



IGNORANTIA NOCET

Talzenna[®] (talazoparyb) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn

Aneks

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Pfizer Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 26.11.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

6. Załączniki	34
7. Spis tabel	36
8. Spis rysunków	37
9. Bibliografia.....	38

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ABI	octan abirateronu
BICR	ang. <i>Blinded Independent Central Review</i> – niezależna zaślepiąca ocena centralna
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
DCO	ang. <i>data cut-off</i> – data odcięcia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ENZ	enzalutamid
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HRRm	ang. <i>homologous recombination repair gene mutation</i> – mutacja genów zaangażowanych w naprawę przez rekombinację homologiczną
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MAIC	ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> – porównanie po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji
mCRPC	ang. <i>metastatic, castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
n/o	nie osiągnięto
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OLA	olaparyb
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
PARPi	inhibitory PARP
PBO	placebo
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
rPFS	ang. <i>radiographic progression-free survival</i> – przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane
TALA	talazoparyb
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> – zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia

1. Cel opracowania

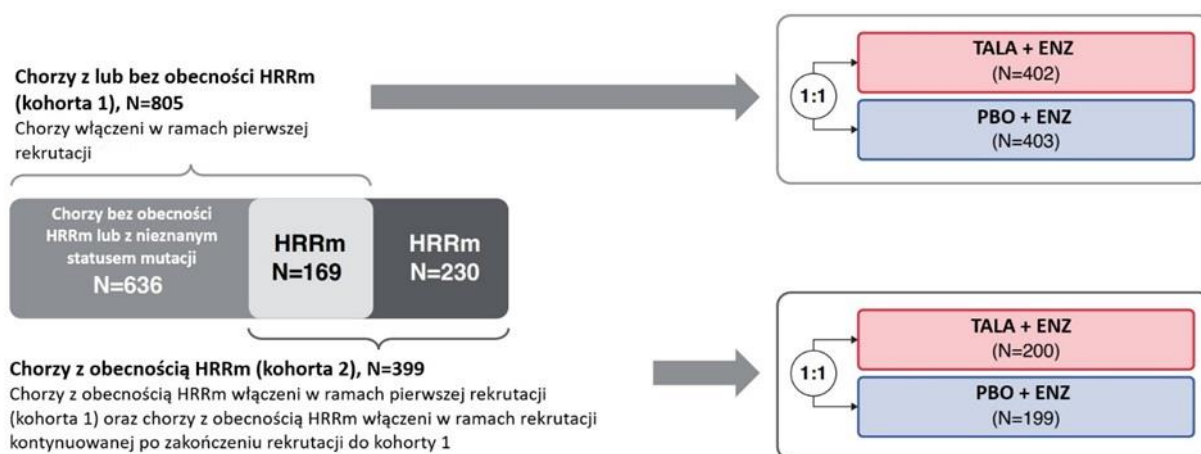
W niniejszym raporcie zaprezentowane zostały najnowsze dane z badania *TALAPRO-2*, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem (TALA+ENZ) w porównaniu z enzalutamidem (PBO+ENZ) w leczeniu dorosłych chorych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC) z lub bez obecności mutacji genów zaangażowanych w naprawę przez rekombinację homologiczną (HRRm).

W ramach aktualizacji przedstawiono dane dla następujących populacji:



Szczegóły dotyczące populacji włączonej do badania *TALAPRO-2* przedstawiono poniżej.

Rysunek 1.
Populacja włączona do badania *TALAPRO-2*



Źródło: opracowano na podstawie *Fizazi 2023*

Prezentowane w niniejszym aneksie dane stanowią wyniki analizy końcowej badania *TALAPRO-2*, [redacted]

[redacted]

W *Analizie klinicznej*, wersja 1.2, opisane zostały wyniki analizy śródkresowej (ang. *interim analysis*) dla DCO 3.10.2022 r.

Dodatkowo, w celu porównania efektu terapeutycznego innego leku, który podobnie jak talazoparyb należy do grupy inhibitorów polimerazy poli-ADP-rybozy (PARPi) przedstawiono końcowe wyniki badania *PROpel* dla olaparybu.

