30 Pain



C. EORTC QLQ-BR23 Systemic Therapy Side Effects

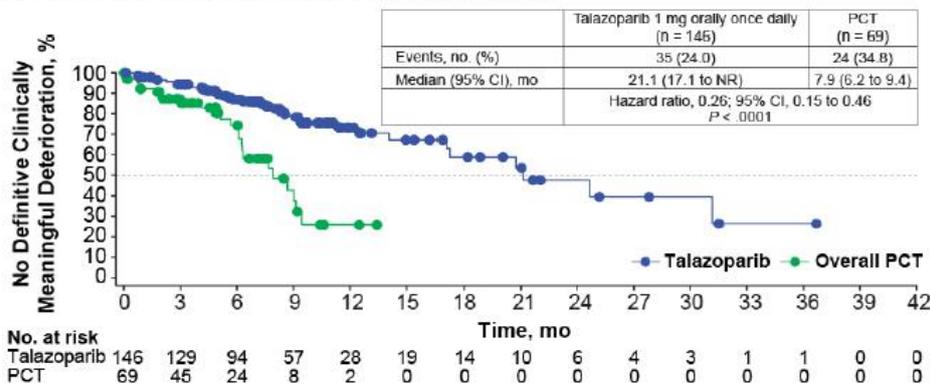


Figura 7 – Tempo até à deterioração nos doentes com cancro da mama HER2- RH+

Sobrevivência livre de progressão (Importante - 6)

À data de corte dos dados de 15 de setembro de 2017 e com um tempo de seguimento mediano de 11,2 meses, a SLP confirmada por revisão independente, cega, central, foi significativamente superior nos doentes tratados com talzoparib comparativamente aos doentes tratados com quimioterapia (mediana: 8,6 meses [IC 95%: 7,2-9,3] vs. 5,6 meses [IC 95%: 4,2-6,7]; HR 0,54 [IC 95%: 0,41-0,71]; Figura 8A). O HR determinado por avaliação do investigador foi semelhante ao determinado por revisão independente (HR 0,54 [IC 95%: 0,42-0,69]). No total, ao final de 1 ano, 37% dos doentes no grupo talzoparib e 20% no grupo da quimioterapia mantinham-se vivos e sem progressão da doença.

Em todos os subgrupos clinicamente relevantes (Figura 8B), incluindo os subgrupos de interesse (Triplo negativo e RH+/HER2-) o risco de progressão da doença foi inferior no grupo de doentes tratados com talzoparib que no grupo tratado com quimioterapia padrão.

