



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Talzenna (talazoparyb)
w ramach programu lekowego:**

„Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
(ICD-10: C61)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.49.2024

Data ukończenia: 5 grudnia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pfizer Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Pfizer Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Pfizer Polska Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Astellas Pharma Sp. z o.o., AstraZeneca AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Astellas Pharma Sp. z o.o., AstraZeneca AB).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Astellas Pharma Sp. z o.o., AstraZeneca AB, Pfizer Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Astellas Pharma Sp. z o.o., AstraZeneca AB, Pfizer Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Astellas Pharma Sp. z o.o., AstraZeneca AB, Pfizer Polska Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: dane osobowe

Wykaz wybranych skrótów

ABI	abirateron
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADT	terapia deprywacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy)
AE	analiza ekonomiczna
AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AIC	kryterium informacyjne Akaike (ang. Akaike Information Criterion)
AKL	analiza kliniczna
AR	receptor androgenowy (ang. androgen receptor)
ARSI	inhibitor sygnalizacji receptora androgenowego (ang. androgen receptor signalling inhibitor)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BIC	bayesowskie kryterium informacyjne (ang. bayesian information criterion)
BICR	zaślepiony niezależny centralny przegląd (ang. blinded independent central review)
BPI-SF	krótki inwentarz bólu (ang. brief pain inventory-short form)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CTC	krążące komórki nowotworowe (ang. circulating tumour cells)
CZN	cena zbytu netto
DCO	data odcięcia (ang. data cut-off)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
dMMR	niedobór naprawy niedopasowania (ang. mismatch repair deficient)
EUA	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EMSD	szacowana różnica średniej zmiany wartości względem wartości początkowej
ENZ	enzalutamid
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz jakości życia – moduł dla chorób nowotworowych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module [QLQ-C30] questionnaire)
EORTC QLQ-PR25	suplement do kwestionariusza EORTC-QLQ-C30
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	współczynnik hazardu (ang. hazard ratio)
HRR	naprawa rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination repair)
HRRm	mutacja w genach HRR
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)

IA	ocena badacza (ang. investigator assessment)
ibPFS	przeżycie wolne od progresji choroby w badaniach obrazowych (lub zgonu) (ang. imaging-based progression-free survival)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IS	istotność statystyczna
ITT	populacja z zamiarem leczenia, bez wykluczeń (ang. intention to treat population)
KM	Kaplana-Meiera
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. lactose dehydrogenase)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
LHRH	hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. luteinizing hormone-releasing hormone)
MAIC	porównanie po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison)
mCRPC	przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. metastatic castration resistant prostate cancer)
mHSPC	przerzutowy hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (ang. metastatic hormone sensitive prostate cancer)
MSI-H	wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. high microsatellite instability);
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NHA	nowe leki hormonalne (ang. new hormonal agents)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
nmCRPC	nieprzerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. non-metastatic castration resistant prostate cancer)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
n/o	nie osiągnięto
OLA	olaparyb
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
P	prednizon/prednizolon
PARPi	inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (ang. poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors)
PCWG	Prostate Cancer Clinical Trials Working Group
PD	progresja choroby (ang. progressive disease)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival)
PLC	placebo
PSA	antygen gruczołu krokowego (ang. prostate-specific antigen)

PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. probabilistic sensitivity analysis)
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RDI	względna intensywność dawki (ang. relative dose intensity)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
rPFS	przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby (ang. radiographic progression free survival)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
TALA	talazoparyb
TEAE	zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TESAE	ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent serious adverse events)
TIAT	czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego (ang. time to initiation of antineoplastic therapy)
TICT	czas do rozpoczęcia chemioterapii (ang. time to time to initiation of cytotoxic chemotherapy)
TR-TESAE	ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia związane z leczeniem (ang. treatment-related treatment emergent serious adverse events)
TTDD	czas do istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. time to treatment discontinuation)
TTP	czas do progresji (ang. time to progression)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	15
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	15
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	36
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
4.2.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	48
4.2.1.4. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	51
4.3. Komentarz Agencji	51

5. Ocena analizy ekonomicznej.....	53
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	53
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	54
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	57
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	57
5.2.2. Wyniki analizy progowej	57
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.2.3.1. Deterministyczna analiza wrażliwości.....	58
5.2.3.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości	58
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	62
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	62
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	63
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	63
5.4. Komentarz Agencji	65
6. Ocena analizy wpływu na budżet.....	66
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	66
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	66
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	70
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	71
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	71
6.4. Komentarz Agencji	72
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	73
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	74
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	76
10. Kluczowe informacje i wnioski	78
11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	82
12. Źródła.....	83
13. Załączniki.....	85

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.08.2024 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1786.2024.18.MKO
PLR.4500.1787.2024.17.MKO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Talzenna (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,25 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062348826,
 - Talzenna (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,1 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062115466.
- Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Talzenna (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,25 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062348826: [REDACTED]
- Talzenna (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,1 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062115466: [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wnioskodawca
Pfizer Polska sp. z o.o.
02-092 Warszawa,
ul. Żwirki i Wigury 16 B

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.07.2024 r., znak PLR.4500.1786.2024.18.MKO i PLR.4500.1787.2024.17.MKO (data wpływu do AOTMiT 31.07.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **Talzenna, Talazoparibum, Kapsułki twarde, 0,25 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062348826,**
- **Talzenna, Talazoparibum, Kapsułki twarde, 0,1 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062115466**