2. Ocena skuteczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane dla dwóch kluczowych punktów końcowych:

[Redacted text]

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

2.1. [Redacted text]

2.1.1. [Redacted text]

[Redacted text]

Wykazano, że zastosowanie talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem w porównaniu z zastosowaniem enzalutamidu w monoterapii pozwala [Redacted text]

[Redacted text]

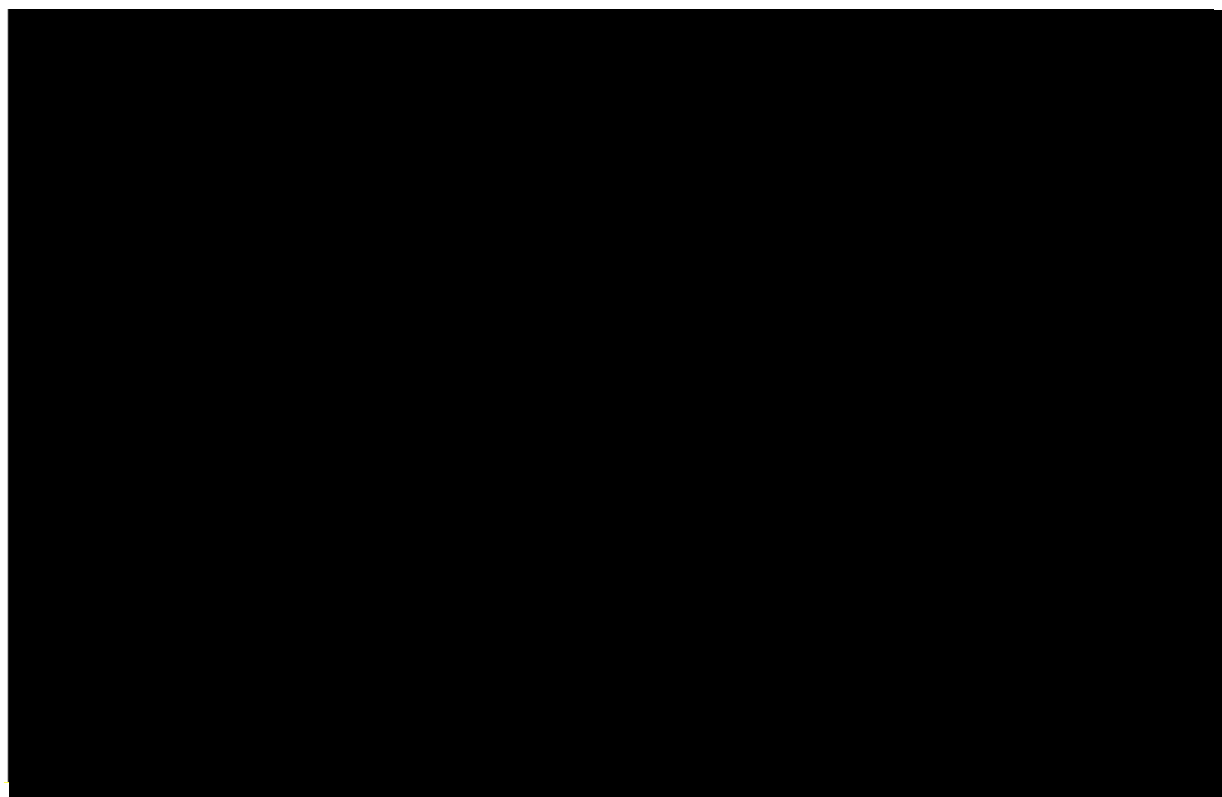
Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 1.

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Rysunek 2.



