

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Talazoparib en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado/ metastásico Her2 negativo con mutación germinal en BRCA1/2

1. RESUMEN

El cáncer de mama no solo es el cáncer más frecuente en mujeres, sino que sigue siendo la primera causa de mortalidad por cáncer en la mujer en España. Entre los factores de riesgo que se asocian con la aparición del cáncer de mama destacan factores clásicos hormonales tales como, la edad de la menarquia, menopausia, los tratamientos hormonales sustitutorios prolongados, radiaciones ionizantes en la infancia y factores ambientales entre otros. Entre todos estos factores cabe destacar por su mayor relación causal los factores hereditarios. Entre el 20-25% de los cánceres de mama hereditarios aparecen en pacientes con una mutación en línea germinal en los genes BRCA (mut BRCAg) concretamente un 5-10% de la mujeres que tienen un cáncer de mama, son portadoras de una mutación en BRCA1/2, ello implica además un riesgo aumentado de cáncer de mama bilateral, y la aparición del cáncer en edades más tempranas.

BRCA1 se encuentra situado en el cromosoma 17 (q21.31) mientras que BRCA2 se sitúa en el cromosoma 13 (q12.3), ambos son genes supresores de tumores, actúan manteniendo la estabilidad genómica mediante la reparación del daño de ADN de doble cadena por mecanismo de recombinación homóloga. Nos podemos encontrar con mutaciones germinales, aquellas que parecen en los gametos y son heredables o variantes somáticas aquellas que afectan a las células somáticas y que por tanto no son heredables. Se han descrito más de 2000 variantes de mutaciones tanto para BRCA1 como para BRCA2

La mutación en BRCA1 germinal (mut BRCA1g) se asocia con el desarrollo de cáncer de mama perfil triple negativo, El 60-80% de los cánceres de mama que se desarrollan en pacientes mut BRCA1g son triple negativos, mientras que las pacientes portadoras de mutación en BRCA2 germinal (mut BRCA2g)desarrollan con más frecuencia cáncer de mama luminal, más del 75% de los cáncer de mama que aparecen en pacientes mut BRAC2g son de perfil luminal.

PARP (PoliADP-ribosa polimerasa) es una familia de 17 enzimas, PARP1 y PARP2 intervienen en los mecanismos de reparación del ADN, reparando la rotura de cadena simple mediante la escisión de bases (REB), se une directamente al punto de daño de ADN y atrae y ayuda a los efectores que participan en la REB.

La inhibición de PARP impediría la reparación del daño producido en la cadena de ADN, esto colapsaría la horquilla de replicación y produciría una rotura de ADN de doble cadena. Las células que tienen un déficit de recombinación homóloga (DHR) sistema de reparación de roturas de doble cadena de DNA, hallazgo que está presente en los tumores que se desarrollan en los portadores de mutaciones en los genes BRCA, no pueden repararlo y da lugar a la muerte celular. Tendríamos por tanto una diana accionable para el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama portadoras de una mutación en BRCA.

Talazoparib es un fármaco que actúa inhibiendo PARP (iPARP) por un doble mecanismo , mediante la inhibición directa de PARP a través de su acción catalítica y mediante un fenómeno de Trapping por el cual el inhibidor del PARP se une a la proteína PARP y no se disocia fácilmente del ADN, lo que evita la reparación, replicación y transcripción de dicho ADN. Talazoparib ha demostrado mayor eficacia en al fenómeno de trapping, frente a otros iPARP.

Hasta la fecha no disponíamos de evidencia científica que apoyara el uso de los inhibidores de PARP en el tratamiento de las pacientes con CM gBRCA1/2m si bien recientemente se han comunicado datos que demuestran un beneficio en supervivencia libre de progresión del tratamiento con iPARP en las pacientes con CMLA/CMM Her2 - mut BRCAg . Tenemos por tanto en nuestra búsqueda de una medicina de precisión, una nueva diana terapéutica con un fármaco capaz de inhibirla y mejorar la supervivencia libre de progresión de las pacientes BRCAm con CMM HER2-, siendo de gran importancia sobre todo en las pacientes con CMM triple negativo que hasta la fecha carecían de dianas terapéuticas y cuya supervivencia media se sitúa en 13 meses.

2. TÍTULO: Talazoparib en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado/metastásico Her2 negativo con mutación germinal en BRCA1/2

3. FECHA DE EVALUACIÓN: Julio 2019

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico

Talazoparib

4.1.2. Nombre comercial

Talzenna

4.1.3. Estructura química

Talazoparib (PF-06944076; MDV3800; BMN 673) está formado por la sal 4methylbenzenesulfonate (tosylate) y tiene el nombre químico de ((8S,9R)-5-Fluoro-8-(4-fluorophenyl)-9-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2,7,8,9-tetrahydro-3H-pyrido[4,3,2-de]phthalazin-3-one 4-methylbenzenesulfonate (1:1).

4.1.4. Indicación clínica evaluada:

Tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado/ metastásico Her2 negativo en pacientes portadoras de mutación germinal en BRCA 1/2

4.1.5. Laboratorio:

Pfizer S.A.

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC:

Agente antineoplásico, un agente citotóxico y clastogénico; pequeña molécula inhibidor de PARP poly(adenosine difosfato [ADP]-ribose) polymerase (PARP)

4.1.7. Vía de administración:

Oral, capsulas

4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia)

Oficina de farmacia hospitalaria,

4.1.9. Presentaciones y precios.

Capsulas. Las cápsulas se presentan en concentraciones de 0,25 mg y 1 mg, que se distinguen por el color de la cápsula y se describen en miligramos por cápsula.

