

О.А. Гуйванюк

Клінічна характеристика, особливості лікування та досягнення кінцевих точок, оцінені в реальній клінічній практиці застосування талазопаріб у пацієнтів із HER2-негативним BRCA-асоційованим раком грудної залози

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.50-2.30589

Адаптовано за матеріалами: Savill, K. M. Z., Ivanova, J., Asgarisabet, P., Falkenstein, A., Balanean, A., Niyazov, A., ... Mahtani, R. L. (2023). Characteristics, Treatment, and Outcomes of Real-World Talazoparib-Treated Patients With Germline BRCA-Mutated Advanced HER2-Negative Breast Cancer. *The Oncologist*, XX, 1–11. doi.org/10.1093/oncolo/oyad021.

Анотація. Талазопаріб — інгібітор полі(аденозиндифосфат-рибозо)полімерази, схвалений на основі результатів дослідження EMBRACA для лікування дорослих пацієнтів із BRCA-асоційованим HER2-негативним місцевопоширеним (пРГЗ)/метастатичним раком грудної залози (мРГЗ). На даний час немає опублікованих результатів досліджень щодо ефективності призначення талазопаріб у реальній клінічній практиці у Сполучених Штатах Америки (США). Оцінка клінічної характеристики хворих, особливостей лікування та досягнення кінцевих точок на тлі застосування талазопаріб у пацієнтів із HER2-негативним BRCA-асоційованим РГЗ проводилася шляхом ретроспективного аналізу медичних карт пацієнтів. Отримані з вибірки дані узагальнено методом описової статистики. Серед 84 пацієнтів, включених в аналіз, у 35,7% випадків РГЗ був гормон-рецепторпозитивним (HR-позитивним) а у 64,3% — тричі негативним пРГЗ/мРГЗ (ТНРГЗ). 29,8% пацієнтів мали >2 балів за шкалою Східної кооперативної групи онкологів (ECOG), 19,0% — метастази в головний мозок. Гермінальні мутації BRCA1 та BRCA2 виявлені у 64,3 та 35,7% пацієнтів відповідно. 14,3% пацієнтів отримували талазопаріб у 1-й лінії терапії пРГЗ та мРГЗ, 40,5% — у 2-й лінії, 45,2% — у 3-й або 4-й лініях лікування. Медіана часу до невдачі лікування становила 8,5 міс (95% довірчий інтервал (ДІ) 8,0–9,7), медіана реальної виживаності без прогресування (рВБП) — 8,7 міс (95% ДІ 8,0–9,9), медіана часу від ініціації терапії талазопарібом до старту наступної хіміотерапії — 12,2 міс (95% ДІ 10,5–20,1 міс), а частота об'єктивної відповіді (рЧОВ) — 63,1% (95% ДІ 52,2–74,0). При нескоригованому аналізі отриманих результатів статистично значущих відмінностей при оцінці кінцевих точок між підгрупами пацієнтів із HR-позитивним та ТНРГЗ не виявлено. Встановлено, що наявність метастазів у головному мозку та кількість балів за шкалою ECOG ≥ 2 пов'язані зі значно вищим ризиком невдачі призначеного лікування, прогресування або смерті. Отже, результати застосування талазопаріб, отримані в умовах реальної клінічної практики, є зівставними із такими, отриманими у дослідженні EMBRACA.

Ключові слова: рак грудної залози; талазопаріб; BRCA; реальна клінічна практика.

1

ВСТУП

Рак грудної залози (РГЗ) продовжує посідати провідне місце в загальній структурі злоякісних пухлин та значною мірою впливає на рівень смертності від злоякісних новоутворень. У Сполучених Штатах Америки (США) у 2022 р. зареєстровано 290 560 нових випадків РГЗ та 43 780 випадків смерті від цього виду раку. Місцевопоширений (пРГЗ)/метастатичний (мРГЗ) характеризується несприятливим прогнозом: 5-річна загальна виживаність (ЗВ) за наявності віддалених метастазів становить 29,0% [1, 2].