[Redacted text]

2.1.2. [Redacted text]

[Redacted text]

Wykazano, że zastosowanie talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem w porównaniu z zastosowaniem enzalutamidu w monoterapii wiąże się z [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

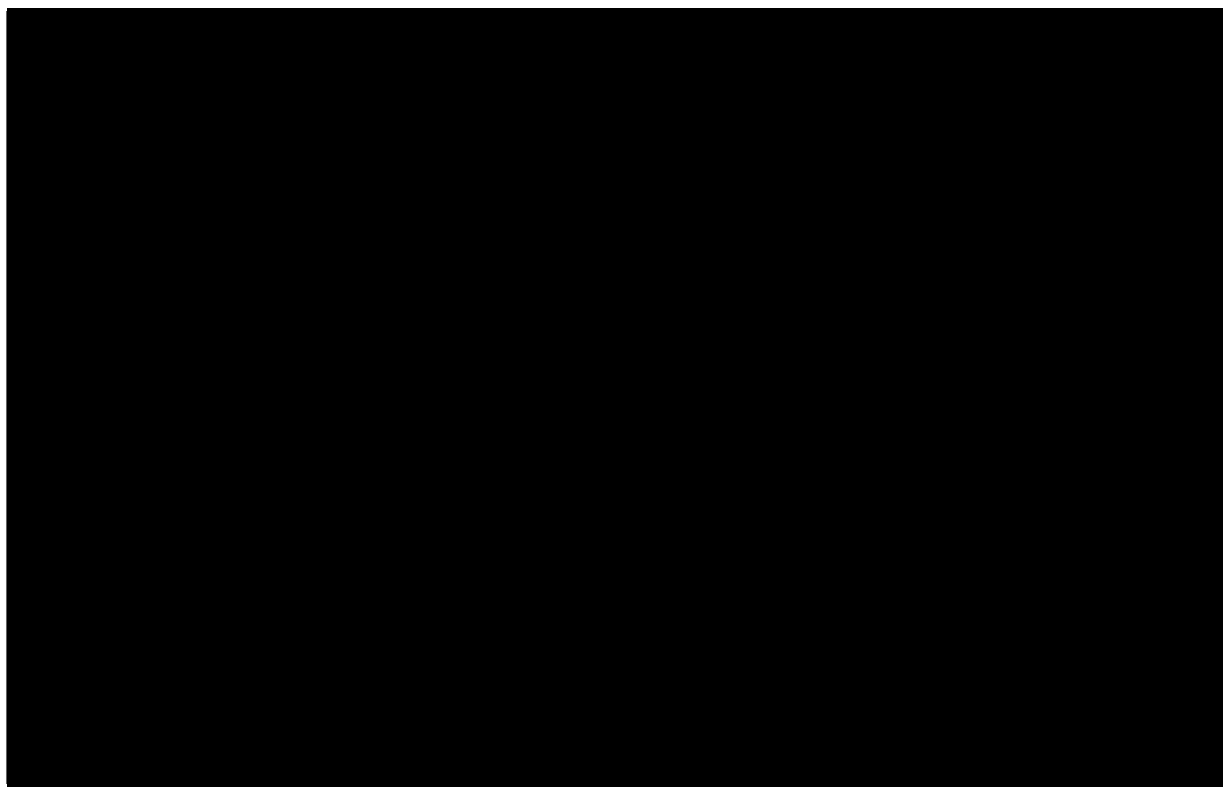
Tabela 2.

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Rysunek 3.

[Redacted]



[Redacted]


2.2.

Zgodnie z decyzją Europejskiej Agencji Leków (EMA), talazoparyb w skojarzeniu z enzalutamidem został ostatecznie zarejestrowany w szerszej, niż wnioskowana populacji, tj. w leczeniu dorosłych chorych na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana.



2.2.1.













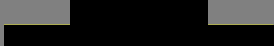



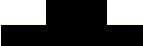

Wykazano, że zastosowanie talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem w porównaniu z zastosowaniem enzalutamidu w monoterapii pozwala 



Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.



Rysunek 4.



[Redacted text]

2.2.2.