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

Los inhibidores de PARP ejercen efectos citotóxicos por 2 mecanismos, (1) inhibición de la actividad catalítica de PARP y (2) atrapamiento de PARP, mediante el cual la proteína PARP unida a un inhibidor de PARP no se disocia fácilmente del ADN, evitando la reparación, replicación y transcripción del ADN. La inhibición de la actividad catalítica de PARP contribuye al proceso de letalidad sintética, ya que da como resultado roturas de cadena de una sola hebra persistentes que requieren reparación de ADN mediante mecanismos de recombinación homóloga para su supervivencia. El concepto de letalidad sintética hace referencia a la inestabilidad del ADN siendo una característica importante de muchos tipos de tumores, a menudo una consecuencia de defectos en la reparación del ADN. Aunque un solo defecto de la vía de reparación del ADN puede no ser letal para la célula, la combinación de dos defectos de la vía si que puede llegar a ser letal. Este proceso se denomina letalidad sintética. Los inhibidores de PARP inducen letalidad sintética en células tumorales que llevan mutaciones y/o deleciones en genes involucrados en la recombinación homóloga u otras vías de reparación del ADN, incluyendo BRCA1, BRCA2.

El segundo de los mecanismos es el fenómeno de atrapamiento o "trapping". Cuando están "atrapados", los complejos de ADN-PARP se inhiben la reparación, la replicación y la transcripción del ADN, y son más citotóxicos que las roturas de una sola hebra no reparadas porque no se disocian fácilmente. Es importante

destacar que la capacidad de atrapar complejos de PARP-ADN varía ampliamente entre los diferentes inhibidores de PARP, esto se correlaciona con la toxicidad celular en el cultivo de tejidos y no se correlaciona con la inhibición catalítica de PARP. Talazoparib es el iPARP que ha demostrado más potencia en este fenómeno de trapping

El mecanismo de acción de Talazoparib (citotoxicidad) depende de la inhibición de la actividad de la enzima PARP1 / 2 (inhibición catalítica) y de su robusta capacidad de captura de PARP en el sitio del ADN dañado (lo que causa la ruptura del ADN bicatenario inducida en la fase S que conduce a la apoptosis y / o necrosis).

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Regulatoras y fecha de aprobación.

FDA: Octubre 2018 Aprobación de Talzenna en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado/ metastásico Her2 negativo con presencia de mutación BRCA en línea germinal

EMA: Junio 2019

Otras agencias:

Nice: sin datos

HAS (Francia), IQWiG (Alemania), PBAC (Australia): sin datos.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación)

Las cápsulas se presentan en concentraciones de 0,25 mg y 1 mg (equivalente de base libre), se distinguen por el color de la cápsula y se describen en miligramos por cápsula. El producto farmacéutico se almacena a temperatura ambiente (15 °C – 30 °C). Las cápsulas se suministran como 0,25 mg (blanco opaco), y 1 mg (rojo opaco), en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE), con cierres sellados por inducción de calor, que contienen 30 cápsulas de producto farmacológico de una sola concentración. Talazoparib es considerado un agente citotóxico y clastogénico; Los profesionales de la salud deben tomar precauciones con respecto al almacenamiento y la manipulación adecuados, incluida la ropa de protección personal, los guantes desechables y el equipo. Debe advertirse a los pacientes que los agentes anticancerosos orales son sustancias tóxicas y que los cuidadores (que no sean el paciente) siempre deben usar guantes cuando manipulen las cápsulas. Administración por vía oral en domicilio de manera diaria 1 dosis/día . Dosis inicial es de 1mgr/día , con reducciones de dosis de 0,25 mgr, siendo la mínima dosis recomendada de 0,25 mgr/día

4.2.4. Farmacocinética

La dosis única Farmacocinética (PK) de talazoparib se evaluó en un total de 5 estudios clínicos, de los cuales 4 se realizaron en pacientes con cáncer y 1 en sujetos sanos (Estudio 673-103).

Después de la administración de una dosis única de 1 mg de cápsulas de talazoparib a pacientes con cáncer, la mediana de tiempo hasta la primera aparición de la concentración plasmática máxima (T_{max}) fue de 1.0 a 2.0 horas. La T_{max} media fue de 0,5 horas después de la administración de la solución de talazoparib. El talazoparib se eliminó lentamente con una semivida plasmática terminal media (t_{1/2}) que osciló entre 62,4 y 89,8 horas.

Después de la administración oral de 1 mg de Talazoparib una vez al día en pacientes, que es la dosis recomendada, la media geométrica [% del coeficiente de variación (CV%)] del AUC y la concentración plasmática máxima observada (C_{max}) de talazoparib fue de 208 (37%) ng.hr/mL y 16.4 (32%) ng / mL, respectivamente

La farmacocinética (PK) de talazoparib es lineal de 0,025 mg a 2 mg (2 veces la dosis recomendada). La mediana de la tasa de acumulación de talazoparib después de la administración oral repetida de 1 mg una vez al día estuvo en el rango de 2.3 a 5.2. Las concentraciones plasmáticas de talazoparib alcanzaron el estado estacionario en 2 a 3 semanas.

4.2.4.1. Absorción

La absorción oral de talazoparib fue rápida e independiente de la dosis después de la administración de dosis únicas o múltiples. Un estudio del efecto de los alimentos mostró que los alimentos no tenían un efecto clínicamente significativo en el grado de absorción; la biodisponibilidad absoluta es al menos 54.6% con una fracción absorbida de al menos 68.7%. Los valores de T_{max} medianos de talazoparib variaron de 1,0 a 2,0 horas después de la administración oral única y múltiple de 1 mg de cápsulas de talazoparib.

Talazoparib exhibió máximos de absorción de 255 nm y 312 nm con un coeficiente de extinción molar (MEC) de 5.73 Lmol⁻¹cm⁻¹ cuando se calculó a pH 7.4.