Як відомо, вибір оптимальної терапевтичної схеми для пацієнтів з пРГЗ/мРГЗ залежить від молекулярних особливостей пухлинних клітин, таких як статус рецепторів стероїдних гормонів (HR), експресія рецептора епідермального фактора росту людини 2 (HER2) та наявність мутацій генів BRCA. Гермінальні мутації в генах BRCA1/2 асоційовані з підвищеним ризиком розвитку пРГЗ/мРГЗ та несприятливим прогнозом для таких хворих [3]. Водночас мутації в генах BRCA1/2 виявляють у менш ніж 5,0% хворих з мРГЗ [4–7]. Для пацієнтів з мутаціями BRCA1/2 характерними є гірші показники виживаності, специфічної для РГЗ, порівняно із такими у хворих із BRCA-негативним та спорадичним РГЗ [3].

Продемонстровано, що пригнічення активності полі(АДФ-рибоза)-полімераз (англ. poly(ADP-ribose) polymerase — PARP) блокує здатність пухлинних клітин ефективно відновлювати пошкодження ДНК [7]. Починаючи з 2018 р., Управлінням

з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) схвалено два інгібітори PARP, а саме олапаріб і талазопаріб, для лікування дорослих пацієнтів із BRCA-асоційованим HER2-негативним мРГЗ [8, 9].

У жовтні 2018 р. на основі даних, отриманих у дослідженні III фази EMBRACA (NCT01945775), FDA схвалено талазопаріб для застосування у дорослих пацієнтів із BRCA-асоційованим HER2-негативним мРГЗ та пРГЗ [10]. У дослідженні EMBRACA порівнювали ефективність та профіль безпеки талазопаріб з терапією на вибір лікаря (капецитабін, ерибулін, гемцитабін та вінорельбін) у пацієнтів з поширеним РГЗ з діагностованою гермінальною мутацією BRCA1/2. У цьому дослідженні продемонстровано статистично значуще підвищення виживаності без прогресування (ВБП) на тлі застосування талазопаріб (медіана ВБП становила 8,6 проти 5,6 міс у групах талазопаріб та контролю відповідно; відношення ризиків (ВР) 0,54; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,41–0,71; $p < 0,001$) і значно вища частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) (62,6% проти 27,2%; ВР 5,0; 95% ДІ 2,9–8,8; $p < 0,001$) [11, 12]. Медіана тривалості відповіді на терапію у групі талазопаріб становила 6,9 міс, тоді як у групі монохіміотерапії цей показник становив 3,9 міс [13].

На даний час немає опублікованих результатів досліджень щодо ефективності призначення талазопаріб у реальній клінічній практиці у США. Тому метою цього ре-

троспективного дослідження (NCT04987931) визначено висвітлення клінічної характеристики хворих, особливостей лікування й досягнення кінцевих точок, оцінених в умовах реальної клінічної практики застосування талазопарібів у пацієнтів із *HER2*-негативним *BRCA*-асоційованим РГЗ.

МЕТОДИ

Дизайн дослідження та джерела даних

У цьому дослідженні проведено ретроспективний аналіз медичних карт пацієнтів. Забір даних здійснювався онкологами з Cardinal Health Oncology Provider Extended Network (OPEN) на основі заздалегідь визначених критеріїв включення.

Критерії включення такі: пацієнти віком ≥ 18 років з підтвердженням *HER2*-негативним *BRCA*-асоційованим пРГЗ/мРГЗ; перше призначення талазопарібу не раніше 16 жовтня 2018 р. (дата схвалення FDA); тривалість періоду подальшого спостереження щонайменше 6 міс з індексної дати, окрім випадків смерті пацієнтів у цей проміжок часу. Забір даних здійснювався в період з 20 серпня 2021 до 11 жовтня 2021 р.

Критерії виключення наступні: участь у будь-яких інших клінічних дослідженнях РГЗ після початку терапії талазопарібом, застосування інгібіторів PARP у неoad'ювантному/ад'ювантному режимах, відсутність відомої гермінальної мутації гена *BRCA1/2*, невідомий статус *HER2* та наявність будь-якого іншого злоякісного новоутворення, крім карциноми *in situ* або немеланомного раку шкіри, впродовж останніх 5 років.

Кінцеві точки: медіана часу до невдачі лікування — час від початку лікування талазопарібом до прогресування захворювання, токсичності або смерті хворого; реальна виживаність без прогресування (рВБП) — час від початку лікування талазопарібом до настання смерті з будь-якої причини чи прогресування захворювання; час від ініціації терапії талазопарібом до старту наступної хіміотерапії; реальна частота об'єктивної відповіді (рЧОВ), розрахована як сума повідомлених лікарями повних та часткових відповідей, поділених на загальну кількість пацієнтів, які відповіли на призначене лікування; реальна тривалість відповіді на лікування та загальна виживаність (ЗВ), розрахована як час від початку лікування талазопарібом до настання смерті з будь-якої причини.