[Redacted text]

[Redacted text]

Wykazano, że zastosowanie talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem w porównaniu z zastosowaniem enzalutamidu w monoterapii wiąże się z [Redacted text]

[Redacted text]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

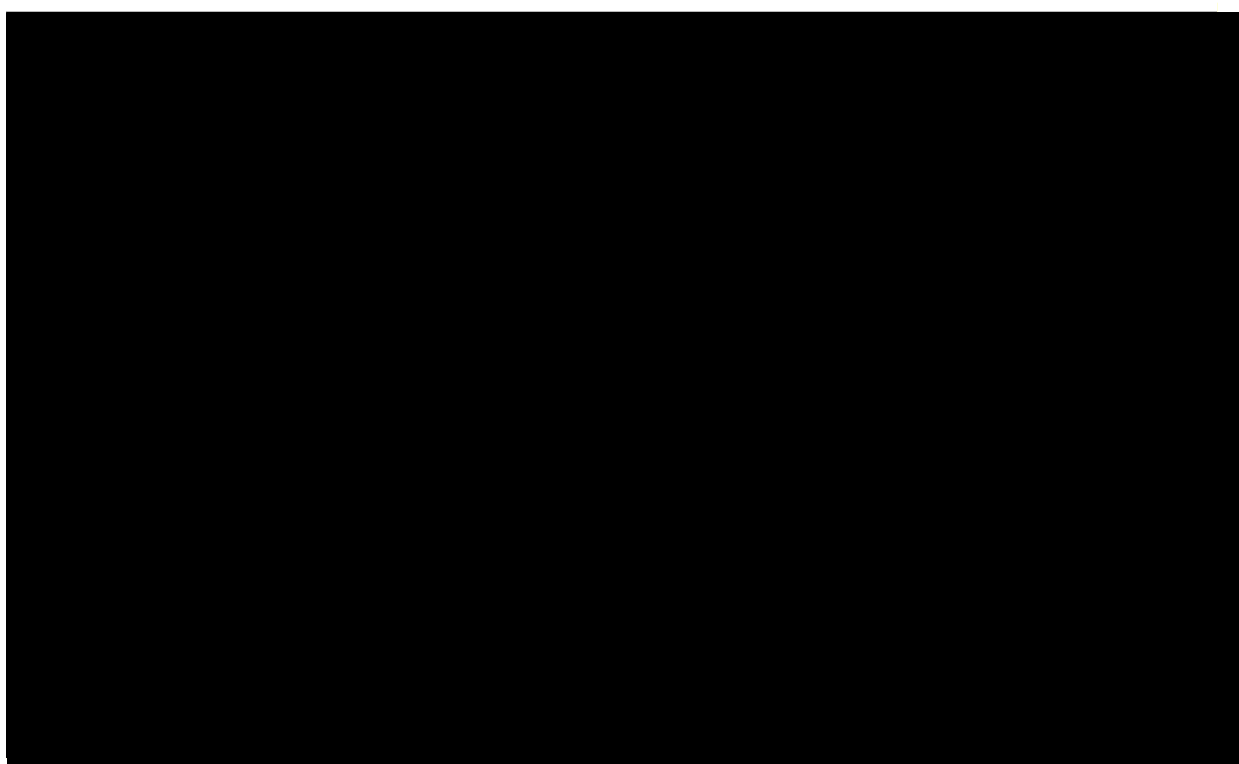
Tabela 4.

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Rysunek 5.

[Redacted]



[Redacted]

3. Ocena bezpieczeństwa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu *TALAPRO-2* w ramach testowania hierarchicznego nie uwzględniono analizy bezpieczeństwa. W związku z tym, że nie przeprowadzono testowania statystycznego dla danych bezpieczeństwa, w celu spełnienia wymagań określonych Wytycznymi AOTMiT, parametry względne zostały obliczone poglądowo. Wnioskowanie o istotności statystycznej uzyskanych różnic również przedstawiono poglądowo, opierając je o przedziały ufności parametru RD.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.1. [REDACTED]

3.1.1. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

A table with three rows of data, all of which are completely redacted with black bars.A table with two rows of data, both of which are completely redacted with black bars.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

3.1.2.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]							
		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]													
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]												
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]		[REDACTED]			[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]		

3.1.3.