4.2.4.2. Distribución

El volumen medio aparente de distribución de talazoparib es de 420 L, que es significativamente mayor que el agua corporal total (42 L), lo que indica que el talazoparib se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos. In vitro, la unión a proteínas de talazoparib es del 74% y es independiente de la concentración de talazoparib.

4.2.4.3. Metabolismo

Los experimentos in vitro con hepatocitos humanos y microsomas hepáticos indicaron que el talazoparib sufre un metabolismo hepático mínimo. Después de la administración oral de una dosis de 1 mg de ¹⁴C-talazoparib a humanos no se identificaron metabolitos circulantes importantes en el plasma, y el talazoparib fue la única entidad derivada del fármaco en circulación identificada en el plasma. No se recuperaron en la orina o heces metabolitos que representaran individualmente

más del 10% de la dosis administrada. Las vías metabólicas identificadas de talazoparib en humanos incluyen: 1) monooxidación; 2) deshidrogenación; 3) conjugación con cisteína de mono-desfluoro-talazoparib; y 4) conjugación con glucurónido.

4.2.4.4. Eliminación

La principal vía de eliminación fue la excreción urinaria, que representó una media del 68,7% de la dosis , (54,6 %sin cambios) ,con la vía fecal como una vía de eliminación menor que representó el 19,7% (13,6% sin cambios) de la dosis en humanos. Es probable que la excreción biliar de talazoparib sea inferior al 25% de la masa total absorbida en el hígado para el rango de concentración.

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

La evaluación de la eficacia de Talazoparib como tratamiento del cáncer de mama Her2 negativo, localmente avanzado/ metastásico (CMLA/CMM) para pacientes gBRCAm se basa en los resultados del EC fase III EMBRACA.

Se trata de un estudio multicentrico internacional abierto con una randomización 2:1 a recibir talazoparib frente al tratamiento de elección por el investigador (Vinorelbina , eribulina, gemcitabina o capecitabina).Uno de los puntos a destacar de este estudio como comentaremos posteriormente es que no se compara su eficacia frente al tratamiento con platinos, tratamiento que a día de hoy puede ser considerado un tratamiento de elección en estas pacientes. El estudio EMBRACA fue diseñado en el 2013 donde todavía no se conocía la eficacia del tratamiento con platinos en este subgrupo de pacientes. Se incluyeron 431 pacientes con CMLA/CMM gBRCAm testado centralmente con el test de Myriad genetic. Las pacientes no debían de haber recibido más de tres líneas de tratamiento citotóxico para la enfermedad avanzada y debían previamente haber recibido tratamiento con taxanos y/o antraciclinas (a menos que dichos tratamientos este contraindicados) en el escenario neoadyuvante , adyuvante y/o metastásico. El tratamiento previo con platinos en el escenario neoadyuvante o adyuvante estaba permitido siempre y cuando el intervalo libre de enfermedad tras la finalización de platinos fuese al menos de 6 meses. Se excluyen pacientes que han tenido una progresión de enfermedad mientras reciben tratamiento con platinos para la enfermedad avanzada, no existía límite en el número de línea de tratamiento hormonal.

El 40% de las pacientes incluidas son pacientes que reciben tratamiento en 1º línea para la enfermedad avanzada, el 35% son pacientes de 2º línea y solo un 25% reciben el tratamiento de estudio en 3º o sucesivas líneas.

El objetivo principal del estudio fue supervivencia libre de progresión por criterios RECIST1.1, determinada por un comité central ciego independiente La supervivencia libre de progresión se definió como el tiempo desde la randomizacion hasta la fecha de progresión radiológica documentada según

criterios RECIST o muerte por cualquier causa. La evaluación radiológica de enfermedad se realizó cada 6 semanas hasta la semana 30 y posteriormente cada 9 semanas, con una revisión central de las imágenes. Como objetivos secundarios supervivencia global, tasa de respuesta objetiva, tasa de beneficio clínico a las 24 semanas (definido como tasa de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable) y la duración de la respuesta. Seguridad y evaluación de calidad de vida.

**Tabla 1. Resumen del diseño del estudio:
Referencia.**

Resumen del ensayo:

Tipo de ensayo clínico : multicentrico, internacional fase III, aleatorizado

Nº de pacientes: 431 pacientes

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control. Brazo experimental : Talazoparib y brazo control quimioterapia a criterio del investigador entre Vinorelbina, Eribulina, gemcitabina ó capecitabina

Duración del tratamiento: hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable

- Objetivos:

- objetivo principal: SLP by BICR(supervivencia libre de progresión)
- objetivos secundarios: SG (supervivencia global), TRO (tasa de respuesta objetiva) , TBC (tasa de beneficio clínico) , DR (duración de respuesta).
- seguridad y CV (calidad de vida)

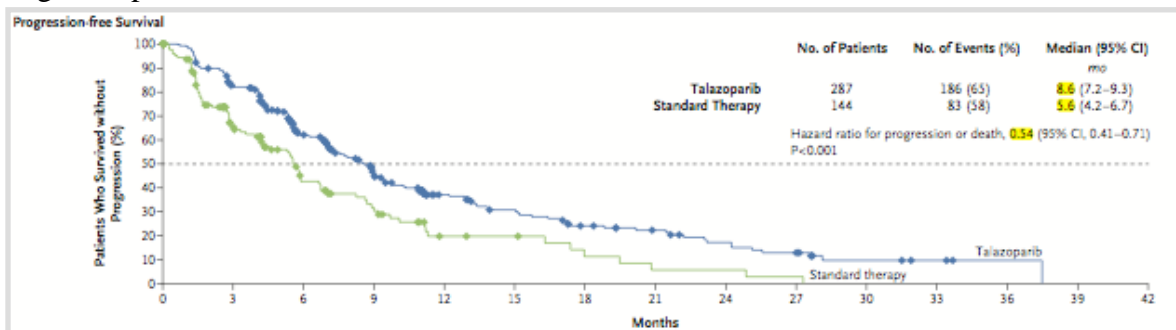
-Principales criterios de inclusión y de exclusión: CMLA/ CMM HER2- pacientes gBRCA1/2m, enfermedad medible , haber recibido taxanos y/o antraciclina (a menos que este contraindicado), criterios de exclusión haber progresado al tratamiento con platinos en la enfermedad metastasica o en los 6 primeros meses despues de haber finalizado dicho tratamiento con intención curativa.