РЕЗУЛЬТАТИ

Пацієнти

Загалом в аналіз включили 84 пацієнтів, які отримували лікування в 9 онкологічних лікувальних установах за місцем проживання та відповідали критеріям включення. Серед пацієнтів переважали особи жіночої статі (97,6%) європеїдної раси (71,4%), більшість з яких були неіспаномовними (84,5%). Частка пацієнтів афроамериканського походження становила 16,7% досліджуваної популяції, тоді як 15,5% хворих мали латиноамериканське походження. Середній вік пацієнтів на початку лікування талазопарібом становив 62 роки (мінімальний—максимальний вік 35,9—91,0), а географічний розподіл був таким: західні регіони США — 57,1%, південні — 20,2%, середньозахідні — 15,5% та північно-східні — 7,1%. 50,0% пацієнтів мали комерційну страховку, 41,7% — Medicare, а 11,9% — Medicaid.

На момент включення в дослідження у всіх пацієнтів підтверджено IV стадію РГЗ, у 96,4% хворих діагностовано вісцеральні метастази, а у 19,0% — метастази в головний мозок. Частка пацієнтів з оцінкою за шкалою Східної кооперативної групи онкологів (ECOG) > 2 становила 30,0%. Гермінальна мутація *BRCA1* виявлена у 64,3% пацієнтів, тоді як гермінальна мутація *BRCA2* — у 35,7% пацієнтів. У 79,8% випадків наявність гермінальних мутацій *BRCA1/2* виявлена шляхом тестування за допомогою мультигенних панелей, у 4,8% — за допомогою точкового визначення відповідних мутацій, а у 15,5% пацієнтів типи використаних панелей

не встановлено. У 69,0% пацієнтів молекулярно-генетичне тестування проводилося перед 1-ю лінією терапії пРГЗ/мРГЗ, у 25,0% пацієнтів визначення статусу гермінальних мутацій у генах *BRCA1/2* проведено під час 1-ї лінії лікування, у 2,4% — між 1-ю та 2-ю лініями, у 3,6% — під час 3-ї лінії лікування. Медіана часу від отримання результатів молекулярно-генетичного дослідження до початку терапії талазопарібом становила 15,8 міс (8,6—37,2 міс). Серед 44 пацієнтів з тричі негативним РГЗ (ТНРГЗ) та доступністю результатів дослідження щодо виявлення рівня експресії *PD-L1* позитивний *PD-L1*-статус встановлено у 47,7% хворих. Окрім цього, серед пацієнтів із доступними результатами тестування щодо статусу мутацій у генах *PIK3CA* та *ESR1* позитивний статус щодо мутації *PIK3CA* виявлено у 2 із 29 пацієнтів (6,9%), а позитивний статус щодо мутації *ESR1* — у 1 із 8 пацієнтів (12,5%). У 35,7% (n=30) хворих РГЗ був гормон-рецепторпозитивним (HR-позитивним). Тип ТНРГЗ встановлено у 64,3% пацієнтів (n=54). Незважаючи на те що вірогідних відмінностей у розподілі пацієнтів з HR-позитивним та ТНРГЗ за статтю, расою та етнічним походженням не виявлено, середній вік хворих на початку лікування був вищим серед хворих із HR-позитивним РГЗ (68,6 проти 59,1 року; $p < 0,01$). Що стосується географічного розподілу пацієнтів, включених у дослідження, то більшість хворих із ТНРГЗ проживала в західних регіонах США. Окрім цього, менша частка пацієнтів із HR-позитивним РГЗ мала комерційну страховку порівняно із хворими із ТНРГЗ (20,0% проти 66,7%; $p < 0,01$), тоді як більша частка пацієнтів із HR-позитивним РГЗ користувалася програмою безоплатної медичної допомоги пацієнтам віком ≥ 65 років у США Medicare порівняно із хворими із ТНРГЗ (70,0% проти 25,9%; $p < 0,01$). У значно більшій частці пацієнтів з HR-позитивним РГЗ загальний статус відповідав ≥ 2 за шкалою ECOG на початку дослідження порівняно з пацієнтами з ТНРГЗ (46,7% проти 20,4% відповідно; $p = 0,01$). Статистично значущих відмінностей щодо частки вісцеральних метастазів або метастазів у головний мозок між досліджуваними підгрупами пацієнтів із HR-позитивним і ТНРГЗ не виявлено.