[Redacted text block]

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 7.

[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									

3.2. [REDACTED]

[REDACTED]

3.2.1. [REDACTED]

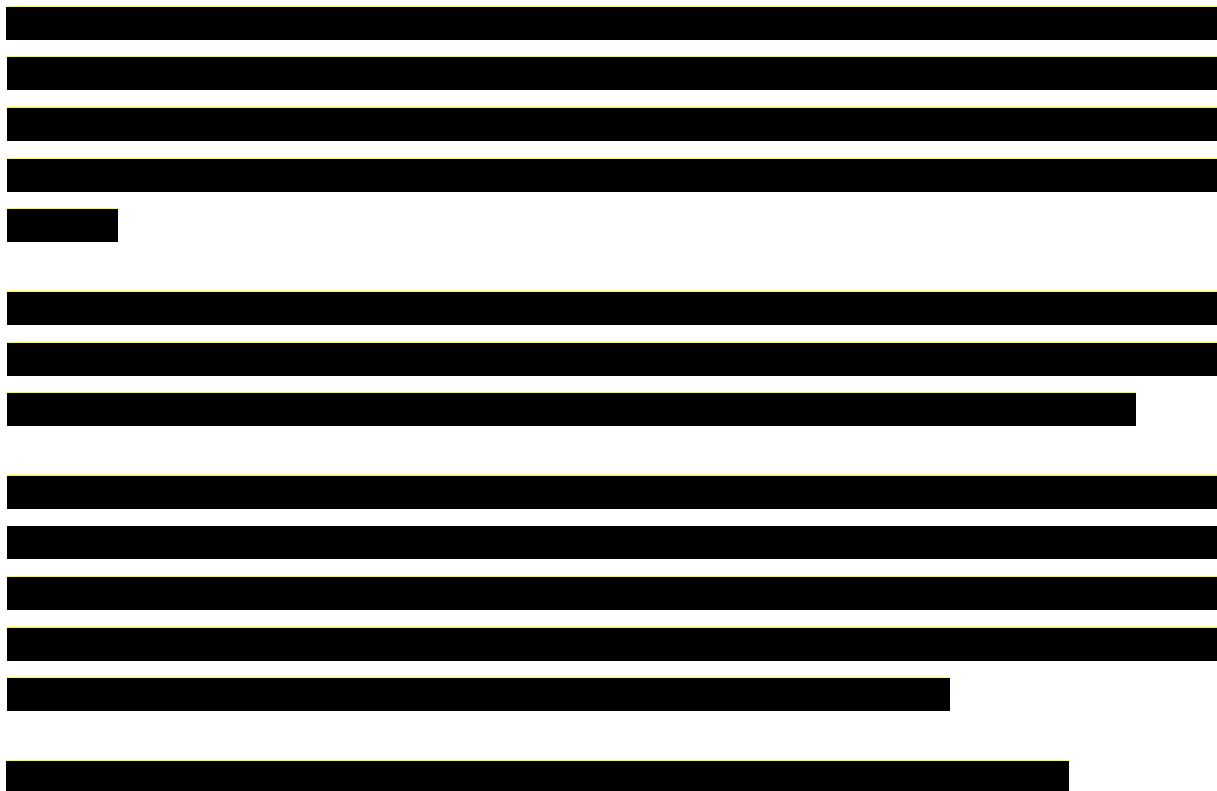
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

3.2.2.



Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

3.2.3.



[Redacted text block]

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 10.

[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									

4. Zestawienie wyników analiz końcowych

W *Analizie klinicznej*, przedstawione zostały wyniki analizy MAIC, porównującej TALA+ENZ względem octanu abirateronu (ABI). Dodatkowo, na prośbę Analityków Agencji, w *Analizie klinicznej* przedstawiono również wyniki porównania ocenianej interwencji względem m.in. olabarybu (OLA) w skojarzeniu z ABI – opcji, która formalnie nie stanowiła komparatora.