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27.08.2024 r., znak OT.423.1.49.2024.2.DPM. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 03.10.2024 r. pismem z dnia 03.10.2024 r. Ponadto, postępowanie zostało zawieszono dnia 29.10.2024 r. do dnia 28.11.2024 r. na wniosek podmiotu odpowiedzialnego w związku z pojawieniem się nowych dowodów klinicznych. Dnia 26.11.2024 r. wnioskodawca przekazał Agencji dodatkowe materiały.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Talzenna (talazoparyb) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, [REDACTED] Warszawa, 03.10.2024 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Talzenna (talazoparyb) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, [REDACTED] Warszawa, 26.11.2024 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Talzenna (talazoparyb) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, [REDACTED] Warszawa, 03.10.2024 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Talzenna (talazoparyb) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, [REDACTED] Warszawa, 03.10.2024 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Talzenna (talazoparyb) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, Warszawa, 03.10.2024 r.
- Aneks do analizy klinicznej dla leku Talzenna (talazoparyb) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, Warszawa, 26.11.2024 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Talzenna (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,25 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062348826, Talzenna (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,1 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062115466.
Kod ATC	leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, L01XK04.
Substancja czynna	talazoparyb
Droga podania	doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Talazoparyb jest inhibitorem dwóch enzymów PARP – PARP1 (IC₅₀ = 0,7 nM) i PARP2 (IC₅₀ = 0,3 nM). Enzymy PARP są elementem szlaków sygnalizacyjnych odpowiedzi komórkowej na uszkodzenie DNA, na przykład naprawy DNA, transkrypcji genów i śmierci komórki. Inhibitory PARP (PARPi) wywierają działanie cytotoksyczne na komórki nowotworowe poprzez dwa mechanizmy, tj. hamowanie aktywności katalitycznej PARP i blokowanie PARP, ponieważ białko PARP związane z inhibitorem PARP jest związane z uszkodzonym DNA, uniemożliwiając w ten sposób naprawę, replikację i transkrypcję DNA, tym samym powodując apoptozę i (lub) śmierć komórki. Zastosowanie talazoparybu w monoterapii wobec linii komórek nowotworowych wykazujących defekty w genach naprawy DNA prowadzi do zwiększonego poziomu białka γH2AX, będącego markerem pęknięć dwuniciowego DNA, i powoduje zmniejszenie proliferacji komórek i nasilenie apoptozy. Aktywność przeciwnowotworową talazoparybu obserwowano także w modelu raka piersi w przeszczepie ksenogenicznym pochodzącym od pacjenta (PDX, ang. <i>patient-derived xenograft</i>) z mutacjami w genach BRCA, w którym pacjent był wcześniej poddawany chemioterapii opartej na związkach platyny, jak również w modelu raka gruczołu krokowego z obecnością receptora androgenowego (AR) w przeszczepie ksenogenicznym pochodzącym od pacjenta. W modelach tych talazoparyb zmniejszał wzrost guza nowotworowego i zwiększał poziom γH2AX oraz apoptozę w guzach.</p> <p>Przeciwnowotworowe działanie skojarzonej terapii polegającej na hamowaniu aktywności PARP oraz receptora androgenowego (AR) opiera się na następujących mechanizmach: hamowanie sygnalizacji AR tłumi ekspresję genów zaangażowanych w naprawę przez rekombinację homologiczną (HRR, ang. <i>homologous recombination repair</i>), w tym genu BRCA1, co powoduje wrażliwość na hamowanie PARP. Wykazano, że aktywność PARP1 jest niezbędna dla optymalnego funkcjonowania sygnalizacji AR, a zatem hamowanie PARP może upośledzić sygnalizację AR i zwiększyć wrażliwość na inhibitory sygnalizacji AR. Oporność kliniczna na blokadę AR jest niekiedy powiązana z kodelecją genów RB1 i BRCA2, co z kolei wiąże się z wrażliwością na hamowanie PARP.</p>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami selekcji do programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>W programie finansuje się tylko jedną linię hormonoterapii lekiem nowej generacji, jedną linię chemioterapii, jedną linię terapii inhibitorem PARP i jedną linię terapii izotopem z wykorzystaniem substancji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) apalutamid; 2) darolutamid; 3) enzalutamid; 4) kabazytaksel; 5) olaparyb; 6) talazoparyb; 7) dichlorek radu-223. <p>W leczeniu wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) stosowany jest apalutamid albo darolutamid albo enzalutamid.</p> <p>W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC) stosowany jest apalutamid albo darolutamid albo enzalutamid.</p> <p>W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) stosowany jest enzalutamid albo kabazytaksel albo olaparyb albo talazoparyb w skojarzeniu z enzalutamidem albo dichlorek radu-223.</p>

	<p>W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia niesteroidowym antyandrogenem, kabazytakselem, inhibitorem PARP i dichlorkiem radu-223.</p> <p>Kryteria kwalifikacji</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych.</p> <p>Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) ukończony 18. rok życia; 3) stan sprawności: <ol style="list-style-type: none"> a) 0-1 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem (nmCRPC), enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu), talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem (mCRPC), albo b) 0-2 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), darolutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mHSPC, mCRPC po wcześniejszym leczeniu docetakselem) kabazytakselem, olaparybem, dichlorkiem radu-223; 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL); 5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 6) nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii; 7) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 8) brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego. <p>Szczegółowe kryteria kwalifikacji (dla talazoparybu)</p> <p>Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2; 2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml lub progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych; 3) niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego w mCRPC (za wyjątkiem leczenia analogiem lub antagonistą LHRH); 4) niestosowanie wcześniejszego leczenia inhibitorem PARP; 5) niestosowanie wcześniejszego leczenia nowym lekiem hormonalnym (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu); 6) obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genach HRR (BRCA2, ATM, CDK12, CHECK2, BRCA1, PALB2, RAD51C); 7) u chorych z klirens kreatyniny <60 ml/min należy zmniejszyć dawkę leku zgodnie z ChPL, nie wolno stosować leku, kiedy klirens wynosi 15 ml/min lub mniej. <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
Czas leczenia w programie	<p>Czas leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, o których mowa w pkt 3, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii dichlorkiem radu-223 leczenie obejmuje maksymalnie 6 podań leku wykonywanych w odstępach 4 tygodni.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) progresji choroby określonej na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec najniższej wartości osiągniętej w trakcie terapii (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml, chyba że lekarz prowadzący uzna, że leczenie przynosi udokumentowaną korzyść kliniczną i nieuzasadnione jest (albo niemożliwe) zastosowanie terapii kolejnej linii lub b) progresji choroby ustalonej na podstawie aktualnej klasyfikacji RECIST (dla zmian w tkankach miękkich) lub PCWG (dla zmian w układzie kostnym); 2) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności:

	<p>a) do stopnia 2-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem (nmCRPC), enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu), talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem (mCRPC), albo</p> <p>b) do stopnia 3-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), darolutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mHSPC, mCRPC po wcześniejszym leczeniu docetakselem), kabazytakselem, olaparybem, dichlorkiem radu-223;</p> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub substancje pomocnicze;</p> <p>4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego lub zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL;</p> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;</p> <p>6) klinicznie istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku;</p> <p>7) rozpoczęcie nowego leczenia z zastosowaniem innego preparatu radioizotopowego, z wyjątkiem zastosowania radioterapii paliatywnej na pojedyncze ogniska przerzutowe (w przypadku leczenia dichlorkiem radu-223);</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.</p>
Dawkowanie leków	<p>Dawkowanie leków</p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii należy utrzymać supresję androgenową z zastosowaniem agonistów lub antagonistów LHRH.</p> <p>1) apalutamid: zalecana dawka wynosi 240 mg (cztery tabletki po 60 mg) i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu.</p> <p>2) darolutamid: zalecana dawka wynosi 600 mg (dwie tabletki po 300 mg) przyjmowane dwa razy na dobę, co stanowi równoważność całkowitej dawki dobowej wynoszącej 1200 mg. Lek należy połykać w całości z pokarmem.</p> <p>U pacjentów z mHSPC leczenie darolutamidem należy rozpocząć w skojarzeniu z docetakselem. Pierwszy z 6 cykli docetakselu należy podać w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia darolutamidem. Leczenie mHSPC należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, nawet jeśli podanie kolejnego kursu docetakselu jest opóźnione lub leczenie docetakselem przedwcześnie zakończone.</p> <p>3) enzalutamid: zalecana dawka wynosi 160 mg (cztery tabletki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu.</p> <p>Leków hormonalnych nowej generacji nie należy stosować równocześnie z docetakselem (za wyjątkiem darolutamidu w mHSPC) ani innymi antyandrogenami lub inhibitorami CYP17.</p> <p>4) olaparyb: zalecana dawka wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu. Lek stosuje się w monoterapii (za wyjątkiem leczenia skojarzonego z analogiem lub antagonistą LHRH).</p> <p>5) talazoparyb: zalecana dawka to 0,5 mg talazoparybu w skojarzeniu ze 160 mg enzalutamidu raz na dobę. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu.</p> <p>6) kabazytaksel: zalecana dawka wynosi 25 mg/m² pc., podawana w 1-godzinnej infuzji dożylniej co 3 tygodnie, w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg, podawanym codziennie podczas leczenia.</p> <p>Czas od zakończenia chemioterapii z udziałem docetakselu powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie.</p> <p>Premedykacja:</p> <p>w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji nadwrażliwości, zalecany schemat premedykacji powinien być wykonany przynajmniej 30 minut przed każdym podaniem leku kabazytaksel poprzez dożylnie podanie następujących produktów leczniczych:</p> <p>a) lek przeciwhistaminowy (5 mg dekschlorfeniraminy lub 25 mg difenhydraminy albo lek o równoważnej sile działania),</p> <p>b) kortykosteroid (8 mg deksametazonu albo lek o równoważnej sile działania) oraz antagonistę receptora H₂ (ranitydyna albo lek o równoważnej sile działania).</p> <p>7) dichlorek radu-223: lek jest podawany we wstrzyknięciach dożylnych w dawce 55 kBq na kg masy ciała, w odstępach 4-tygodniowych łącznie 6 razy.</p> <p>Dawka leku nie może być modyfikowana.</p> <p>W przypadku stosowania wcześniej docetakselu lub kabazytakselu czas od zakończenia chemioterapii powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie, a gdy pacjent wcześniej przyjmował octan abirateronu, należy zapewnić minimum 5 dniowy odstęp do rozpoczęcia leczenia dichlorkiem radu-223.</p> <p>W przypadku wystąpienia zdarzeń losowych albo istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku, jednak nie dłużej niż o 4 tygodnie.</p> <p>Warunkiem podania kolejnej dawki leku w przypadku, o którym mowa powyżej jest:</p> <p>a) w przypadku hematotoksyczności: działanie powinno zmniejszyć się co najmniej do stopnia 2 wg CTC,</p>