СХЕМИ ЛІКУВАННЯ

14,3% пацієнтів отримували талазопаріб у 1-й лінії терапії пРГЗ та мРГЗ, 40,5% — у 2-й лінії, 34,5% — у 3-й і 10,7% — у 4-й лінії лікування. Серед пацієнтів із ТНРГЗ порівняно із підгрупою хворих із HR-позитивним РГЗ талазопаріб частіше призначали як терапію 1-ї лінії (46,3% проти 30,0%). Водночас серед пацієнтів із ТНРГЗ талазопаріб найчастіше призначався як терапія 2-ї лінії, а серед хворих із HR-позитивним РГЗ — як терапія 3-ї лінії.

Більшість учасників дослідження (91,7%) отримували талазопаріб у дозі 1 мг/добу. Решта (8,3%) — у дозі 0,75 мг/добу. 15,5% пацієнтів потребували редукції дози або тимчасової перерви в лікуванні. Підтримувальна терапія («на вимогу» або із профілактичною метою) призначалася у 75,0% випадків. При цьому найчастіше призначали антиеметичні (64,3% пацієнтів) та антидіарейні засоби (56,0% пацієнтів). У близько 8,3% пацієнтів проводили переливання еритроцитарної маси (середнє значення [стандартне відхилення (SD)] кількості виконаних трансфузій на пацієнта становило 2,1 [1,1]).

На ранніх стадіях РГЗ 39,3% пацієнтів отримували (нео)ад'ювантну хіміотерапію та/або гормональну терапію. 85,7% пацієнтів до моменту призначення талазопарібу отримували системну терапію, яка могла включати хіміотерапію, гормональну, таргетну та/або імунну терапію для лікування пРГЗ та мРГЗ. Найпоширенішими режимами попереднього лікування пРГЗ та мРГЗ у HR-позитивних пацієнтів були комбіноване призначення інгібіторів циклінзалежних кіназ CDK4/6 та гормональної терапії (89,7%), неплатинова монохіміотерапія (31,0%),

однокомпонентна гормональна терапія (27,6%) та комбінована гормональна терапія (24,1%), в той час як пацієнти із ТНРГЗ перед застосуванням талазопарібуму найчастіше отримували комбіновану хіміотерапію на основі платини (41,9%), неплатинову монохіміотерапію (39,5%), комбінацію імунотерапії та неплатинової хіміотерапії (27,9%) та комбіновану неплатинову хіміотерапію (25,6%).

Після терапії талазопарібом 23,3% пацієнтів із HR-позитивним РГЗ отримували системну терапію, а 20,0% — хіміотерапію. Серед пацієнтів із ТНРГЗ ці показники становили 29,6 та 27,8% відповідно.

КІНЦЕВІ ТОЧКИ

Медіана тривалості спостереження від моменту призначення талазопарібуму становила 8,2 міс (мінімум—максимум 2,0–33,2 міс). Медіана часу до невдачі лікування становила 8,5 міс (95% ДІ 8,0–9,7) (рисунк А), а медіана рВБП — 8,7 міс (95% ДІ 8,0–9,9) (рисунк Б). Медіана часу від ініціації терапії талазопарібом до старту наступної хіміотерапії, яка призначалася після талазопарібуму в будь-якій лінії лікування, становила 12,2 міс (95% ДІ 10,5–20,1 міс) (рисунк Г). Медіана ЗВ, оцінена на тлі прийому талазопарібуму, становила 11,6 міс (95% ДІ 10,1–14,8 міс) (рисунк В), однак враховуючи те, що більшість (54,8%) пацієнтів були живими на момент збору даних, рівень цензурування результатів сягав понад 50%. рЧОВ для талазопарібуму становила 63,1% (95% ДІ 52,2–74,0), а медіана тривалості відповіді на лікування — 7,1 міс (95% ДІ 5,5–8,7 міс).