W związku z tym, że zarówno TALA+ENZ, jak i OLA+ABI zostały zarejestrowane w leczeniu dorosłych chorych z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie oraz że populację wnioskowaną stanowili chorzy na mCRPC i obecnością HRRm, w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analiz końcowych dla populacji ogólnej oraz populacji HRRm z badań:

- *TALAPRO-2* – porównującej TALA+ENZ vs PBO+ENZ [REDACTED]
- *PROpel* – porównującej OLA+ABI vs PBO+ABI (DCO analizy końcowej: 12.10.2022 r.).

Mediana okresu obserwacji dla OS dla analizy końcowej wynosiła:

- w badaniu *TALAPRO-2*:
[REDACTED]
- w badaniu *PROpel* dla populacji ogólnej i populacji HRRm: 36,6 mies. w grupie OLA+ABI oraz 36,5 mies. w grupie PBO+ABI.

Wyniki z badań klinicznych pokazują, że:

- w populacji HRRm:
 - **TALA+ENZ** pozwala [REDACTED]
 - **OLA+ABI** pozwala zmniejszyć ryzyko zgonu o **34%** (przewaga istotna statystycznie względem PBO+ABI);

- w populacji ogólnej (chorzy z lub bez HRRm):
 - **TALA+ENZ** pozwala [redacted]
 - **OLA+ABI** pozwala zmniejszyć ryzyko zgonu o **19%** (przewaga nieistotna statystycznie względem PBO+ABI).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Przeżycie całkowite – TALAPRO-2 vs PROpel

Parametr	TALAPRO-2		PROpel	
	TALA+ENZ	ENZ	OLA+ABI	ABI
OS – populacja HRRm				
DCO	[redacted]		12.10.2022 r. (analiza końcowa)	
HR (95% CI)	[redacted]		0,66 (0,45; 0,95)	
Mediana (95% CI) [mies.]	[redacted]	[redacted]	n/o (n/o; n/o)*	28,5 (26,2; 34,4)
OS – populacja ogólna				
DCO	[redacted]		12.10.2022 r. (analiza końcowa)	
HR (95% CI)	[redacted]		0,81 (0,67; 1,00) p=0,054	
Mediana (95% CI) [mies.]	[redacted]	[redacted]	42,1 (38,4; n/o)	34,7 (31,0; 39,3)

*należy podkreślić, że nieosiągnięcie mediany OS, wynika najpewniej z krótszego, niż w przypadku badania TALAPRO-2, okresu obserwacji, co potwierdza przebieg krzywej Kaplana-Meiera przedstawiony w publikacji Saad 2023

Różnice istotne statystycznie pogrubiono i oznaczono kolorem zielonym

Opracowano na podstawie: *Dane poufne_cohort 1, Dane poufne_cohort 2, Saad 2023*

Prezentowane powyżej wyniki analiz końcowych wskazują na przewagę TALA+ENZ vs OLA+ABI.

W odniesieniu do prezentowanej w *Analizie klinicznej* analizie MAIC, warto wspomnieć, że dla badania PROpel uwzględniono wyniki analizy końcowej. Dla badania TALAPRO-2 uwzględnione zostały natomiast dane dla wcześniejszej daty odcięcia, tj. wyniki analizy śródkresowej (DCO 3.10.2022 r.).


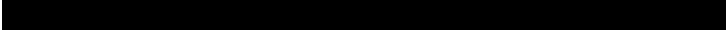
Dla przypomnienia, w przypadku porównania TALAPRO-2 (analiza śródkresowa) vs PROpel (analiza końcowa) w populacji chorych na mCRPC z HRRm wykazano przewagę TALA+ENZ nad OLA+ABI w zakresie OS. Zastosowanie TALA+ENZ wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zgonu o ok. 33-34% (HR=0,663 w analizie podstawowej i HR=0,666 analizie eksploracyjnej) w porównaniu z OLA+ABI [Castro 2024].