	<p>b) w przypadku toksyczności innych niż hematologiczne: działanie powinno zmniejszyć się do stopnia 2 wg CTC w przypadku działań żołądkowo-jelitowych lub stopnia 3 wg CTC w przypadku pozostałych działań,</p> <p>c) w przypadku kompresji rdzenia kręgowego, do której dojdzie w trakcie leczenia, stosowanie leku może być kontynuowane, jeżeli zaopatrzenie pacjenta nie spowoduje opóźnienia podania kolejnej dawki leku o więcej niż 4 tygodnie,</p> <p>d) w przypadku złamania kostnego, do którego dojdzie w trakcie leczenia, podanie kolejnej dawki leku powinno odbyć się w okresie od 2 do 4 tygodni po dokonaniu się złamania.</p> <p>Modyfikacja dawkowania leków</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>
<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia</p>	<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia PSA; 4) oznaczenie stężenia testosteronu; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny (w przypadku leczenia olaparybem, talazoparybem także wyliczenie klirensu kreatyniny); 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 9) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej (w przypadku leczenia dichlorkiem radu-223); 10) scyntygrafia kośćca; 11) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny w zależności od sytuacji klinicznej); 12) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem, enzalutamidem chorych na nmCRPC albo dichlorkiem radu-223); 13) rentgenografia lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem, enzalutamidem chorych na nmCRPC albo dichlorkiem radu-223); 14) pomiar gęstości mineralnej kości (w przypadku leczenia dichlorkiem radu-223 chorych z 4-5 przerzutami do kości); 15) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Badania obrazowe powinny być wykonane w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do programu.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwiać późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST lub PCWG.</p>
<p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p>	<p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem (w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem), kabazytakselem, olaparybem, talazoparybem, dichlorkiem radu-223); 2) oznaczenie stężenia bilirubiny (w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem), kabazytakselem); 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem), kabazytakselem); 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem), kabazytakselem); 5) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej (w przypadku leczenia dichlorkiem radu-223); 6) oznaczenie stężenia kreatyniny (w przypadku leczenia olaparybem i talazoparybem, także wyliczenie klirensu kreatyniny); <p>Badania laboratoryjne wykonuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania krwi regularnie co 2-3 miesiące, również przy braku wskazań klinicznych; • przed podaniem każdej dawki leku w przypadku leczenia kabazytakselem, docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem), dichlorkiem radu-223 oraz jednorazowo w okresie 4-8 tygodni od momentu podania ostatniej dawki dichlorku radu-223; • morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny i wyliczenie klirensu kreatyniny nie rzadziej niż co 1 miesiąc (w przypadku leczenia olaparybem i talazoparybem).
<p>Monitorowanie skuteczności leczenia</p>	<p>Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie stężenia PSA, nie rzadziej niż co 3 miesiące, a w przypadku wskazań klinicznych decyzją lekarza kolejne oznaczenia mogą być wykonywane częściej; 2) badania obrazowe (RTG/TK/MR) w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji, nie rzadziej niż co 6 miesięcy; 3) scyntygrafia nie rzadziej niż co 6 miesięcy; 4) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej.

	<p>Badania oceniające odpowiedź powinny być wykonywane zawsze przy klinicznym podejrzeniu progresji. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <p>a) całkowita odpowiedź (CR), b) częściowa odpowiedź (PR) albo nonCR/nonPD, c) stabilizacja (SD) albo non/CR/nonPD, d) progresja (PD), e) całkowite przeżycie (OS) albo czas wolny od progresji (PFS).</p>
--	--

Źródło: ChPL Talzena, proponowany program lekowy

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>EMA Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2019 r., w ocenianym wskazaniu 9 listopada 2023 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 kwietnia 2024</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Rak piersi</u> Produkt leczniczy Talzena jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami germinacyjnymi w genach BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny (bez obecności receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) miejscowo zaawansowany lub z przerzutami rak piersi. Pacjenci powinni być uprzednio poddani chemioterapii neoadjuwantowej/ adjuwantowej, lub z powodu miejscowo zaawansowanego/przerzutowego raka piersi, opartej na antracyklinach i (lub) taksanach, chyba że nie kwalifikowali się do takiego leczenia. Pacjenci z (HR)-dodatnim (z obecnością receptora hormonalnego) rakiem piersi powinni być uprzednio poddani hormonoterapii, chyba że nie kwalifikowali się do niej.</p> <p><u>Rak gruczołu krokowego</u> Produkt leczniczy Talzena w skojarzeniu z enzalutamidem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC, ang. <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i>), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Talzena

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Talzena nie podlegał ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu. Obecnie produkt leczniczy Talzena jest refundowany w ramach programu lekowego:

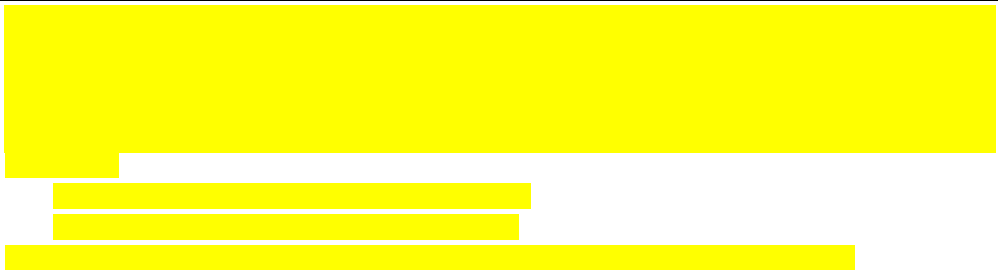
- B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Talzena (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,25 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062348826: Talzena (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,1 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062115466:
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1263.0, Talazoparyb

<p>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</p>	
---	--

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Talzena (talazoparyb) w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”, w ramach którego miałyby być stosowany w skojarzeniu z enzalutamidem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC, ang. metastatic castration-resistant prostate cancer), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana.

Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego leku Talzena (talazoparyb). Zawężenie obejmuje zdefiniowanie oporności na kastrację, a także:

- niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego w mCRPC (z wyjątkiem leczenia analogiem lub antagonistą LHRH);
- niestosowanie wcześniejszego leczenia inhibitorem PARP;
- niestosowanie wcześniejszego leczenia nowym lekiem hormonalnym (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu);
- obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genach HRR (BRCA2, ATM, CDK12, CHECK2, BRCA1, PALB2, RAD51C);

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności (szczegóły w rozdz. 3.1.2 i 5.1.2. niniejszej AWA) oraz kwalifikacja do grupy limitowej nie budzą zastrzeżeń. Według analityków Agencji zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 rak gruczołu krokowego przypisany jest do kodu C61 nowotwór złośliwy gruczołu krokowego.

Rak gruczołu krokowego stanowi 20% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. W 2020 r. standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 38,7/100 000 (1. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 14 244 przypadki), a współczynnik umieralności 10,6/100 000 (5748 zgonów – 2. miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory u mężczyzn). Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50. r.ż. W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Częstość występowania postaci utajonej (wykrywanej autopsyjnie) jest zbliżona na całym świecie.

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.X.G.2>. (dostęp 20.06.2024 r.)

Rokowanie

Przeżycie chorych zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem 1-3 lata.

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.X.G.2>. (dostęp 20.06.2024 r.)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Eksperti kliniczni

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

Dane NFZ

Według danych NFZ w latach 2014-2023 liczebność dorosłych pacjentów leczonych w ramach PL B.56 stopniowo wrosła i wyniosła 5943 pacjentów w 2023 r.

Warto zaznaczyć, że w oparciu o dane NFZ nie można precyzyjnie określić ilu pacjentów będzie spełniało kryteria włączenia do programu lekowego, w tym pacjentów z obecnością patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genach HRR oraz z klinicznymi przeciwwskazania do chemioterapii.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10: C61) oraz leczonych w ramach PL B.56 oraz chemioterapii w okresie 2014 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne numery id)		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: C61 wraz z podkodami		< 18 lat	37	27	20	28	26	27	18	13	8	13
		≥ 18 lat	96541	105042	113934	123652	132627	142778	143792	150449	163258	183460
		Ogółem	96578	105069	113953	123678	132653	142805	143810	150462	163266	183473
Leczonych w ramach PL B.56	Enzalutamidum - p.o. 1 mg	≥ 18 lat	-	-	-	44	552	1257	2339	2976	3721	4293
	Abirateroni acetat - p.o. 1 mg	≥ 18 lat	513	844	1070	1352	1498	1423	1170	1084	990	523
	Radium dichloridum Ra223 - inj. 1 ml	≥ 18 lat	-	-	-	1	130	227	242	238	237	164
	Cabazitaxelum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	≥ 18 lat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	732
	Apalutamidum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	≥ 18 lat	-	-	-	-	-	-	-	-	117	372
	Darolutamidum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	≥ 18 lat	-	-	-	-	-	-	-	-	74	171
	Olaparibum - p.o. 1 mg (100 mg, 150 mg)	≥ 18 lat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	60
	Co najmniej jedną z ww.	≥ 18 lat	513	844	1070	1395	2111	2800	3646	4196	5055	5943
Leczony w ramach chemioterapii*	Ondansetronum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	≥ 18 lat	1435	1676	2088	2494	2635	2825	2247	2495	3091	3496
	Docetaxelum	≥ 18 lat	1482	1739	2193	2560	2725	2905	2440	2809	3300	3184
	Acidum zoledronicum	≥ 18 lat	586	913	1228	1608	1721	1952	2171	2383	2672	2934
	Abirateronum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	≥ 18 lat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1708
	Bicalutamidum	≥ 18 lat	2077	1925	1944	1987	1951	1881	1652	1464	1250	1065
	Pegfilgrastimum	≥ 18 lat	29	13	62	143	148	173	262	523	604	926

Pacjenci (unikalne numery id)		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Acidum zoledronicum - inj. - 1 mg	≥ 18 lat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	398
Darbepoetinum alfa	≥ 18 lat	87	110	134	155	165	180	179	196	260	300
Dexamethasoni phosphas	≥ 18 lat	-	-	-	7	47	133	122	174	185	255
Carboplatinum	≥ 18 lat	66	73	94	126	127	145	167	220	258	247
Ondansetronum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	≥ 18 lat	34	50	51	58	51	71	222	146	107	221
Fluorouracilum	≥ 18 lat	69	71	81	109	124	134	131	122	120	151
Cisplatinum	≥ 18 lat	91	111	136	137	114	145	132	117	126	143
Acidum levofolinicum	≥ 18 lat	22	28	48	55	69	74	77	80	88	129
Filgrastimum	≥ 18 lat	70	82	116	114	109	121	119	100	116	124
Gemcitabinum	≥ 18 lat	84	103	126	121	113	115	115	110	96	116
Oxaliplatinum	≥ 18 lat	27	26	18	40	52	65	67	84	78	95
Etoposidum	≥ 18 lat	39	45	43	63	55	60	59	65	71	77
Capecitabinum	≥ 18 lat	19	14	19	26	25	35	51	47	59	65
Netupitantum, palonosetronum	≥ 18 lat	-	-	-	12	24	46	47	54	54	59
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	≥ 18 lat	27	22	33	56	49	53	58	40	45	54
Paclitaxelum	≥ 18 lat	14	14	17	38	40	31	24	30	50	45
Vinorelbinum	≥ 18 lat	19	35	48	46	60	62	61	56	50	43
Cyclophosphamidum	≥ 18 lat	24	23	26	30	42	46	39	41	42	32
Calcii folinas	≥ 18 lat	36	37	31	42	50	65	46	34	27	25

* Przedstawiono pierwsze 25 substancji czynnych występujących u największej liczby pacjentów w 2023 r.. Należy mieć na uwadze, że przedstawiono substancje czynne u pacjentów, u których jednocześnie sprawozdano kod główny lub współwystępujący C61 wraz z podkodami.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO), <https://www.asco.org/>
- European Association of Urology (EAU), <https://uroweb.org/>
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU), <https://www.pturol.org.pl/>
- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), <https://www.eortc.org/>
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <https://www.sign.ac.uk/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 29-30.10.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych międzynarodowych, europejskich, polskich oraz amerykańskich opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji we wskazaniu mCRPC, to jest do opublikowanych po 9 listopada 2023 r. Odnaleziono 3 dokumenty opisujące leczenie mCRPC: wytyczne europejskie EAU 2024, polskie PTOK/PTU 2024 i amerykańskie NCCN 2024 (wersja 4).