При нескоригованому аналізі отриманих результатів статистично значущих відмінностей у часі до невдачі лікування, рВБП, часі від ініціації терапії талазопарібом

до старту наступної хіміотерапії, рЧОВ та тривалості відповіді на лікування між підгрупами пацієнтів із HR-позитивним та ТНРГЗ не виявлено.

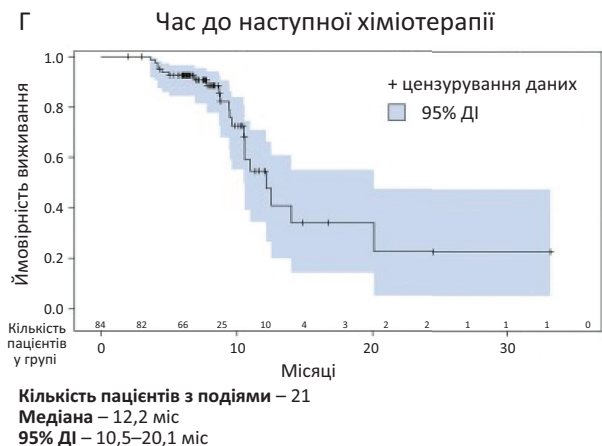
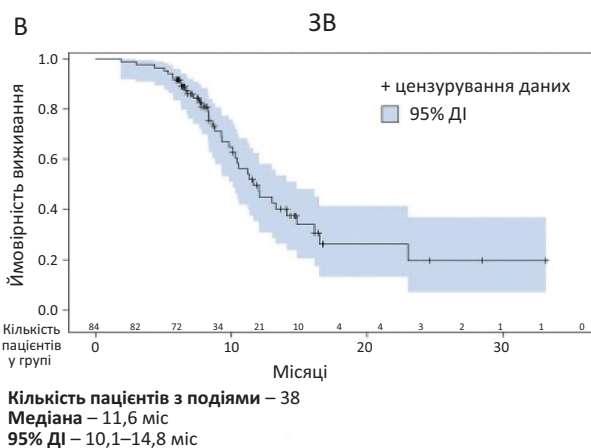
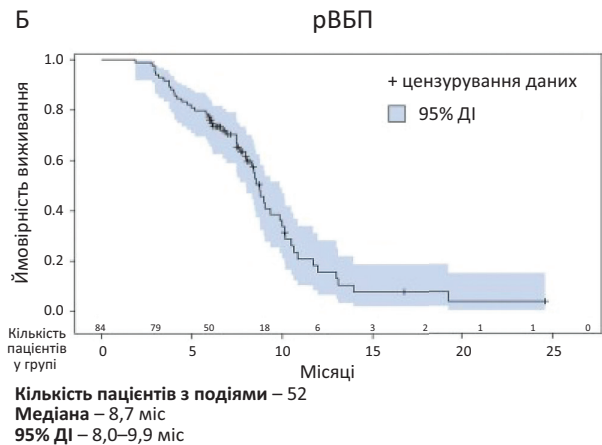
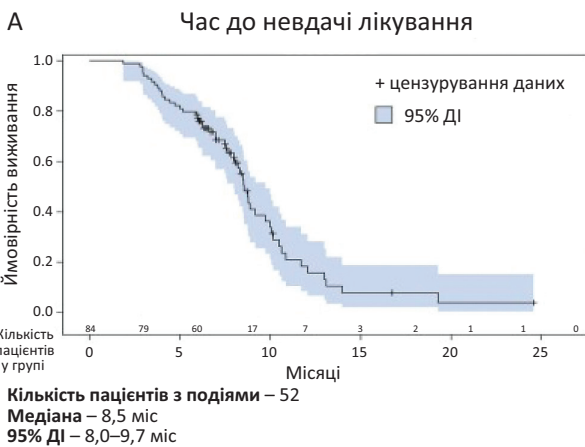
Характеристики пацієнтів, асоційовані з тривалістю часу до невдачі лікування та рВБП, виявлені за допомогою одно- та багатофакторного аналізу. Останній дав змогу скоригувати дані з урахуванням віку пацієнтів на момент призначення талазопарібуму, HR-статусу, расової приналежності, наявності метастазів у головний мозок, ECOG-статусу і лінії терапії.