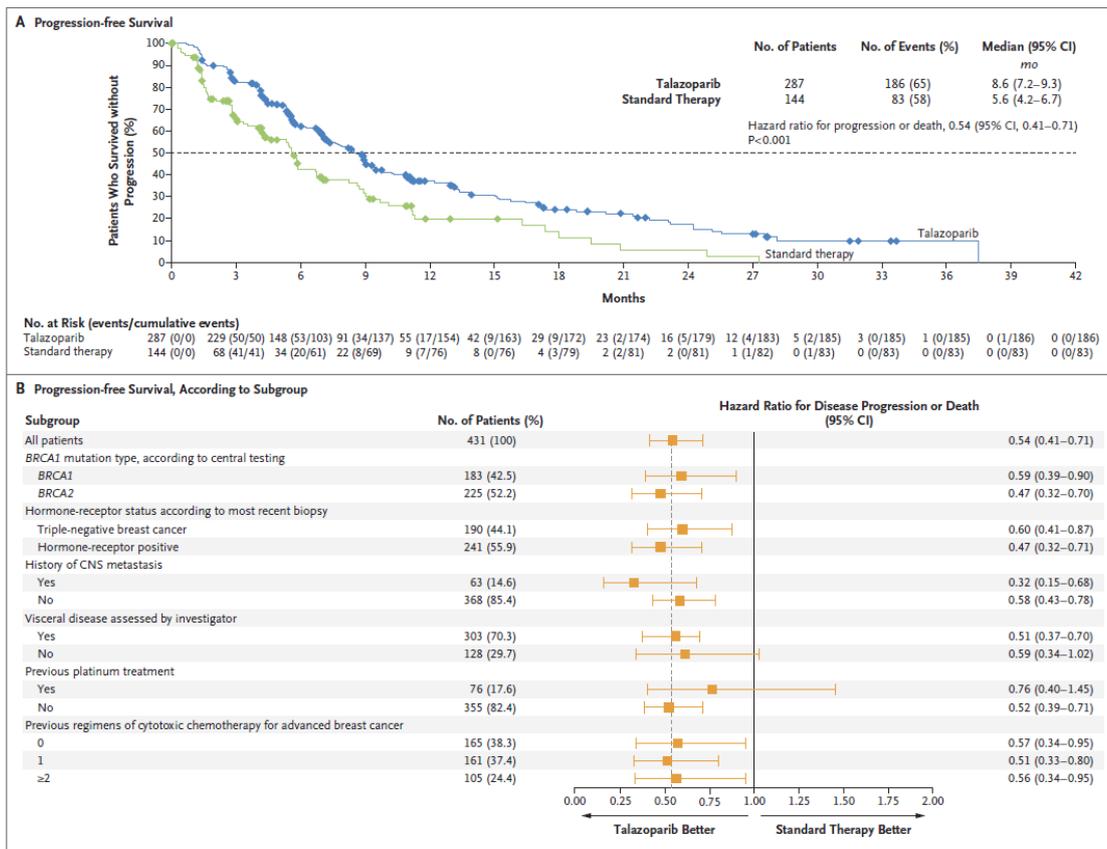


Figura 8 – Sobrevivência Livre de progressão no estudo

Talzenna (Talazoparib)

Nos doentes com cancro da mama triplo negativo tratados anteriormente com uma antraciclina e/ou um taxano, a SLP mediana foi de 5,8 meses (IC 95%: 5,3-8,5) no grupo talazoparib vs. 2,9 meses (IC 95%: 1,6-5,8) no grupo da quimioterapia (HR 0,579 [IC 95%: 0,367-0,913]).

Nos doentes com RH+/HER2- tratados anteriormente com terapêutica endócrina, a SLP mediana foi de 9,8 meses (IC 95%: 8,8-13,0) no grupo talazoparib vs. 6,7 meses (IC 95%: 5,6-8,9) no grupo quimioterapia (HR 0,450 [IC 95%: 0,297-0,684]).

Taxa de Resposta (Importante - 6)

Na população global, a ORR foi de 62,6% (IC 95%: 55,8%-69,0%) entre os doentes tratados com talazoparib e 27,2% (IC 95%: 19,3%-36,3%) entre os doentes tratados com quimioterapia (*odds ratio* [OR] 5,00 [IC 95%: 2,9- 8,8]) (Tabela 6). No grupo talazoparib, observaram-se 12 respostas completas (5.5% dos doentes), comparado com nenhum doente no grupo da quimioterapia.

Na população global, a duração mediana de resposta foi 5,4 meses nos doentes tratados com talazoparib vs. 3,1 meses nos doentes tratados com quimioterapia.

Tabela 6 – Taxa de respostas no estudo.

Variable	Talazoparib Group (N=219)	Standard-Therapy Group (N=114)	Odds Ratio (95% CI)	P Value*
<i>number (percent)</i>				
Best overall response among patients with measurable disease — no. (%)†				
Complete response	12 (5.5)	0	—	—
Partial response	125 (57.1)	31 (27.2)	—	—
Stable disease	46 (21.0)	36 (31.6)	—	—
Could not be evaluated	4 (1.8)	19 (16.7)	—	—
Investigator-assessed overall objective response among patients with measurable disease — % of patients (95% CI)†	62.6 (55.8–69.0)	27.2 (19.3–36.3)	5.0 (2.9–8.8)	<0.001
Clinical benefit rate at 24 wk in intention-to-treat population				
Patients with clinical benefit — no./total no.	197/287	52/144	—	—
Percent of patients (95% CI)	68.6 (62.9–74.0)	36.1 (28.3–44.5)	4.3 (2.7–6.8)	<0.001
Investigator-assessed response in subgroup of patients with objective response				
No. with response	137	31	—	—
Median duration of response — mo	5.4	3.1	—	—
Interquartile range	2.8–11.2	2.4–6.7	—	—

* The P value was calculated with the use of the stratified Cochran–Mantel–Haenszel method. Stratification factors were the number of previous cytotoxic chemotherapy regimens, triple-negative status, and history of central nervous system metastases.