- Análisis estadístico: El análisis de eficacia se hizo en la población con intención de tratar. Log-rank test estratificado (con el uso de los factores de randomizacion) , estimación por el método de Kaplan-Meier y modelo de Cox estratificado para la comparación entre ambas ramas, la estimación de la SLP en cada grupo y la HR, respectivamente. Potencia del 90% para detectar una HR de 0.67 .Para mantener la tasa de error de tipo I bilateral de 5%, los análisis para el objetivo primario (supervivencia libre de progresión) y el objetivo secundario principal (supervivencia global) se protegieron bajo una multiplicidad Esquema de ajuste con el uso de un gate-keeping method.

4.3.2 Resultados de ensayos clínicos

En el estudio EMBRACA se incluyeron 431 pacientes , 287 fueron asignadas a recibir talazoparib y 144 a recibir terapia estándar El objetivo primario de eficacia, la supervivencia libre de progresión (SLP) de acuerdo con los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) 1.1, según lo evaluó una revisión central independiente. **La mediana de la SLP** estimada fue de 8,6 y 5,6 meses en los grupos de talazoparib y quimioterapia, respectivamente (HR 0,54; IC del 95%: 0,41 a 0,71; p <0,0001).

Fig 1: Kaplan-Meier Curvas PFS



Objetivos secundarios y exploratorios

La tasa de respuesta objetiva fue mayor en el grupo de talazoparib que en el grupo de tratamiento estándar (62.6% vs. 27.2%; odds ratio, 5.0; IC del 95%, 2.9 a 8.8; P <0.001). Un total de 5,5% de los pacientes que reciben talazoparib tuvo una respuesta completa frente a ningún paciente en el grupo de terapia estándar. El tiempo medio para responder fue de 2,6 meses en el grupo de talazoparib y de 1,7 meses en grupo de terapia estándar. La duración media de la respuesta de 5,4 meses entre los pacientes que reciben talazoparib frente a 3,1 meses en los que reciben terapia estándar.

Respecto a la toxicidad hay que resaltar **los efectos adversos** hematológicos, siendo estos la toxicidad más frecuente en los pacientes que reciben talazoparib, La toxicidad hematológica de grado 3-4 (principalmente anemia) ocurre en el 55% de los pacientes que recibieron talazoparib y en el 38% de los pacientes que recibieron terapia estándar. Los efectos adversos más comunes que conducen a una reducción de dosis en las pacientes que reciben talazoparib fueron la anemia, neutropenia y trombopenia y sucede en un 66% de las pacientes, mientras que los efectos adversos no hematológicos son la mayoría grado 1. Hay que tener en cuenta por tanto la toxicidad hematológica a la hora de iniciar el tratamiento con talazoparib.

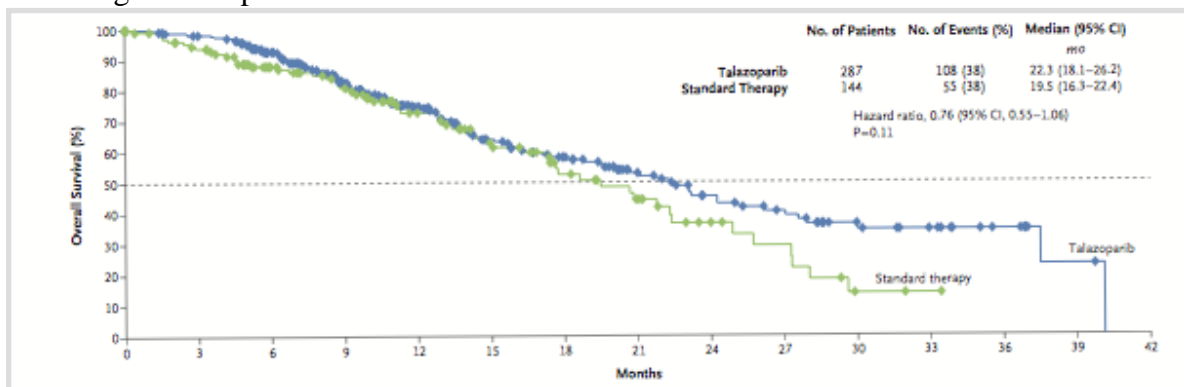
Un dato importante a destacar referente al tratamiento con talazoparib es el beneficio en **calidad de vida**. El mantenimiento de la calidad de vida en las pacientes con cáncer de mama metatásico es crucial, especialmente cuando se prueba la eficacia de nuevas terapias. La guía recientemente publicada de la ESMO para evaluar la magnitud del beneficio clínico subrayó la importancia de una evaluación que incluyera no solo la eficacia y la seguridad del tratamiento sino también el beneficio en calidad de vida. El estudio EMBRACA muestra que la eficacia de talazoparib en términos de beneficio,

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	—	—

Fig 2: Resultados de objetivos secundarios

aunque modesto, estadísticamente significativo en SLP, se acompaña de una mejora en los beneficios reportados por los pacientes con no solo una mejora en calidad de vida sino un retraso significativo en el deterioro clínico. Para dicha evaluación se utilizaron los cuestionarios de la EORTC QLQ-C30 y QLQ BR23 . Estos resultados apoyan el perfil positivo de riesgo-beneficio de talazoparib frente al tratamiento estándar de quimioterapia. Las tasas de anemia tal y como hemos señalado previamente fueron más altas en el brazo de talazoparib 53% frente a un 18% en el brazo de terapia estándar, sin embargo las tasas de fatiga fueron similares en ambos brazos y se observaron mejoras estadísticamente significativas en dicho síntoma así como un retraso significativo en el tiempo al deterioro clínico de los síntomas de fatiga que favorece al brazo de talazoparib.