При побудові одно- та багатофакторної моделі пропороційних ризиків Кокса виявлено, що наявність метастазів у головний мозок та кількість балів за шкалою ECOG ≥ 2 пов'язані зі значно вищим ризиком невдачі призначеного лікування (відносний ризик (ВР) часу до невдачі лікування становив 2,3; 95% ДІ 1,1–4,8; $p=0,02$ і 2,7; 95% ДІ 1,3–5,8; $p=0,01$ відповідно), а також значно вищим ризиком прогресування або смерті (ВР рВБП 2,4; 95% ДІ 1,2–5,0; $p=0,02$ і 2,7; 95% ДІ 1,3–5,8; $p=0,01$ відповідно).

ОБГОВОРЕННЯ

Метою цього дослідження було висвітлення клінічних результатів застосування талазопарібуму в реальній практиці у США для лікування дорослих пацієнтів з *HER2*-негативним *BRCA*-асоційованим пРГЗ/мРГЗ впродовж перших 3 років після схвалення препарату FDA.

Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів у цьому ретроспективному аналізі та в реєстраційному дослідженні EMBRACA відрізнялися: пацієнти в цьому дослідженні були старшими (середній вік початку лікування талазопарібом становив 62 проти 45 років), на момент



Рисунк. Криві Каплана — Мейєра, що відображають час до невдачі лікування (А), рВБП (Б), ЗВ (В) та час від ініціації терапії талазопарібом до старту наступної хіміотерапії (Г)

старту терапії мали гірший функціональний стан за шкалою ECOG (>2 балів у 29,8% проти 2,1% у дослідженні EMBRACA) і отримували терапію талазопарібом у пізніших лініях лікування (45,2% пацієнтів отримували талазопаріб як 3-тю або 4-ту лінію лікування, тоді як у дослідженні EMBRACA 24,0% пацієнтів розпочали терапію талазопарібом після 2 або 3 попередніх цитотоксичних схем лікування поширеного рГЗ) [11, 13].

Незважаючи на ці відмінності, медіани рВБП і рЧОВ, досягнуті в цьому дослідженні, відповідали таким у дослідженні EMBRACA. Медіана рВБП для талазопарібу серед реальних пацієнтів становила 8,7 міс (медіана періоду спостереження 8,2 міс), а рЧОВ — 63,1%, а для пацієнтів у дослідженні EMBRACA медіана ВБП для талазопарібу становила 8,6 міс (медіана періоду спостереження 11,2 міс), а ЧОВ — 62,6% [10–13]. Медіана ЗВ у цьому дослідженні становила 11,6 міс та була коротшою порівняно із такою в дослідженні EMBRACA, у якому вона сягала 19,3 міс [13]. Проте медіана тривалості спостереження від моменту призначення талазопарібу в цьому дослідженні становила лише 8,2 міс, рівень цензурування результатів сягав понад 50%, а пацієнти були старшими та отримали більш інтенсивне попереднє лікування порівняно з учасниками дослідження EMBRACA.

У дослідженні EMBRACA редуції дози або тимчасової перерви в лікуванні потребували 53,1 та 62,6% пацієнтів відповідно, а у цьому дослідженні зазначені показники становили 14,3 та 6,0% відповідно [13].

Результати, отримані в цьому дослідженні, були зіставними із такими у французькому дослідженні IV фази ViTAL, яке включало 86 пацієнтів з HER2-негативним *BRCA*-асоційованим пРГЗ/мРГЗ. Зокрема, медіана часу до невдачі лікування становила 8,5 міс у дослідженні, проведеному в умовах реальної клінічної практики у США, а медіана часу до припинення терапії, визначена як проміжок часу між першою та останньою дозою цього препарату або першою дозою та смертю пацієнта, становила 8,6 міс у дослідженні, проведеному у Франції [14].

Окрім цього, показники рВБП та рЧОВ, отримані в цьому дослідженні, були кращими порівняно із такими, отриманими в невеликому дослідженні (n=47), проведеному в Туреччині. Варто зауважити, що у дослідженні, проведеному в Туреччині, пацієнти отримували більш інтенсивну терапію до моменту призначення талазопарібу, а сам препарат призначався у більш пізніх лініях лікування. Так, ≥3 лінії лікування до моменту призначення талазопарібу отримали 10,7 проти 51,5% пацієнтів у дослідженнях, проведених у США та Туреччині відповідно. Медіана рВБП становила 8,7 проти 6,5 міс, а медіана рЧОВ — 63,1 проти 31,9% у дослідженнях, проведених у США та Туреччині відповідно [15].