† According to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1, confirmation of complete response or partial response was not required.

Nos doentes com cancro da mama triplo negativo, a ORR foi de 61,8% (IC 95%: 51,6%-71,2%) entre os doentes tratados com talazoparib e 12,5% (IC 95%: 4,7%-25,3%) entre os doentes tratados com quimioterapia (*odds ratio* [OR] 11,89 [IC 95%: 4,54- 41,37]).

Nos doentes com cancro da mama RH+/HER2-, a ORR foi de 63,2% (IC 95%: 53,8%-72%) entre os doentes tratados com talazoparib e 37,9% (IC 95%: 26,2%-50,7%) entre os doentes tratados com quimioterapia (*odds ratio* [OR] 2,89 [IC 95%: 1,43- 5,83]).

Resultados de segurança

Mortalidade relacionada com o tratamento (Crítico - 9)

Ocorreram três mortes classificadas pelo investigador como relacionadas com o tratamento. Uma morte ocorreu na subpopulação com cancro da mama triplo negativo, no grupo talazoparib e a causa foi doença hepática veno-oclusiva. A segunda morte ocorreu num doente da subpopulação RH+/HER2-, no grupo de tratamento com quimioterapia, por sépsis. Adicionalmente, observou-se a ocorrência de um caso de leucemia mieloide aguda e morte (na subpopulação com cancro da mama triplo negativo, grupo talazoparib) 30 dias após a última dose; este caso também foi considerado relacionado com o tratamento.

Interrupção do tratamento por eventos adversos (Crítico - 8)

Na população global, foram notificados 22 (7,7%) e 12 (9,5%) efeitos adversos que resultaram em descontinuação do tratamento nos grupos talazoparib e quimioterapia, respetivamente.

Na subpopulação com cancro da mama triplo negativo, 8,7% dos doentes no grupo talazoparib e 7,8% dos doentes no grupo da quimioterapia descontinuaram o tratamento por efeitos adversos.

Na subpopulação RH+/HER2-, a proporção de doentes que descontinuou tratamento em cada um dos grupos foi de 7,1% no grupo do talazoparib e 10,8% no grupo da quimioterapia.

Eventos adversos grau 3 ou 4 (Crítico - 8)

Ocorreram EA de grau 3/4 em 67,5% e 63,5% dos doentes no grupo talazoparib e quimioterapia, respetivamente. Em ambos os grupos, foram reportados EA graves relacionados com o tratamento em cerca de 9% dos doentes.

Na subpopulação de doentes com cancro da mama triplo negativo, os efeitos adversos de grau 3/4 mais frequentemente reportados no grupo talazoparib foram alopecia (39,2%), vómitos (39,2%), neuropatia (27,6%) e neutropenia (16,9%), e no grupo quimioterapia foram neuropatia (28,8%) e alopecia, anemia, diarreia, síndrome palmo-plantar e vómitos (todos 5,8%).

Na subpopulação de doentes RH+/HER2- previamente tratados com terapêutica endócrina os EA de grau 3/4 mais frequentemente reportados no grupo talazoparib foram alopecia (38,5%), vómitos (38,5%), neuropatia (17,3%) e neutropenia (9,0%), e no grupo quimioterapia foram neuropatia (39,2%), anemia e síndrome palmo-plantar (ambos 5,4%).

Síndrome mielodisplásico ou leucemia mieloide aguda (Crítico - 8)

À data de corte dos dados de 30 de setembro de 2019, um doente no grupo talazoparib desenvolveu leucemia mieloide aguda de grau 5.

Os efeitos adversos relacionados com síndrome mielodisplásico (SMD) foram reportados em 2 (0,7%) doentes no grupo talazoparib, um na subpopulação com cancro da mama triplo negativo e outro na subpopulação RH+/HER2-.