Figura 3. Kaplan-Meier curvas SG



Respecto a la supervivencia global no se observan diferencias estadísticas entre ambas ramas de tratamiento. El índice de riesgo intermedio de muerte fue de 0.76 (IC del 95%, 0.55 a 1.06; P = 0.11 [57% de los eventos proyectados] con una SG de 22,3 meses en la rama de Talazoparib y de 19,5 meses en la rama control.

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio: Referencia:				
Variable	Fármaco/Régimen en investigación TALAZOPARIB (n:287)	Fármaco/Régimen control CTP (n: 144)	p	HR
Variable principal SLP by BICR -Número de eventos (%) -Mediana en meses (95%CI)	186(65%) 8,6(7.2,9.3)	83(58%) 5,6 (4.2, 6.7)	P< 0.0001	0,54 IC95%= 0.41,0.71
Variables secundarias SG -Número de eventos (%) -Mediana en meses (95%IC)	108(38%) 22.3 (18.1,26.2)	53(38%) 19.5 (16.3,22.4)	P=0.11	0.76 IC95%= 0.55,1.06)
Variables secundarias Pacientes enfermedad medible	n: 219	n: 114		
Variable secundaria TRO % (95% CI)	50.2 (43.4,57.0)	18.4 (11.8,26.8)		
Variable secundaria DR (mediana ; meses)	6.4 (5.4,9.5)	3.9(3.0,7.6)		

4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados

En cuanto a la **validez del ensayo**, el estudio EMBRACA en el que se fundamenta la indicación de talazoparib en enfermedad metastásica es un estudio fase III, con un número adecuado de pacientes teniendo en cuenta la dificultad para reclutar a la población objetivo del estudio, con potencia suficiente para demostrar diferencias entre las ramas de tratamiento Así mismo las pacientes incluidas tienen una distribución similar entre ambos grupos según factores pronóstico y tipo de tratamiento.

Cumple con su objetivo principal (SLP) estando pendiente de un mayor tiempo de seguimiento para obtener resultados de su objetivo secundario más importante, la SG. El

hecho de que ambos grupos de pacientes se encuentren balanceados, refuerza la validez interna del estudio, por lo que al menos en su objetivo principal, los datos pueden ser extrapolables a la población general que cumplan los mismos criterios de inclusión del estudio si bien puede no ser la población más frecuente en la actualidad en nuestra práctica clínica, teniendo en cuenta el uso de la terapia con platinos en esta población.

Las guías de la ESO-ESMO para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo o con expresión de receptores hormonales asociado a BRCA mutado en línea germinal previamente tratado con una antraciclina con o sin taxanos en el escenario ayudante y/o metastásico ,recomienda un régimen con platinos, hay que tener en cuenta no obstante que los ensayos fase 3 que comparan las sales de platino con otros fármacos de quimioterapia en la población exclusiva de pacientes con cáncer de mama metastásico con mutación germinal BRCA son escasos , de hecho esta recomendación está basada en el estudio TNT que incluyo un pequeño subgrupo de pacientes (n: 43) con mut BRCAg, la mayoría pacientes con CM TN tratados en 1º línea de enfermedad avanzada . El estudio EMBRACA se diseñó a principios del 2013 antes de los resultados del estudio TNT, y como tal el estudio EMBRACA no incluyó el uso de platinos como tratamiento estándar. Otro dato a tener en cuenta es la eficacia de talazoparib tras una progresión a terapias previas con platinos . Solo un 18% de las pacientes incluidas habían recibido tratamiento con platinos previos (la mayoría 60% pacientes TN) y > 65% hacia más de 6 meses que habían recibido dicho tratamiento. Talazoparib demuestra un beneficio en mediana de PFS comparado con el tratamiento estándar independientemente de si habían recibido tratamiento previamente con platinos, aunque en el grupo de pacientes tratados previamente con platinos no alcanza la significación estadística debido posiblemente al escaso número de pacientes, por tanto es difícil establecer el beneficio del tratamiento con talazoparib tras un tratamiento previo con platinos. En el estudio ABRAZO (cerrado de manera precoz) se permitía el uso de platinos siempre y cuando las paciente hubieran presentado una respuesta objetiva a dicho tratamiento, observándose un beneficio mayor cuanto mayor es el intervalo libre de platinos

Desde el punto de vista de la utilidad práctica, es el primer estudio que demuestra la eficacia de Talazoparib en el tratamiento del cáncer de mama en pacientes con mutación gBRCA.

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No se han identificado revisiones sistemáticas sobre la eficacia de Talazoparib en el tratamiento del cáncer de mama.

4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

NCCN 2019: El tratamiento en monoterapia con inhibidores del PARP (olaparib/ talazoparib) se considera una opción en las pacientes con mutación germinal BRCA1/2

con CMM Her2-RH+ tras toxicidad inaceptable ó progresión a tratamiento hormonal tras , al menos una primera línea de hormonoterapia con inhibidores de ciclina . En las pacientes con CMM HER2-RH- se considera una opción de tratamiento en la misma indicación que la quimioterapia, con una categoría 1 en ambos casos. Para las pacientes con CMM HER2- se recomienda la realización del Test de estudio de mutaciones en línea germinal de BRCA1/ 2.