Wybór terapii w mCRPC zależy od poprzednio wybranego leczenia. Według wytycznych NCCN 2024, w przypadku pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni hormonalnie preferowane są: nowe leki hormonalne (abirateron, enzalutamid), kabazytaksel lub docetaksel. Inhibitory PARP mogą być stosowane w skojarzeniu z nowymi lekami hormonalnymi niezależnie od wcześniejszego schematu leczenia, jednak zalecane są w przypadku pacjentów z mutacjami w BRCA (olaparyb i niraparyb) lub HRR (talazoparyb). Podobnie EAU 2024 wskazują na możliwość stosowania m.in. nowych leków hormonalnych, docetakselu i kabazytakselu, wskazując że terapie z użyciem PARPi skojarzonymi z abirateronem lub enzalutamidem powinny być stosowane u pacjentów z mutacjami w HRR. W dokumencie PTOK/PTU 2023 wskazano abirateron oraz enzalutamid jako leczenie pierwszej linii, natomiast docetaksel może być stosowany zarówno przed jak i po nich. Nie odniesiono się do terapii talazoparybem.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2024	<p>Wytyczne leczenia systemowego przerzutowego opornego na kastrację raka prostaty (gruczolakoraka) (ang. metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC)</p> <p><u>Brak wcześniejszego leczenia hormonalnego¹, brak leczenia docetakselem</u></p> <p>Preferowane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • abirateron (kategoria 1); • docetaksel (kategoria 1); • enzalutamid (kategoria 1); <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niraparyb/abirateron dla pacjentów z mutacjami BRCA (kategoria 1); • olaparyb/abirateron dla pacjentów z mutacjami BRCA (kategoria 1);

¹ Leki zaliczane do nowoczesnej terapii hormonalnej to abirateron, enzalutamid, darolutamid, apalutamid. ABI podawany jako składowa terapii neoadiuwantowej lub w skojarzonej lub adiuwantowej terapii depriwacji androgenów z napromienianiem pól zewnętrznych nie jest uważany za wcześniejszą terapię hormonalną.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab w przypadku MSI-high (MSI-H) (high (MSI-H – wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej, ang. high microsatellite instability) / dMMRIII (nieodobór naprawy niedopasowania, ang. mismatch repair deficient); (kategoria 2B) • rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1); • sipuleucel-T (kategoria 1); • talazoparyb/enzalutamid dla pacjentów z mutacjami HRR (kategoria 1); <p>Inne rekomendowane opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inna drugorzędowa terapia hormonalna. <p><u>Progresja po wcześniejszym leczeniu hormonalnym, brak wcześniejszego leczenia docetakselem</u></p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • docetaksel (kategoria 1), • olaparyb w przypadku występowania mutacji <i>BRCA</i> (kategoria 1), • rukaparyb w przypadku występowania mutacji <i>BRCA</i> (kategoria 1), <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kabazytaksel/karboplatyna; • niraparyb/abirateron dla pacjentów z mutacjami <i>BRCA</i> (kategoria 2B); • olaparyb w przypadku pacjentów z mutacjami genów <i>HRR</i>; • pembrolizumab w przypadku MSI-high/dMMR (kategoria 2B) • rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1); • sipuleucel-T; • talazoparyb/enzalutamid dla pacjentów z mutacjami <i>HRR</i> (kategoria 2B); <p>Inne zalecane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inna drugorzędowa terapia hormonalna abirateron, abirateron + deksametazon, enzalutamid. <p><u>Progresja po wcześniejszym leczeniu docetakselem, brak wcześniejszego leczenia hormonalnego</u></p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • abirateron (kategoria 1); • kabazytaksel; • enzalutamid (kategoria 1); <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kabazytaksel/karboplatyna; • mitoksantron w leczeniu paliatywnym u objawowych pacjentów, którzy nie tolerują innych terapii; • niraparyb/abirateron dla pacjentów z mutacjami <i>BRCA</i>; • olaparyb/abirateron dla pacjentów z mutacjami <i>BRCA</i>; • pembrolizumab dla pacjentów MSI-high (MSI-H) / dMMRIII (category 2B) • rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1); • sipuleucel-T; • talazoparyb / enzalutamid dla pacjentów z mutacjami <i>HRR</i>; <p>Inne rekomendowane opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inna drugorzędowa terapia hormonalna. <p><u>Progresja po wcześniejszym leczeniu hormonalnym oraz docetakselem</u></p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kabazytaksel (kategoria 1); • ponowna terapia docetakselem; <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kabazytaksel/karboplatyna; • mitoksantron w leczeniu paliatywnym u objawowych pacjentów, którzy nie tolerują innych terapii; • antygen błonowy swoisty dla prostaty znakowany lutetem-177(Lu-177 – PSMA-617) w przypadku przerzutów PSMA-dodatnich olaparyb w przypadku pacjentów z mutacjami <i>HRR</i> (kategoria 1); • pembrolizumab w przypadku pacjentów z MSI-H wynikającą z zaburzeń w genach odpowiadających za naprawę DNA (dMMR) lub TMB\geq10 mut/Mb; • mitoksantron w terapii paliatywnej u objawowych pacjentów, którzy nie tolerują innych terapii; • rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1); • rukaparyb w przypadku mutacji <i>BRCA</i>;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Inne zalecane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> inna drugorzędowa terapia hormonalna abirateron, abirateron + deksametazon, enzalutamid. <p>Wszystkie rekomendacje mają siłę zaleceń 2A, jeśli nie wskazano inaczej.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p><i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, brak zgody NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p>
EAU 2024	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia mCRPC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wybór leczenia należy oprzeć na stanie sprawności (PS – performance status), objawach, chorobach współistniejących, lokalizacji i rozległości choroby, profilu genomowego, preferencji pacjenta oraz od wcześniejszego leczenia hormonowrażliwego przerzutowego PCA (ang. metastatic hormone sensitive prostate cancer, mHSPC) (kolejność alfabetyczna: abirateron, kabazytaksel, docetaksel, enzalutamid, ¹⁷⁷lutetium-PSMA-617, rad-223, sipuleucel-T) oraz u pacjentów ze zmianami w DNA w zakresie naprawy metodą rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination repair, HRR): olaparyb, olaparyb+abirateron, niraparyb+abirateron, rukaparyb, talazoparyb / enzalutamid (silna rekomendacja); Zaproponuj chemioterapię pacjentom leczonym wcześniej abirateronem lub enzalutamidem (silna rekomendacja); Zaproponuj pacjentom z mCRPC, którzy są kandydatami do leczenia cytotoksycznego i otrzymują chemioterapię po raz pierwszy docetaksel w dawce 75 mg/m² co 3 tygodnie (silna rekomendacja); Pacjentom nieleczonym wcześniej z powodu mCRPC i posiadającym mutację HRR lub BRCA należy zaproponować abirateron w skojarzeniu z olaparybem, jeśli pacjent kwalifikuje się do stosowania obu leków (silna rekomendacja); Pacjentom nieleczonym wcześniej z powodu mCRPC i posiadającym mutację BRCA należy zaproponować abirateron w skojarzeniu z niraparybem, jeśli pacjent kwalifikuje się do stosowania obu leków (silna rekomendacja); Pacjentom, którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu mCRPC i posiadającym mutację HRR, należy zaproponować enzalutamid w skojarzeniu z talazoparybem, jeśli pacjent kwalifikuje się do leczenia obydwoma lekami (silna rekomendacja); Zaoferuj inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (ang. poly(ADP-ribose polymerase inhibitors, PARPi) wcześniej leczonym pacjentom z mCRPC z odpowiednimi mutacjami genów naprawy DNA (silna rekomendacja); Pacjentom z mCRPC i progresją po chemioterapii docetakselem należy zaproponować dalsze opcje leczenia przedłużające życie, które obejmują abirateron, kabazytaksel, enzalutamid, rad-223 i olaparyb w przypadku mutacji HRR (silna rekomendacja); Dalsze decyzje dotyczące leczenia mCRPC należy opierać na stanie sprawności, wcześniejszych terapiach, objawach, chorobach współistniejących, profilu genomowym, stopniu zaawansowania choroby i preferencji pacjenta (silna rekomendacja); Zaproponuj abirateron lub enzalutamid pacjentom wcześniej leczonym jedną lub dwiema liniami chemioterapii (silna rekomendacja); Zaproponuj kabazytaksel pacjentom wcześniej leczonym docetakselem (silna rekomendacja); Należy zaproponować kabazytaksel pacjentom leczonym wcześniej docetakselem, u których wystąpiła progresja w ciągu dwunastu miesięcy leczenia abirateronem lub enzalutamidem (silna rekomendacja); Zaoferuj ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wcześniej leczonym pacjentom z mCRPC z jedną lub większą liczbą zmian przerzutowych, wykazujących wysoką ekspresję PSMA (przekraczającą wychwyty w wątrobie) w diagnostycznym badaniu PET/TK z użyciem radioizotopu PSMA PET/CT (silna rekomendacja). <p><i>Siła każdego zalecenia zależy od równowagi między pożądanymi i niepożądanymi konsekwencjami alternatywnych strategii postępowania, jakością danych naukowych (w tym pewnością szacunków) oraz charakterem i zmiennością wartości i preferencji pacjentów.</i></p>
PTOK/PTU 2024	<p><u>Leczenie pierwszej linii u pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem stercza</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie docetakselem (75 mg/m² co 3 tygodnie lub 50 mg/m² co 2 tygodnie) jest wartościową opcją terapeutyczną u chorych na mCRPC zarówno przed, jak i po stosowaniu nowych leków hormonalnych (ang. new hormonal agents, NHA) (I, A). Nie należy stosować leczenia tradycyjnymi antyandrogenami (słabe, odwracalne blokery AR, np. flutamid, bicalutamid) u chorych na mCRPC w zastępstwie leków o udowodnionej aktywności (I, A). Octan abirateronu i enzalutamid są lekami stosowanymi w pierwszej linii leczenia systemowego u bezobjawowych/skąpoobjawowych chorych na mCRPC w dobrym stanie sprawności (ECOG 0–1) (I, A). W praktyce klinicznej nie zaleca się stosowania NHA u chorych wcześniej eksponowanych na leki z tej grupy (II, B). U chorych na mCRPC kwalifikowanych do leczenia systemowego należy udokumentować kastracyjne stężenie testosteronu i utrzymywać je w trakcie terapii (I, A).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Kabazytaksel nie powinien być stosowany w pierwszej linii chemioterapii u chorych na mCRPC (I, A). • U chorych na mCRPC z grupy wysokiego ryzyka [przerzuty do wątroby lub wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii deprywacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy, ADT), lub obecność co najmniej 4 z czynników (LDH > N, ECOG=2, przerzuty narządowe, hipalbuminemia, podwyższona aktywność alkalicznej fosfatazy, wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 36 mies. od rozpoczęcia ADT)] należy rozważyć zastosowanie docetakselu przed NHA (II, B). <p><i>Poziom powodów:</i></p> <p><i>I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych</i></p> <p><i>III — dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i></p> <p><i>IV — dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów.</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <p><i>A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej</i></p> <p><i>B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej</i></p> <p><i>C — wskazania określone indywidualnie</i></p>