Eventos adversos (Importante – 6)

Ocorreu pelo menos um evento adverso na maioria dos doentes incluídos em cada um dos grupos (98,6% no grupo do talazoparib e 97,6% no grupo da quimioterapia).

Na subpopulação de doentes com cancro da mama triplo negativo e previamente tratados com uma antraciclina e/ou taxano em contexto (neo)adjuvante, 98,4% e 98,0% dos doentes tratados tiveram um evento adverso.

Na subpopulação de doentes RH+/HER2- previamente tratados com terapêutica endócrina, 98,7% e 95,9% dos doentes nos grupos talazoparib e quimioterapia experienciaram, pelo menos, um efeito adverso.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevida global (Crítico 9)

No estudo EMBRACA, nos dados já maduros, a SG mediana foi de 19,3 meses (IC 95%: 16,6-22,5) no grupo talazoparib e 19,5 meses (IC 95%: 17,4-22,4) no grupo da quimioterapia (HR 0,85 [IC 95%: 0,67-1,07]).

Os doentes com cancro da mama triplo negativo tratados anteriormente com uma antraciclina e/ou um taxano apresentaram uma SG mediana de 13,9 meses (IC 95%: 12,6-20,9) no grupo talazoparib e de 18,5 meses (IC 95%: 11,1-19,98) no grupo da quimioterapia (HR 0,884 [IC 95%: 0,591-1,324]).

Os doentes com RH+/HER2- tratados anteriormente com terapêutica endócrina apresentaram uma SG mediana de 24,2 meses (IC 95%: 20,9-27,6) vs. 22,4 meses (IC 95%: 17,4-29,1) (HR 0,731 [IC 95%: 0,517-1,033]).

Não foram submetidos dados que permitam a comparação do talazoparib com a terapêutica endócrina ± inibidores das cinases dependentes das ciclinas na subpopulação de doentes RH+/HER2-.

Assim, não existe evidência de melhoria do *outcome* sobrevida global com o talazoparib em nenhuma das subpopulações definidas.

Qualidade de vida (Crítico 9)

No estudo EMBRACA verificou-se uma melhoria, face à linha de base, na escala do estado geral de saúde/qualidade de vida do questionário EORTC QLQ-C30 no grupo do talazoparib, comparado com uma deterioração significativa no grupo tratado com quimioterapia padrão (3.0 [CI 95%, 1.2 - 4.8] vs. -5.4 [CI 95%, -8.8 a -2.0]; $P < 0.001$). Comparado com a quimioterapia, o tratamento com talazoparib resultou num atraso significativo do tempo até à deterioração de acordo com a escala do estado geral de saúde/qualidade de vida.

Observou-se também uma melhoria significativa face à linha de base, na escala dos sintomas mamários (EORTC QLQ-BR23) no grupo tratado com talazoparib, comparado com uma alteração não significativa no grupo tratado com quimioterapia (-5.1 [CI 95%, -6.7 to -3.5] vs. -0.1 [CI 95%, -2.9 to 2.6]; P = 0.002).

Nas duas análises *post-hoc* para as subpopulações com cancro da mama triplo negativo e RH+/HER2-, verificou-se uma melhoria significativa, face à linha de base, no estado geral de saúde/qualidade de vida no grupo talazoparib comparativamente ao grupo QT (HR-/HER2-: 12,5 [IC 95%: 7,1 a 17,8]; p<0,001 e HR+/HER2-: 5,8 [IC 95%: 0,9 a 10,7]; p=0,02).

Na subpopulação com cancro da mama triplo negativo observou-se um atraso significativo no tempo até deterioração, favorável a talazoparib, no estado geral de saúde/qualidade de vida (HR 0,33 (IC 95% 0,19 a 0,57), p<0,001), dor (HR 0,25 (IC 95% 0,14 a 0,45), p<0,001) e efeitos secundários do tratamento sistémico (HR 0,45 (IC 95% 0,24 a 0,86), p=0,01).

Na subpopulação RH+/HER2-, observou-se um atraso significativo no tempo até deterioração clinicamente significativa, favorável a talazoparib, nas mesmas escalas: estado geral de saúde/QdV (HR 0,41 (IC 95% 0,24 a 0,70), p<0,001), dor (HR 0,45 (IC 95% 0,25 a 0,79), p=0,004) e efeitos secundários do tratamento sistémico (HR 0,26 (IC 95% 0,15 a 0,46), p<0,001).