4.3.6 Debilidades del ensayo:

El ensayo EMBRACA permitió el uso de agentes a base de platino antes del ensayo (que ocurrió en un 18% de las pacientes) siempre que estas no tuvieran una progresión de la enfermedad objetiva mientras recibían tratamiento con platino para la enfermedad avanzada o una recaída dentro de los 6 meses tras finalizar la terapia neoadyuvante o adyuvante con platinos. Aproximadamente un tercio de los pacientes recibieron agentes a base de platino después del ensayo. El hecho de no incluir agentes basados en platino como una opción en el grupo de terapia estándar es una limitación de este ensayo, y faltarían los datos de una comparación directa de un inhibidor de PARP con terapia de platino para entender la eficacia y el perfil de toxicidad. Además, el ensayo EMBRACA no evaluó la secuencia de tratamiento con iPARP y los fármacos basados en platino después de la progresión de la enfermedad con el uso de cualquiera de los agentes. Hacen falta estudios para comparar los agentes basados en platino con los inhibidores de PARP y para comparar las tasas de respuesta después de la progresión a los mismos.

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Tabla 3. Comparación con otros medicamentos similares	
Nombre	Fármaco en evaluación: Olaparib
Presentación	ORAL, Capsula 50 mgr
Posología	300mgr/12 h
Características diferenciales	menor eficacia en el tratamiento de trapping

4.5. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.5.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

Hasta le fecha solo tenemos publicado la aprobación y posicionamiento por parte de la FDA, la cual ha dado la aprobación del Talazoparib en el trapiento de pacientes con CMLA/CMM HER2- con mutación germinal en BRCA, no

especificando número de líneas de terapias previas, ni se requiere el tratamiento previo con antraciclinas y/o taxanos

4.5.2. Categorización

Talazoparib es un agente antineoplásico, que pertenece a un nuevo grupo terapéutico: inhibidores de la enzima PARP. Está indicado por la FDA como tratamiento de:

- Pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2-negativo
- Mutación de la línea germinal deletérea o sospechosa (gBRCAm).
- La FDA también aprobó la prueba BRACAnalysis CDx* (Myriad Genetic Laboratories, Inc.) para identificar a pacientes con cáncer de mama con gBRCAm deletéreas o presuntamente deletéreas que son elegibles para el talazoparib.

** La efectividad de la prueba BRACAnalysis CDx se basó en la población del ensayo EMBRACA para la que se confirmó el estado de gBRCAm, ya sea con pruebas prospectivas o retrospectivas con BRACAnalysis CDx.*

4.5.3. Innovación:

Talazoparib supone un gran avance, ya que representa un nuevo tratamiento antineoplásico en el manejo de las pacientes con cáncer de mama. Es un nuevo fármaco de un nuevo grupo terapéutico, los inhibidores de la enzima PARP. Estos fármacos actúan impidiendo uno de los mecanismos de reparación del ADN, y son especialmente eficaces en tumores que tienen alterada otra vía de reparación del ADN (la recombinación homóloga: DRH). El DRH ocurre en los pacientes portadores de mutaciones en BRCA, pero actualmente se conocen otras mutaciones o alteraciones moleculares que también ocasionan el DRH, lo que justificaría que estos fármacos puedan ser útiles en algunos pacientes que no tienen mutación en BRCA, pero que si tiene alteración en los mecanismos de DRH aún en estudio dicha indicación

Hasta la fecha, respecto a este grupo de fármacos uno de ellos concretamente el Olaparib tiene ya la indicación en el tratamiento del cáncer de ovario y desde abril del 2019 también tiene la indicación para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico Her2 negativo con mutación BRCAg a raíz de los resultados del estudio OlympiAD, que al igual que el estudio EMBRACA demuestra un beneficio de 2,8 meses (7.0 vs 4.2) en SLP , sin mostrar beneficios en SG y sin que exista una comparación de Olaparib con esquemas con platinos, sólo un 14% de pacientes incluidas en este estudio habían recibido previamente tratamiento con platinos

Los resultados del estudio EMBRACA son los primeros que demuestran la eficacia del Talazoparib en el tratamiento del cáncer, y concretamente lo hacen en el tratamiento de pacientes con CMMHER2-

4.5.4. Presencia o no de biomarcador asociado

Talazoparib tiene biomarcadores claramente definidos: la presencia de una mutación en línea germinal de los genes BRCA1 o BRCA2. Actualmente, en la mayoría de los hospitales se realiza la determinación de mutaciones de BRCA en línea germinal (en sangre periférica), en las unidades de consejo genético.

4.5.5. Impacto desde el punto de vista médico.

Se trata de una primera diana para el tratamiento de pacientes con CMM Her2-RH-, aunque su uso este limitado a las pacientes con gBRCAm, permitiendo por primera vez el uso de una estrategia de tratamiento no quimioterápico para el manejo de estas pacientes, en el caso de las pacientes CMM Her2- RH+, se trata de una nueva estrategia de tratamiento que puede retrasar aún más el inicio del tratamiento quimioterápico, tras haber demostrado mayor beneficio en términos de SLP y en tasa de respuesta frente a la quimioterapia.

4.5.6. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “que pierden los pacientes que no lo reciben”)

Se trata de una nueva estrategia de tratamiento dirigido que actúa sobre un mecanismo fundamental en el desarrollo de patología oncológica en pacientes portadoras de gBRCAm, que ha demostrado un beneficio en SLP frente a un tratamiento de quimioterapia, aunque todavía no ha demostrado impacto en SG, pero con mejora en la calidad de vida de las pacientes.

4.6. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

Talazoparib es un fármaco bien tolerado en general. La mayoría de los efectos adversos que se observaron en el Estudio EMBRACA fueron grado 1-2. Se describe la toxicidad más frecuente, y la incidencia de toxicidad grave (grado 3-4).