Основними недоліками цього аналізу є те, що згідно з дизайном воно є ретроспективним дослідженням бази даних електронних медичних записів, а тому отримані дані можуть бути неповними або неточними. Окрім цього, це дослідження включало обмежену кількість пацієнтів (n=84), а забір даних здійснювався з баз даних обмеженої кількості онкологічних лікувальних установ (n=9). Пацієнти були відібрані на основі заздалегідь визначених критеріїв включення, а тому результати можуть не бути репрезентативними для всіх пацієнтів, які отримували талазопаріб. Модель обстеження та лікування пацієнтів може відрізнятися в інших лікарів-онкологів, які також курують пацієнтів із пРГЗ/мРГЗ, проте не були залучені до проведення цього дослідження. Варто зауважити, що незважаючи на обмежений розмір вибірки (n=84), мутації в генах *BRCA1/2* виявляють у менш ніж 5% пацієнтів з мРГЗ [6], а проведення тестування на мутацію *BRCA* не завжди є доступним. Ще одним фактором, який може вплинути

на результати цього дослідження, є відсутність чітких загальноприйнятих критеріїв визначення окремих змінних, зокрема відповіді на лікування.

ВИСНОВКИ

Це дослідження дало змогу отримати перші опубліковані результати ефективності застосування талазопарібу у пацієнтів з HER2-негативним *BRCA*-асоційованим пРГЗ/мРГЗ, які отримували призначене лікування в умовах реальної клінічної практики. Результати, отримані у цьому дослідженні, є зіставними із такими в реєстраційному дослідженні EMBRACA, що підтверджує той факт, що рандомізовані контрольовані дослідження залишаються золотим стандартом для оцінки безпеки та ефективності фармакологічних втручань. Однак кінцеві точки, які оцінюються у клінічних випробуваннях та у реальній практиці, можуть відрізнятися. Крім того, основним обмеженням клінічних випробувань є відсутність репрезентативності та узагальненості даних щодо реальних пацієнтів, для яких препарат було затверджено. Необхідність добровільної згоди пацієнтів на участь у клінічних дослідженнях не дає змоги отримати дані від близько 95% пацієнтів у США, а тому результати таких досліджень не завжди можуть бути відтворені в реальній клінічній практиці. Однією з переваг цього дослідження є расова та етнічна різноманітність пацієнтів, що дозволяє отримати дані, характерні для реальної клінічної практики.

Отже, результати, отримані в реальній клінічній практиці, підтверджують результати клінічного дослідження EMBRACA щодо ефективності застосування талазопарібу у пацієнтів з HER2-негативним *BRCA*-асоційованим пРГЗ/мРГЗ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. American Cancer Society (ACS). (2022). Cancer statistics center: breast.
2. Liang, Y., Zhang, H., Song, X., & Yang, Q. (2020). Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Seminars in cancer biology*, 60, 14–27. doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.012.
3. Baretta, Z., Mocellin, S., Goldin, E., Olopade, O. I., & Huo, D. (2016). Effect of *BRCA* germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 95(40), e4975. doi.org/10.1097/MD.0000000000004975.
4. Meynard, G., Villanueva, C., Thiery-Vuillemin, A., Mansi, L., & Curtit, E. (2017). 4458 — real-life study of *BRCA* genetic screening in metastatic breast cancer, European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 Congress. *Ann Oncol.*, 28 (suppl. 5) (94), v74–v108.
5. Fasching, P. A., Hu, C., Hart, S. N., Polley, E. C., & Couch, F. (2018). Abstract PD1-02: Cancer predisposition genes in metastatic breast cancer — Association with metastatic pattern, prognosis, patient and tumor characteristics. *Cancer Res* 15 February 2018. 78 (4_Supplement): PD1-02. doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS17-PD1-02.
6. Robson, M., Im, S. A., Senkus, E., Xu, B., & Conte, P. (2017). Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation. *The New England journal of medicine*, 377(6), 523–533. doi.org/10.1056/NEJMoa1706450.
7. Cortesi, L., Rugo, H. S., & Jackisch, C. (2021). An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer. *Targeted oncology*, 16(3), 255–282. doi.org/10.1007/s11523-021-00796-4.
8. United States Food and Drug Administration (FDA). (2018). FDA approves olaparib for germline *BRCA*-mutated metastatic breast cancer. www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-olaparib-germline-brca-mutated-metastatic-breast-cancer. Accessed February 20, 2023.
9. United States Food and Drug Administration (FDA). (2018). FDA approves talazoparib for gBRCAm HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-talazoparib-gbrcam-her2-negative-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer. Accessed February 20, 2023.
10. ClinicalTrials.gov. (2022). A study evaluating talazoparib (BMN 673), a PARP inhibitor, in advanced and/or metastatic breast cancer patients with *BRCA* mutation (EMBRACA Study) (EMBRACA). clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01945775. Accessed February 20, 2023.
11. Litton, J. K., Rugo, H. S., Ettl, J., Hurvitz, M. D., & Blum, J. L. (2018). Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline *BRCA* Mutation. *The New England journal of medicine*, 379(8), 753–763. doi.org/10.1056/NEJMoa1802905.
12. Zimmer, A. S., Gillard, M., Lipkowitz, S., & Lee, J. M. (2018). Update on PARP Inhibitors in Breast Cancer. *Current treatment options in oncology*, 19(5), 21. doi.org/10.1007/s11864-018-0540-2.
13. Litton, J. K., Hurvitz, S. A., Mina, L. A., Rugo, H. S., & Ettl, J. (2020). Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline *BRCA1/2*-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 31(11), 1526–1535. doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2098.
14. Loirat, D., de Labarre, M. D., Essner, C., Hrab, I., & Pujol, P. (2022). Abstract P1-18-28: phase IV study evaluating effectiveness and safety of talazoparib in patients with locally advanced or metastatic HER2 negative breast cancer