Não foram submetidos dados que permitam a comparação do talazoparib com a terapêutica endócrina ± inibidores das cinases dependentes das ciclinas na subpopulação de doentes RH+/HER2-.

Assim, existe sugestão de melhoria da qualidade de vida avaliada por escala validada com o talazoparib na subpopulação 1. Na subpopulação 2 existe sugestão de melhoria da qualidade de vida avaliada por escala validada com o talazoparib em comparação com a quimioterapia, não tendo sido apresentados dados relativos à comparação com a terapêutica endócrina ± inibidores das cinases dependentes das ciclinas.

Sobrevida livre de progressão (Importante 6)

No estudo EMBRACA a SLP confirmada por revisão independente, cega, central, foi significativamente superior nos doentes tratados com talazoparib comparativamente aos doentes tratados com quimioterapia (mediana: 8,6 meses [IC 95%: 7,2-9,3] vs. 5,6 meses [IC 95%: 4,2-6,7]; HR 0,54 [IC 95%: 0,41-0,71]).

Talzenna (Talazoparib)

Nos doentes com cancro da mama triplo negativo tratados anteriormente com uma antraciclina e/ou um taxano, a SLP mediana foi de 5,8 meses (IC 95%: 5,3-8,5) no grupo talazoparib vs. 2,9 meses (IC 95%: 1,6-5,8) no grupo da quimioterapia (HR 0,579 [IC 95%: 0,367-0,913]).

Nos doentes com RH+/HER2- tratados anteriormente com terapêutica endócrina, a SLP mediana foi de 9,8 meses (IC 95%: 8,8-13,0) no grupo talazoparib vs. 6,7 meses (IC 95%: 5,6-8,9) no grupo quimioterapia (HR 0,450 [IC 95%: 0,297-0,684]).

Não foram submetidos dados que permitam a comparação do talazoparib com a terapêutica endócrina ± inibidores das cinases dependentes das ciclinas na subpopulação de doentes RH+/HER2-.

Assim, existem dados indicativos de melhoria da sobrevida livre de progressão com o talazoparib na subpopulação 1. Na subpopulação 2 existe sugestão de melhoria da sobrevida livre de progressão com o talazoparib em comparação com a quimioterapia, não tendo sido apresentados dados relativos à comparação com a terapêutica endócrina ± inibidores das cinases dependentes das ciclinas.

Taxa de resposta (Importante 6)

Na população global, a ORR foi de 62,6% (IC 95%: 55,8%-69,0%) entre os doentes tratados com talazoparib e 27,2% (IC 95%: 19,3%-36,3%) entre os doentes tratados com quimioterapia (*odds ratio* [OR] 5,00 [IC 95%: 2,9- 8,8]).

Nos doentes com cancro da mama triplo negativo, a ORR foi de 61,8% (IC 95%: 51,6%-71,2%) entre os doentes tratados com talazoparib e 12,5% (IC 95%: 4,7%-25,3%) entre os doentes tratados com quimioterapia (*odds ratio* [OR] 11,89 [IC 95%: 4,54- 41,37]).

Nos doentes com cancro da mama RH+/HER2-, a ORR foi de 63,2% (IC 95%: 53,8%-72%) entre os doentes tratados com talazoparib e 37,9% (IC 95%: 26,2%-50,7%) entre os doentes tratados com quimioterapia (*odds ratio* [OR] 2,89 [IC 95%: 1,43- 5,83]).

Não foram submetidos dados que permitam a comparação do talazoparib com a terapêutica endócrina ± inibidores das cinases dependentes das ciclinas na subpopulação de doentes RH+/HER2-.

Assim, existem dados indicativos de melhoria da taxa de resposta com o talazoparib na subpopulação 1. Na subpopulação 2 existe sugestão de melhoria da taxa de resposta com o talazoparib em comparação com a quimioterapia, não tendo sido apresentados dados relativos à comparação com a terapêutica endócrina ± inibidores das cinases dependentes das ciclinas.