Efectos adversos en >20% de los pacientes en EMBRACA

<i>Toxicidad</i>	<i>Fármaco/Régimen en investigación Talzenna N = 286 (%)</i>			<i>Fármaco/Régimen control Quimioterapia N =126(%)</i>		
HEMATOLÓGICA	GRADO 1-4	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 1-4	GRADO 3	GRADO 4
-Anemia - Neutropenia - Trombopenia	53 35 27	38 18 11	1 3 4	18 43 7	4 20 2	1 16 0
NO HEMATOLÓGICA						
- Astenia						
-Anorexia	62	3	0	50	5	0
-Nauseas	21	<1	0	22	1	0
-Vomitos	49	<1	0	47	1	0
-Diarrea	25	2	0	23	1	0
-Cefalea	22	1	0	26	6	0
-Alopecia	33	2	0	22	1	0
	25	0	0	28	0	0

Grados según NCI CTCAE 4.03.

Existen un evento adversos poco frecuentes, pero que es importante señalar por su gravedad: el síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) .En general, se ha informado SMD / LMA en 2 de 584 pacientes (0,3%) con tumores sólidos tratados con Talazoparib en estudios clínicos. La duración del tratamiento con Talazoparib en estos dos pacientes antes de desarrollar SMD / LMA fue de 4 meses y 24 meses, respectivamente. Ambos pacientes habían recibido quimioterapia previa con agentes de platino y / u otros agentes que dañan el ADN, incluida la radioterapia.

4.7.3. Poblaciones especiales

USO GERIATRICO:

En los ensayos clínicos Talazoparib se incluyeron a 494 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron Talazoparib 1 mg al día como monoterapia, 85 (17%) de los pacientes tenían ≥65 años de edad, y esto incluía 19 (4%) pacientes que tenían ≥75 años de edad. Hubo 5 pacientes ≥85 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia de Talazoparib entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas mayores.

- INSUFICIENCIA RENAL:

Reducir la dosis recomendada de Talazoparib en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30 - 59 ml / min). No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 60 - 89 ml / min). TALZENNA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml / min) o en pacientes que requieren hemodiálisis

-INSUFICIENCIA HEPATICA:

Talazoparib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > 1.5 a 3.0 × límite superior normal [ULN] y cualquier aspartato aminotransferasa [AST]) o insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3.0 × ULN y cualquier AST). No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ 1 × ULN y AST > ULN, o bilirrubina total > 1,0 a 1,5 × ULN y cualquier AST)

5.- ESCALAS DE BENEFICIO CLÍNICO (ESMO).

Según la valoración de beneficio clínico de la ESMO situaríamos al Talazoparib en un nivel 2b para terapias no curativas con PFS <6 meses en la rama estándar como un fármaco con **beneficio nivel 4** por HR ≤ 0,65 y ganancia ≥ 1,5 meses

6. CONCLUSIONES

El CMLA/CMM sigue siendo una enfermedad incurable, en la que el objetivo es prolongar la supervivencia de las pacientes, el intervalo libre de progresión tumoral y mejorar su calidad de vida. De entre los factores implicados en la génesis del cáncer de mama cabe destacar las mutaciones en líneas germinal en BRCA1 y BRCA2, concretamente un 5-10% de la mujeres que tienen un cáncer de mama, son portadoras de una mutación en BRCA1/2, ello implica además un riesgo aumentado de cáncer de mama bilateral, y la aparición del cáncer en edades más tempranas. Principalmente estas mutaciones están relacionadas con la aparición de cáncer de mama subtipo HER2 negativo dentro de los cuales se encuentra los CM luminales que son aquellos HER2- con expresión de receptor hormonal en las pacientes con mut BRCA2g, y los CM triple negativo HER2- sin expresión de receptor hormonal en las pacientes mut BRCA1 g.

En nuestra búsqueda de tratamiento dirigidos con el objetivo de mejorar no solo la eficacia y por tanto la supervivencia, sino también el perfil de toxicidad y la calidad de vida de las pacientes se ha desarrollado una nueva familia terapéutica, los inhibidores de PARP que basados en su mecanismo de acción han demostrado su eficacia en pacientes con CMLA/CMM portadoras de mutación germinal en BRCA1/2. Talazoparib es un fármaco de esta nueva familia que ha demostrado un beneficio clínico estadísticamente significativo con una reducción de riesgo de progresión del 46% e incremento en la mediana de SLP de 3 meses. En el caso de las pacientes con CMLA/CMM Luminal, disponemos en la actualidad de tratamiento hormonales en combinación con nuevas terapias biológicas (inhibidores de ciclina) que son un estándar en el tratamiento de 1º y 2º línea en estas pacientes. En el caso de las pacientes triple negativas por contra

actualmente los tratamientos disponibles consisten en diversas líneas de quimioterapia, que se van pautando en los diferentes momentos que se identifica una progresión tumoral, siendo los inhibidores de PARP la primera estrategia terapéutica que evita la quimioterapia y con ello su toxicidad en estas pacientes, demostrando además un beneficio en supervivencia libre de progresión

Al valorar las opciones de tratamiento para pacientes con CMLA/CMM con mutación BRCAg se deben considerar varios factores además de la eficacia y la seguridad ,como son la vía de administración y el posible impacto del tratamiento en la calidad de vida de la paciente