Skróty: ADT – terapia deprywacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy); mCRPC – przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. metastatic castration resistant prostate cancer); mHSPC – przerzutowy hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (ang. metastatic hormone sensitive prostate cancer); MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. high microsatellite instability); dMMR – niedobór naprawy niedopasowania (ang. mismatch repair deficient); LDH – dehydrogenaza mleczanowa (lactose dehydrogenase); NHA – nowe leki hormonalne (ang. new hormonal agents); PARPi – inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (ang. poly(ADP-ribose polymerase inhibitors).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania AWA otrzymano jedną opinię organizacji pacjenckiej „Gladiator”, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W swojej opinii Prezes Stowarzyszenia „Gladiator” wskazuje, iż w ocenie pacjentów obecnie dostępne terapie w leczeniu mCRPC z mutacjami w *BRCA1/2* nie spełniają oczekiwań pacjentów. Pacjenci z mCRPC oczekują terapii, które wydłużą czas wolny od progresji choroby oraz wpłyną pozytywnie na komfort życia.

Tabela 6. Stanowisko organizacji pacjenckiej

Ekspert	Tadeusz Włodarczyk Prezes Głównego Zarządu Stowarzyszenie Mężczyzn z Chorobami Prostaty „Gladiator” im. Profesora Tadeusza Koszarowskiego
<p>Najbardziej dotkliwe objawy u dorosłych pacjentów dorosłych chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami z punktu widzenia chorego</p>	<p>„Wielotysięczna rzesza pacjentów cierpiących z powodu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami i mutacją w genach BRCA 1 i BRCA 2 żyje w ciągłym stresie i nadzieją na wprowadzenie nowych terapii skutecznie pokonujących chorobę.</p> <p>Rak gruczołu krokowego z przerzutami oporny na kastrację najczęściej jest nieuleczalny. Pacjenci przeżywają ogromny stres, ponieważ na tym etapie rozwój choroby przyspiesza i choroba kontrolowana staje się śmiertelna. Na tym etapie choroby pacjenci zostają maksymalnie osłabieni i w tym momencie nerwowo poszukują terapii skutecznej dla spowolnienia postępu choroby i ratowania zdrowia i życia.”</p>
<p>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</p>	<p>„Aktualne dostępne opcje leczenia pacjenci z mutacją w genach BRCA 1 i BRCA 2 oceniają jako bardzo mało wydadne. Przy tak daleko zaawansowanych na świecie pracach nad nowymi terapiami, nasi pacjenci żyją nadzieją na pilne wprowadzenie celowanego leczenia skojarzonego w pierwszej i kolejnych liniach terapii mCRPC z mutacją w genach.”</p>
<p>Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu</p>	<p>„Spotykamy się z wieloma organizacjami z zachodniej Europy i posiadamy merytoryczną wiedzę z pierwszej ręki. W Holandii, Belgii, Niemczech, Anglii, Francji, Finlandii, Czechach czy Estonii wszystkie laboratoria wykonują diagnostykę zmian genetycznych w celu prawidłowej diagnostyki pacjentów mogących skorzystać ze skojarzonego, celowanego leczenia z mutacją w genach BRCA 1 i BRCA 2.</p> <p>W ramach medycyny spersonalizowanej pacjent i lekarz powinni mieć do wyboru dużą liczbę terapii. To lekarz powinien zdecydować jaką terapię dobrać dla szybkiego i skutecznego wyleczenia po uzyskaniu wyniku badań genetycznych.</p> <p>Najlepszym rozwiązaniem powinno być szeroko dostępne, dzięki środkom publicznym wnioskowane wskazanie produktu Talzena do stosowania w skojarzeniu z enzalutamidem w przerzutowym i opornym na kastrację raku gruczołu krokowego.”</p>