Mortalidade relacionada com o tratamento (Crítico - 9)

No estudo EMBRACA apenas ocorreram 3 mortes classificadas pelo investigador como relacionadas com o tratamento.

Assim, não existe evidência de aumento significativo da mortalidade relacionada com o tratamento com talazoparib.

Interrupção do tratamento por eventos adversos (Crítico - 8)

Na população global, foram notificados 22 (7,7%) e 12 (9,5%) efeitos adversos que resultaram em descontinuação do tratamento nos grupos talazoparib e quimioterapia, respetivamente.

Na subpopulação com cancro da mama triplo negativo, 8,7% dos doentes no grupo talazoparib e 7,8% dos doentes no grupo da quimioterapia descontinuaram o tratamento por efeitos adversos.

Na subpopulação RH+/HER2-, a proporção de doentes que descontinuou tratamento em cada um dos grupos foi de 7,1% no grupo do talazoparib e 10,8% no grupo da quimioterapia.

Assim, não existe evidência de aumento significativo da interrupção do tratamento por eventos adversos relacionada com o tratamento com talazoparib.

Eventos adversos grau 3 ou 4 (Crítico - 8)

Ocorreram EA de grau 3/4 em 67,5% e 63,5% dos doentes no grupo talazoparib e quimioterapia, respetivamente. Em ambos os grupos, foram reportados EA graves relacionados com o tratamento em cerca de 9% dos doentes.

Na subpopulação de doentes com cancro da mama triplo negativo, os efeitos adversos de grau 3/4 mais frequentemente reportados no grupo talazoparib foram alopecia (39,2%), vómitos (39,2%), neuropatia (27,6%) e neutropenia (16,9%), e no grupo quimioterapia foram neuropatia (28,8%) e alopecia, anemia, diarreia, síndrome palmo-plantar e vómitos (todos 5,8%).

Talzenna (Talazoparib)

Na subpopulação de doentes RH+/HER2- previamente tratados com terapêutica endócrina os EA de grau 3/4 mais frequentemente reportados no grupo talazoparib foram alopecia (38,5%), vômitos (38,5%), neuropatia (17,3%) e neutropenia (9,0%), e no grupo quimioterapia foram neuropatia (39,2%), anemia e síndrome palmo-plantar (ambos 5,4%).

Assim, não existe evidência de aumento significativo dos eventos adversos grau 3 ou 4 com o tratamento com talazoparib.

Síndrome mielodisplásico ou leucemia mieloide aguda (Crítico - 8)

Um doente no grupo talazoparib desenvolveu leucemia mieloide aguda de grau 5.

Os efeitos adversos relacionados com síndrome mielodisplásico (SMD) foram reportados em 2 (0,7%) doentes no grupo talazoparib, um na subpopulação com cancro da mama triplo negativo e outro na subpopulação RH+/HER2-.

Assim, não existe evidência de aumento significativo dos eventos adversos grau 3 ou 4 com o tratamento com talazoparib.

Eventos adversos (Importante – 6)

Ocorreu pelo menos um evento adverso na maioria dos doentes incluídos em cada um dos grupos (98,6% no grupo do talazoparib e 97,6% no grupo da quimioterapia).

Na subpopulação de doentes com cancro da mama triplo negativo e previamente tratados com uma antraciclina e/ou taxano em contexto (neo)adjuvante, 98,4% e 98,0% dos doentes tratados tiveram um evento adverso.

Na subpopulação de doentes RH+/HER2- previamente tratados com terapêutica endócrina, 98,7% e 95,9% dos doentes nos grupos talazoparib e quimioterapia experienciaram, pelo menos, um efeito adverso.

Assim, não existe evidência de aumento significativo dos eventos adversos grau 3 ou 4 com o tratamento com talazoparib.

7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência submetida é moderada para todos os *outcomes* da subpopulação 1 com exceção da qualidade de vida onde a qualidade da evidência é baixa.