- Los datos que apoyan el uso de agentes de platino en pacientes con CM con receptores hormonales positivos en general, y en pacientes que además tienen mut BRCAg son limitados y proceden de estudios con un tamaño muestral muy pequeño, no existiendo un claro beneficio en este subgrupo de pacientes.
- En general los ensayos fase II que comparan las sales de platino con otros fármacos de quimioterapia en el tratamiento de pacientes con CMLA / CMM con mut BRCAg son escasos, solo en un ensayo fase 3, el ensayo TNT , un ensayo para pacientes con CMM TN se incluye un pequeño subgrupo de pacientes (n:43) con mut BRCAg , la mayoría de las pacientes con CMMTN en primera línea de enfermedad avanzada , demostrando un beneficio en tasa de respuestas objetivas (68% vs 33,3%) objetivo principal del estudio y en SLP (6,8 m vs 4,4 m) del tratamiento con carboplatino frente a docetaxel, esto sumado a los datos de beneficio en pCR de los estudios de neoadyuvancia que incorporan el uso platinos a los esquemas terapéuticos ya establecidos , hacen que en la actualidad el tratamiento con platinos pueda ser considerado un estándar en el manejo de las pacientes con CMTN con mut BRCAg. Una de las principales limitaciones del estudio EMBRACA es que no existe una comparación entre el tratamiento con talazoparib y el tratamiento con platinos.
- Es importante tener en cuenta el perfil de toxicidad y los potenciales efectos en la calidad de vida cuando se administra tratamiento con quimioterapia basada en platinos, si bien hasta la fecha no hay datos publicados de calidad de vida en pacientes con cáncer de mama que reciben tratamiento en monoterapia con platinos.

Según los datos de eficacia, de seguridad y de beneficio en calidad de vida del estudio EMBRACA, el talazoparib podría ser una opción a considerar antes de la quimioterapia citotóxica en el tratamiento de las pacientes con CMM/CMLA HER2-mut BRCAg , según las características y preferencias de cada paciente,

El talazoparib es por tanto una estrategia de tratamiento dirigido que demuestra beneficio frente a quimioterapia en pacientes portadoras de mutación BRCAg con

CMLA/CMM HER2- , en el caso de las pacientes con cáncer de mama luminal refractarias a tratamiento hormonal. No existe una evidencia de beneficio frente a un tratamiento con platinos, siendo este un estándar en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama triple negativo mut BRCAg, teniendo que considerar en este caso el perfil de toxicidad y el beneficio en calidad de vida.

7. RECOMENDACIONES FINALES

En base a los datos que han sido detallados previamente, Talazoparib debería ser autorizado para el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y/o metastásico Her2 negativo que cumplan las siguientes condiciones

- Existencia de una mutación germinal de BRCA1 o BRCA2
- Haber recibido previamente tratamiento con taxanos y/o antraciclinas en el escenario neoadyuvante, adyuvante y/o metastásico a menos que estén contraindicados.
- Se permite el tratamiento previo con platinos en el escenario neoadyuvante o adyuvante con un intervalo libre de enfermedad tras la finalización de platinos de al menos de 6 meses.
- Se permite el tratamiento con platinos para la enfermedad metastásica si no han progresado durante dicho tratamiento,

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Farmer H1, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005;434:917-21.
2. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005;434:913-7.
3. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361:123-34.
- 4- Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf [Internet]. [cited 2018 Dec 16]. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
- 5- Wang B, Chu D, Feng Y, et al. Discovery and Characterization of (8S,9R)-5-Fluoro-8-(4-fluorophenyl)-9-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2,7,8,9-tetrahydro-3H-pyrido[4,3,2-de]phthalazin-3-one (BMN 673, Talazoparib), a Novel, Highly Potent, and Orally Efficacious Poly(ADP-ribose) Polymerase-1/2 Inhibitor, as an Anticancer Agent. *J Med Chem*. 2016 Jan 14;59(1):335-57.
- 6-Lord CJ, Ashworth A. Targeted therapy for cancer using PARP inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2008 Aug;8(4):363-9.

7-Rehman FL, Lord CJ, Ashworth A.Synthetic lethal approaches to breast cancer therapy.Nat Rev Clin Oncol. 2010 Dec;7(12):718-24

8-Lord CJ, Ashworth A.PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic.Science. 2017 Mar 17;355(6330):1152-1158.

9- de Bono J, Ramanathan RK, Mina L, et al.Phase I, Dose-Escalation, Two-Part Trial of the PARP Inhibitor Talazoparib in Patients with Advanced Germline BRCA1/2 Mutations and Selected Sporadic Cancers.Cancer Discov. 2017 Jun;7(6):620-629.

10- Murai J, Huang SY, Renaud A,et al.Stereospecific PARP trapping by BMN 673 and comparison with olaparib and rucaparib. Mol Cancer Ther. 2014 Feb;13(2):433-43

11- Ettl J, Quek RGW, Lee KH, 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 Sep 1;29(9):1939-1947.

12- Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al.Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation.N Engl J Med. 2018 Aug 23;379(8):753-763

13- Garber HR, Litton JK. Integrating poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of early breast cancer.Curr Opin Oncol. 2019 May;31(3):247-255.

14-Turner NC, Telli ML, Rugo HS, et al .A Phase II Study of Talazoparib after Platinum or Cytotoxic Nonplatinum Regimens in Patients with Advanced Breast Cancer and Germline BRCA1/2 Mutations (ABRAZO).Clin Cancer Res. 2019 May 1;25(9):2717-2724.

15- Hurvitz SA, Quek RGW, Turner NC, 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 Nov;104:160-168

16- Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial.Nat Med. 2018 May;24(5):628-637.

17-ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale | Evaluation Forms v1.1 | ESMO [Internet]. [cited 2018 Dec 15]. Available from: <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-MCBS/Scale-Evaluation-Forms-v1.0-v1.1/Scale-Evaluation-Forms-v1.1>

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Participación en reuniones de asesoría, ponencias remuneradas y viajes y estancias en congresos de MSD, Roche, Novartis y Pfizer.