Ekspert	<p style="text-align: center;">Tadeusz Włodarczyk Prezes Głównego Zarządu Stowarzyszenie Mężczyzn z Chorobami Prostaty „Gladiator” im. Profesora Tadeusza Koszarowskiego</p>
<p>Aspekty choroby, odnośnie do których pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii</p>	<p>„Szeroka, wielotysięczna rzesza pacjentów zniercierpliwiona jest oczekiwaniem na terapie pozwalające na maksymalne wydłużenie życia wolnego od progresji choroby. My pacjenci cierpiący z powodu tak groźnej choroby od nowej technologii poza skutecznym działaniem na rzecz pokonania choroby, oczekujemy stworzenia warunków do przyzwoitego komfortu życia w chorobie.</p> <p>Najintensywniejszego leczenia pacjenci oczekują na początku choroby, kiedy posiadają jeszcze niezbędne siły.</p> <p>W całej zachodniej Europie prowadzona jest kampania na rzecz przyzwoitego komfortu życia pacjentów w chorobie. Prowadzi się szeroko zakrojone działania na rzecz łagodzenia cierpienia chorobowego, bardzo uciążliwego.</p> <p>Nasi pacjenci po celowanej terapii skojarzonej oczekują poprawy stanu ogólnego zdrowia i samopoczucia, zmniejszenia objawów, a nawet eliminacji bólu oraz innych dolegliwości związanych z rozprzestrzenieniem się choroby. Oczekują także profilu toksyczności leków, który nie pogarsza jakości życia”.</p>
<p>Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii</p>	<p>„Tego samego rodzaju nowotworu gruczołu krokowego nie da się leczyć tą samą terapią lekową. Cały świat wie, że prawie każdy organizm, pacjent inaczej przyjmuje i inaczej reaguje na ten sam lek. Cały świat posiada odpowiednią gamę terapii, wykonując badania genetyczne i stosując zasady medycyny personalizowanej skutecznie leczy wszystkich pacjentów.”</p>
<p>Inne uwagi</p>	<p>„Produkt leczniczy Talzenna wskazany do stosowania w skojarzeniu z enzalutamidem posiada na świecie sprawdzone cechy skutecznej terapii.</p> <p>Wielotysięczna rzesza naszych pacjentów z niecierpliwością oczekuje dostępu do tego leku w ramach środków publicznych”.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 79/2024), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach wykazu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem:
 - goserelinum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe – Rak prostaty, odpłatność: ryczałt);
 - leuprorelinum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe – Rak prostaty, odpłatność: ryczałt);
 - triptorelinum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe – Rak prostaty, odpłatność: ryczałt);
 - flutamid (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe, odpłatność: bezpłatny do limitu);
 - degarelixum (zakres wskazań: Zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego, odpłatność: ryczałt);
 - relugolixum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe – zaawansowana postać hormonozależnego raka gruczołu krokowego u pacjentów dorosłych, odpłatność: bezpłatny do limitu).
- w ramach katalogu B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego zgodnie z programem lekowym B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (odpłatność: bezpłatnie) w leczeniu mCRPC stosowane są:
 - enzalutamid, olaparyb.
- w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (z rozpoznaniem C61 wg ICD-10 [nowotwór złośliwy gruczołu krokowego], odpłatność: bezpłatnie):
 - bicalutamidum, carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, docetaxelum, doxorubicinum, etoposidum, gemcytabinum, ifosfamidum, vincristinum, vinorelbinum; radium (233RA) dichydrochloride, vincristinum, vinorelbinum;
 - octan abirateronu we wskazaniu nowotwór złośliwy gruczołu krokowego w przypadku:
 - leczenia bezobjawowych lub skąpo objawowych dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu deprivacji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie;

- leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii opartej o docetaksel.
- leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT \leq 10 mies.);

Octan abirateronu może być zastosowany u danego pacjenta na podstawie załączników C.87.a. albo C.87.b. tylko w jednym z wymienionych wskazań. Octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Enzalutamid oraz octan abirateronu	<p>„Zgodnie z zapisem ChPL Talzenna, talazoparyb należy stosować w skojarzeniu z enzalutamidem. Oznacza to, że jeśli w ramach Programu lekowego B.56 chory otrzymał uprzednio którykolwiek antyandrogen nowej generacji (NHT), refundacja enzalutamidu jako terapii stosowanej w skojarzeniu z talazoparybem nie byłaby możliwa.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe oraz fakt, że w proponowanym Programie Lekowym B.56 zawarto zapis o niestosowaniu wcześniejszego leczenia systemowego w mCRPC i niestosowaniu wcześniejszego leczenia octanem abirateronu, jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji należy wskazać opcje, jakie można zastosować w 1. linii leczenia mCRPC.</p> <p>Zgodnie z zapisami obowiązującego Programu Lekowego B.56, olaparyb może być zastosowany dopiero w przypadku wystąpienia progresji choroby podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji. Oznacza to, że miejsce olaparybu w schemacie terapeutycznym znajduje się dopiero po terapii enzalutamidem lub octanem abirateronu. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianej interwencji, w 1. linii mCRPC możliwe będzie zastosowanie terapii ENZ, ABI lub TALA+ENZ. Dopiero w sytuacji, gdy nastąpi progresja choroby możliwe będzie zastosowanie olaparybu (pod warunkiem obecności patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub BRCA2). Olaparyb nie stanowi zatem komparatora dla ocenianej interwencji.</p> <p>W związku z tym, że populacja docelowa dla talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem obejmuje chorych, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana, kabazytaksel i docetaksel również nie będą stanowiły komparatora dla ocenianej interwencji.</p> <p>Podsumowując, komparatorami dla talazoparybu stosowanego w skojarzeniu z enzalutamidem w rozważanej populacji docelowej są leki stosowane w 1. linii leczenia mCRPC, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • enzalutamid; • octan abirateronu.” 	Wybór zasadny.

Należy zwrócić także uwagę, iż w czerwcu oraz lipcu bieżącego roku przedmiotem oceny Agencji były produkty lecznicze Akeega (niraparyb + octan abirateronu) we wskazaniu oporny na kastrację przerzutowy rak prostaty (AWA nr OT.423.1.17.2024) oraz Lynparza (olaparyb) we wskazaniu przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego, w którym chemioterapia nie jest wskazana klinicznie (AWA nr OT.423.1.26.2024). W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, produkty lecznicze Akeega oraz Lynparza będą stanowić komparatory dla interwencji ocenianej w populacji pacjentów z obecnymi mutacjami *BRCA*. Z tego względu w niniejszej AWA przedstawiono skrótove zestawienie wyników dot. skuteczności oraz zestawienie ich kosztów.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa, względem technologii alternatywnych, produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb) stosowanego w skojarzeniu z enzalutamidem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genach HRR, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla wnioskowanej technologii

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana; 	Niezgodna z kryteriami włączenia	Brak.
Interwencja*	<ul style="list-style-type: none"> talazoparyb 	Niezgodna z kryteriami włączenia	Brak.
Komparatory*	<ul style="list-style-type: none"> enzalutamid; octan abirateronu. 	Niezgodne z założonymi.	Mimo ustalonych kryteriów, wnioskodawca zmodyfikował strategię wyszukiwania, tak aby nie pominąć badań dla komparatora.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby (ang. radiographic progression free survival, rPFS); przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS); odpowiedź na leczenie; ocena PSA (odpowiedź PSA i progresja PSA); rozpoczęcie kolejnego leczenia przeciwnowotworowego; wystąpienie pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym; jakość życia; profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi.	Brak.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> opracowania wtórne; badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa); badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji); badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie; publikacje pełnotekstowe <ul style="list-style-type: none"> włączano również materiały konferencyjne, gdy zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań randomizowanych włączonych do przeglądu. 	Niezgodny z założonymi.	Brak.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w językach: polskim i angielskim. 	Niezgodne z założonymi.	Brak.