Os *outcomes* são todos afetados pelo facto de estarmos perante um estudo aberto e pelo facto de para a presente avaliação ser efetuada uma análise de subgrupos. A qualidade de vida apresentou também uma perda de resultados de alguns doentes do estudo, para além de ser o *outcome* mais afetado com o facto de estarmos perante um estudo aberto.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do talazoparib na indicação “em monoterapia é indicado no tratamento de doentes adultos com mutações germinativas BRCA1/2, que têm cancro da mama localmente avançado ou metastático e recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo. Os doentes devem ter sido tratados previamente com antraciclina e/ou taxano num contexto (neo)adjuvante, localmente avançado ou metastático, exceto os doentes que não tenham sido elegíveis para estes tratamentos. Os doentes com cancro da mama positivo para recetores hormonais (HR) devem ter sido tratados com uma terapêutica endócrina prévia ou ser considerados não elegíveis para a terapêutica endócrina.”

De notar que no processo de avaliação inicial foram definidas 2 subpopulações, a subpopulação 1 dos doentes HER2- e RH- cujo comparador selecionado é a quimioterapia e a subpopulação 2 dos doentes HER2- RH+ cujos comparadores selecionados são a quimioterapia e a terapêutica endócrina associada ou não aos inibidores das cinases dependentes das ciclinas.

Notou-se que foi submetido o estudo EMBRACA que é um estudo de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, aberto que comparou a eficácia e segurança de talazoparib com quimioterapia padrão escolhida pelo

investigador (sendo as opções estabelecida no protocolo: capecitabina, eribulina, gemcitabina ou vinorelbina) para o tratamento do cancro da mama localmente avançado ou metastático em doentes com mutações germinativas BRCA 1 / 2.

Salienta-se que, dada a inexistência de comparação direta do talazoparib com a terapêutica endócrina associada ou não aos inibidores das cinases dependentes das ciclinas na subpopulação 2, solicitou-se a submissão de uma revisão sistemática da literatura e de uma comparação indireta adequada.

No entanto, não foi submetida evidência adequada para esta comparação indireta, uma vez que o PICO definido para a pesquisa da revisão sistemática da literatura apenas incluía a pesquisa de comparações diretas ou indiretas entre as 2 opções, não procurando estudos individuais de cada uma das terapêuticas de forma a possibilitar a comparação indireta posterior. Não foi, desta forma, apresentada nenhuma evidência de comparação indireta entre as opções terapêuticas, nem comprovada a impossibilidade dessa comparação ser efetuada.

No estudo EMBRACA não existiu diferença entre o talazoparib e a quimioterapia na sobrevida global. O talazoparib apresentou uma melhoria significativa na qualidade de vida, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta. Estes resultados verificaram-se quer para a população global do estudo quer para a subpopulação 1 ou 2.

Os dados da sobrevida global são dados maduros, sendo considerados adequados para avaliação. Salienta-se, contudo, que apesar do talazoparib não aumentar a sobrevida global comparativamente com a quimioterapia, apresenta dados sugestivos de valor acrescentado no outro *outcome* crítico classificado também na matriz de avaliação com a pontuação máxima, ou seja, a qualidade de vida.

Notou-se que a qualidade de vida apresenta alguns problemas de qualidade, sendo o *outcome* mais afetado pelo facto de estarmos perante um estudo aberto. Apesar desta fragilidade, os dados da qualidade de vida são referentes à análise de cerca de 80% dos doentes incluídos em cada braço e apresentam-se consistentes em mais do que uma escala de qualidade de vida, incluindo quando é efetuada a análise do tempo até à deterioração clinicamente significativa. Os dados da sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta servem de suporte para a melhoria de qualidade de vida conseguida.

No estudo EMBRACA não foram identificados incrementos de eventos adversos na comparação do talazoparib com a quimioterapia.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do talazoparib na indicação “em monoterapia é indicado no tratamento de doentes adultos com mutações germinativas BRCA1/2, que têm cancro da mama localmente avançado ou metastático e recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo. Os doentes devem ter sido tratados previamente com antraciclina e/ou taxano num contexto (neo)adjuvante, localmente avançado ou metastático, exceto os doentes que não tenham sido elegíveis para estes tratamentos. Os doentes com cancro da mama positivo para recetores hormonais (HR) devem ter sido tratados com uma terapêutica endócrina prévia ou ser considerados não elegíveis para a terapêutica endócrina.”