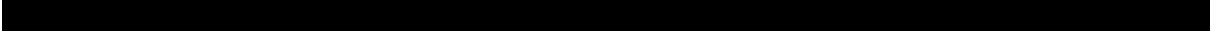
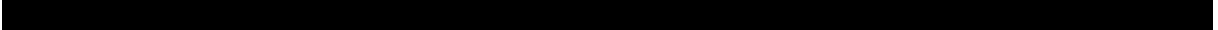
Również w populacji ogólnej (chorzy na mCRPC z lub bez HRRm) wykazano przewagę TALA+ENZ nad OLA+ABI w zakresie OS. Zastosowanie TALA+ENZ wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zgonu o 15,3%, HR=0,847) w porównaniu z OLA+ABI [Castro 2023].

Należy zwrócić uwagę, że **wyniki MAIC** prezentowane w *Analizie klinicznej* są w tej sytuacji **konserwatywne**.







5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym dokumencie zaprezentowane zostały wyniki skuteczności i bezpieczeństwa 
 z badania *TALAPRO-2*.

Talazoparyb w skojarzeniu z enzalutamidem wykazał 



Profil bezpieczeństwa 



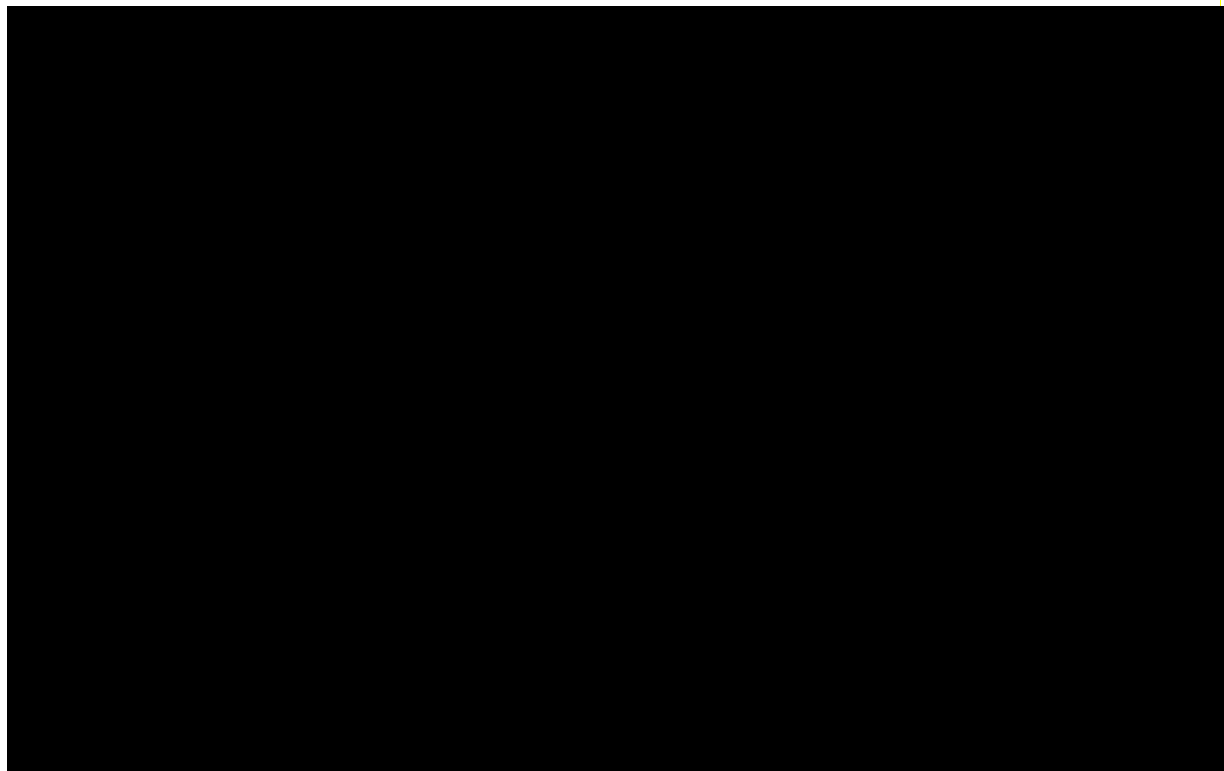

Porównanie wyników analiz końcowych z badań *TALAPRO-2* i *PROpel* wykazało, że chorzy leczeni TALA+ENZ uzyskują lepsze wyniki, niż chorzy leczeni OLA+ABI, 
, zarówno w populacji HRRm ( vs 34%), jak i populacji ogólnej (
vs 19%).