and a BRCA1 or BRCA2 mutation (ViTAL). *Cancer Res.*, 82(Suppl_4): P1-18-28. doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs21-p1-18-28.

15. Sendur, M. A. N., Cakar, B., Hizal, M., Eraslan, E., & Gokmen, E. (2021). 124P talazoparib in locally advanced or metastatic breast cancer patients: Experience from an early access program in Turkey. *Ann Oncol Elsevier*, 32 (Suppl_2), 74. doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.138.

Clinical characteristics, treatment characteristics, and endpoints assessed in real-world clinical practice of talazoparib in patients with HER2-negative BRCA-associated breast cancer

O.A. Huyvanyuk

To the materials: Savill, K. M. Z., Ivanova, J., Asgarisabet, P., Falkenstein, A., Balanean, A., Niyazov, A., ... Mahtani, R. L. (2023). Characteristics, Treatment, and Outcomes of Real-World Talazoparib-Treated Patients With Germline BRCA-Mutated Advanced HER2-Negative Breast Cancer. *The Oncologist*, XX, 1–11. doi.org/10.1093/oncolo/oyad021.

Abstract. Talazoparib — poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitor approved for the treatment of adult patients with BRCA-associated HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer, with approval based on the EMBRACA trial. To date, there are no published data on talazoparib use in the real-world United States (USA). Clinical characteristics, treatment patterns, and clinical outcomes of real-world US patients with BRCA-associated

HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer, treated with talazoparib monotherapy were collected via retrospective chart review and summarized using descriptive statistics. Among 84 eligible patients, 35.7% had hormone receptor-positive tumors and 64.3% had triple-negative locally advanced or metastatic breast cancer (TNBC). At talazoparib initiation, 29.8% had an Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) ≥ 2 and 19.0% had brain metastasis. Mutations in BRCA1 or BRCA 2 were detected among 64.3% and 35.7% of patients, respectively. Talazoparib was given as 1st-line therapy in 14.3% of patients, 2nd-line in 40.5%, and 3rd- or 4th-line in 45.2%. Median time to talazoparib treatment failure was 8.5 months (95% CI, 8.0–9.7), median progression-free survival was 8.7 months (95% CI, 8.0–9.9), the median time from initiation to chemotherapy was 12.2 months (95% CI, 10.5–20.1), and the overall response rate was 63.1%. No differences in clinical outcomes were observed between patients with HR-positive/HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer and patients with TNBC by using unadjusted statistical comparisons. Brain metastasis and ECOG PS ≥ 2 at talazoparib initiation were associated with treatment failure and progression or mortality. Therefore, talazoparib clinical outcomes in this real-world population are consistent with findings from EMBRACA.

Key words: breast cancer; talazoparib; germline; BRCA; real-world.