Conclui-se que tanto na subpopulação 1 (doentes HER2- HR-) como na sub-população 2 (doentes HER2- RH+) existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do talazoparib em comparação com a quimioterapia.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do talazoparib, em comparação com quimioterapia, no tratamento de doentes adultos com mutações germinativas BRCA1/2, que têm cancro da mama localmente avançado ou metastático e HER2-.

Consideraram-se duas populações de acordo a proposta da CE-CATS e com base nas subpopulações do ensaio EMBRACA:

- (i) Doentes adultos com gBRCAm, que têm CMM ou CMLA, recetores hormonais negativo e HER2- (CMTN), previamente tratados com uma antraciclina ou taxano no contexto (neo)adjuvante ou metastático, exceto se não elegíveis para esses tratamentos;
- (ii) Doentes adultos com gBRCAm, que têm CMM ou CMLA, HR+ e HER2-, previamente tratados com uma antraciclina ou taxano no contexto (neo)adjuvante ou metastático, exceto se não elegíveis para esses tratamentos. Estes doentes devem ter sido tratados

com uma terapêutica endócrina prévia ou serem considerados não elegíveis para a terapêutica endócrina.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada com três estádios: *progression-free survival* (PFS), *post-progression survival* (PPS) e morte. Utilizaram-se ciclos de 3 semanas, aplicando correção de meio ciclo. O horizonte temporal foi a duração até ao final da vida, com um máximo de 15 anos.

Foram extrapoladas as curvas de sobrevivência global (OS) do ensaio EMBRACA, com base em distribuições paramétricas. De notar que, no ensaio EMBRACA, a sobrevivência global mediana foi similar no grupo talazoparib e no grupo QT (19.3 meses vs 19.5 meses). As curvas da PFS basearam-se nas curvas KM do ensaio EMBRACA. No caso da PFS, o tempo de seguimento foi suficiente para não precisar de extrapolações.

O tempo até descontinuação do tratamento baseou-se na duração mediana de tratamento do estudo EMBRACA, também extrapolada. Consideraram-se os eventos adversos de grau ≥ 3 reportados em pelo menos 5% dos doentes no estudo EMBRACA.

A qualidade de vida na PFS foi medida através do questionário EORTC QLQ-C30, no estudo EMBRACA, mapeados para o questionário EQ-5D-3L com base num algoritmo retirado da literatura. Para a utilidade na PPS, realizou-se uma revisão da literatura em vez de usar os dados do ensaio clínico.

O consumo de recursos baseou-se num painel de peritos. O consumo de recursos de saúde foi estimado em cada subpopulação, por estádio e fase de tratamento, incluindo internamentos, seguimento, tratamento subsequente, tratamento dos eventos adversos e custos de fim de vida. Calculou-se um custo médio de seguimento mensal por estádio da doença, subpopulação e braço de tratamento.

11. Conclusões

Conclui-se que tanto na subpopulação 1 (doentes HER2- HR-), como na sub-população 2 (doentes HER2- RH+) existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do talazoparib em comparação com a quimioterapia.

Esta conclusão é baseada no seguinte:

- Estudo EMBRACA que é um estudo de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, aberto que comparou a eficácia e segurança de talazoparib com quimioterapia padrão escolhida pelo investigador (sendo as opções estabelecida no protocolo: capecitabina, eribulina, gemcitabina ou vinorelbina) para o tratamento do cancro da mama localmente avançado ou metastático em doentes com mutações germinativas BRCA 1 / 2;
- No estudo EMBRACA não existiu diferença entre o talazoparib e a quimioterapia na sobrevida global. O talazoparib apresentou uma melhoria significativa na qualidade de vida, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta. Estes resultados verificaram-se quer para a população global do estudo quer para a subpopulação 1 ou 2;
- No estudo EMBRACA não foram identificados incrementos de eventos adversos na comparação do talazoparib com a quimioterapia;

Na subpopulação 2 (doentes HER2- RH+) não foi possível comparar talazoparib com terapêutica endócrina ± inibidores das cinases dependentes das ciclinas.

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

12. Referências bibliográficas

1. CSR do estudo EMBRACA;
2. Dossier de VTA submetido pelo Titular de AIM.