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w leczeniu chorych na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana, z obecnością mutacji w genach *HRR*.

Co więcej, wyniki potwierdzają korzyści ze stosowania talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem również w populacji ogólnej, tj. z lub bez obecności HRRm.

6. Załączniki

Rysunek 6.




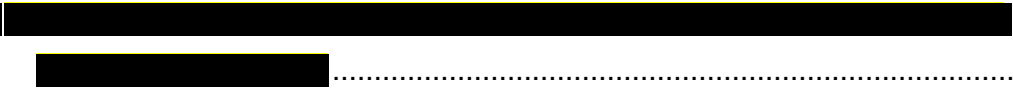
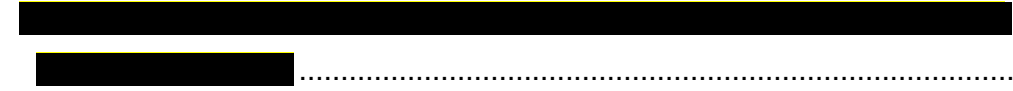
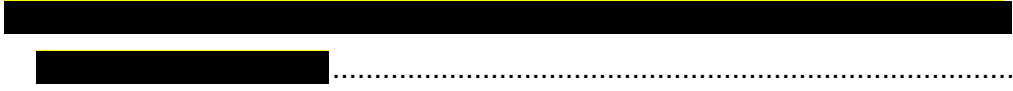


Rysunek 7.



7. Spis tabel

Tabela 1.	7
Tabela 2.	9
Tabela 3.	10
Tabela 4.	12
Tabela 5.	15
Tabela 6.	17
Tabela 7.	21
Tabela 8.	23
Tabela 9.	25
Tabela 10.	29
Tabela 11.	Przeżycie całkowite – <i>TALAPRO-2</i> vs <i>PROpel</i>	31

8. Spis rysunków

Rysunek 1. Populacja włączona do badania <i>TALAPRO-2</i>	5
Rysunek 2. 	8
Rysunek 3. 	9
Rysunek 4. 	11
Rysunek 5. 	12
Rysunek 6. 	34
Rysunek 7. 	35

9. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Castro 2024	Castro E., presented by: Thompson A., Matching-Adjusted Indirect Comparisons of Talazoparib plus Enzalutamide Versus Olaparib plus Abiraterone and Prednisolone for First-Line Therapy in Patients with mCRPC and HRR Mutations/BRCAM, The 2024 American Society of Clinical Oncology (ASCO) annual meeting held in Chicago, IL between May 31 and June 4 featured the Poster Session, https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2024/asco-2024-prostate-cancer/152541-asco-2024-matching-adjusted-indirect-comparisons-of-talazoparib-plus-enzalutamide-versus-olaparib-plus-abiraterone-and-prednisolone-for-first-line-therapy-in-patients-with-mcrpc-and-hrr-mutations-brcam.html (data dostępu 03.10.2024 r.)
Castro 2023	Castro E, Samjoo IA, Wang D, i in., Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAICs) of Talazoparib plus Enzalutamide versus Olaparib plus Abiraterone and Niraparib plus Abiraterone Acetate for First-Line (1L) Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC), Presented at the 15th European Multidisciplinary Congress on Urological Cancers (EMUC) November 2–5, 2023 Marseille, France, https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/EMUC2023/aula/-P_102_EMUC2023.pdf (data dostępu 03.10.2024 r.)
Saad 2023	Saad F., Clarke N.W., Oya M., i in., Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial [published correction appears in Lancet Oncol. 2024 May;25(5):e180
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]