* wnioskodawca przeprowadził także dodatkowy przegląd dla technologii opcjonalnych, w którym w ramach interwencji uwzględniono octan abirateronu, natomiast jako komparator przyjęto enzalutamid.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące bazy informacji medycznych: Medline, Embase, The Cochrane Library, a także rejestry badań klinicznych. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 17 kwietnia 2024 r.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa talazoparybu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone nieprawidłowo w zakresie uwzględnionych kryteriów włączenia do przeglądu. W ramach AKL w kryteriach włączenia do przeglądu dla komparatorów uwzględniono jedynie abirateron (jako interwencję) oraz enzalutamid (jako komparator). Tym samym włączanie badań, w których pacjenci nie stosowali enzalutamidu (m.in. badanie PROpel) nie było możliwe. Taka konstrukcja przeglądu uniemożliwiła także włączenie badania MAGNITUDE, w którym pacjenci z mCRPC o znanym statusie HRR zostali przydzieleni do interwencji niraparyb + abirateron vs placebo + abirateron.

W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, iż „Należy mieć na uwadze, że mimo iż określone w aktualizacji kryteria włączenia do przeglądu dla komparatora uwzględniały octan abirateronu (jako interwencję) oraz enzalutamid (jako komparator), to strategia została opracowana w taki sposób aby odnaleźć wszystkie badania dla octanu abirateronu”.

W wyniku przeprowadzonego przez analityków Agencji wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono dodatkowych publikacji, które mogłyby być włączone do przeglądu systematycznego. W zakresie wykorzystanych baz bibliograficznych, doboru haseł i czułości przegląd wnioskodawcy nie budzi zastrzeżeń.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania pierwotne:

- w ramach porównania bezpośredniego TALA+ENZ vs PLC+ENZ

TALAPRO-2 – badanie RCT III fazy (NCT03395197), w którym przeprowadzono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TALA+ENZ (talazoparyb + enzalutamid) względem enzalutamidu w monoterapii (PLC+ENZ) u dorosłych chorych na mCRPC z obecnością mutacji w genach HRR lub bez. Do przeglądu włączono jedynie wyniki dla subpopulacji chorych z obecnością mutacji w genach *HRR* (zawężenie zgodne z proponowanym programem lekowym).

- Badania wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego TALA+ENZ vs ABI+PLC

PROpel – badanie RCT III fazy (NCT03732820), w którym porównano efektywność kliniczną olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w bezpośrednim porównaniu do abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC);

MAGNITUDE – badanie RCT III fazy (NCT03748641), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo niraparybu stosowanego w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizolonem w porównaniu do octanu abirateronu w skojarzeniu z placebo u dorosłych pacjentów z mCRPC, którzy nie stosowali wcześniejszego leczenia z wyjątkiem terapii octanem abirateronu (nie dłużej niż 4 mies.) oraz deprywacji androgenowej.

Dodatkowo do AKL wnioskodawcy włączono 3 opracowania wtórne:

- Bowling 2023 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniano ryzyko wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych (anemia, neutropenia i trombocytopenia) związanych ze stosowaniem PARPi w mCRPC.
- Maiorano 2023 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniano ryzyko wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych (anemia, neutropenia i trombocytopenia) związanych ze stosowaniem PARPi w mCRPC.
- Messina 2023 – przegląd systematyczny z ilościową metaanalizą dowodów z badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania PARPi + ARSI w I linii leczenia mCRPC.

W ramach przeszukiwań własnych nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>TALAPRO-2 Agarwal 2023 NCT03395197 <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p>Międzynarodowe (w tym Europa), wieloośrodkowe (223), randomizowane badanie III fazy</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba ramion: 2, - randomizacja w stosunku 1:1 do grup TALA+ENZ+P, PLC+ENZ+P - zaślepione (TALA oraz PLC), podawanie ENZ nie było zaślepione, - typu hipotezy: superiority, - okres obserwacji: nie wskazano, <p>Mediana czasu obserwacji obserwacji dla pierwszorzedowego punktu końcowego rPFS:</p> <p>17,5 miesiąca w grupie TALA+ENZ 16,8 miesiąca w grupie PBO+ENZ;</p> <p>follow-up w ramach analizie bezpieczeństwa do 28 dni po zakończeniu leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> - interwencje: <ul style="list-style-type: none"> • TALA (0,5 mg/d, 0,35 mg/d w przypadku choroby nerek) • ENZ (160 mg/d) • PLC • Prednizon >10 mg/d 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli mężczyźni w wieku ≥ 18 lat (≥ 20 lat w Japonii); • mCRPC bezobjawowy lub z łagodnymi objawami, potwierdzony histologicznie lub cytologicznie, bez cech drobnokomórkowych lub sygnetowych; • test na obecność mutacji w genie <i>HRR</i>; • kastracja chirurgiczna lub medyczna, z poziomem testosteronu w surowicy ≤ 50 ng/dl ($\leq 1,73$ nmol/l) w badaniu przesiewowym. Trwająca terapia ADT (agonistą lub antagonistą hormonu uwalniającego gonadotropinę) u chorych, którzy nie przeszli obustronnej orchidektomii, należy rozpocząć co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją (etap 2) i kontynuować przez cały okres badania; • ECOG 0-1; • choroba przerzutowa w kościach udokumentowana na skanie kości lub w tkankach miękkich udokumentowana na TK/MRI; • choroba postępująca w momencie włączenia do badania, pomimo kastracji medycznej lub chirurgicznej, spełniająca ≥ 1 z następujących 3 kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ progresja PSA; ○ progresja choroby w tkankach miękkich zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; ○ progresja choroby w kościach zgodnie z kryteriami PCWG3 z ≥ 2 nowymi przerzutami do kości; • zadowalająca czynność szpiku kostnego (hemoglobina ≥ 9 g/dl); • brak wcześniejszego przedłużającego życie leczenia systemowego choroby odpornej na kastrację; • wcześniejsze stosowanie docetakselu i octanu abirateronu lub orteronelu w leczeniu choroby wrażliwej na kastrację było dozwolone. <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek wcześniejsze systemowe leczenie przeciwnowotworowe rozpoczęte w CRPC bez przerzutów lub mCRPC; • powiększenie się węzła chłonnoego poniżej rozwidlenia aorty jako jedyne potwierdzenie choroby przerzutowej; • wcześniejsze leczenie enzalutamidem, apalutamidem, darolutamidem, inhibitorem PARP, 	<p><u>Pierwszorzedowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas wolny od progresji radiologicznej lub zgonu (rPFS) oceniany w ramach niezależnej oceny centralnej, <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS), • czas wolny od progresji radiologicznej lub zgonu (rPFS) oceniany przez badacza, • odsetek obiektywnych odpowiedzi, • odsetek pacjentów z odpowiedzią PSA (antygen specyficzny dla prostaty) wynoszącą 50% lub więcej, • czas do progresji PSA, • czas do zastosowania cytotoksycznej chemioterapii, • czas do pierwszych objawów kostnych, • czas do terapii p. bólowej.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>cyklofosfamidem lub mitoksantronem;</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie chemioterapią opartą na związkach platyny w czasie 6 miesięcy (od ostatniej dawki) przed randomizacją lub progresja choroby w wywiadzie podczas leczenia opartego na związkach platyny w czasie 6 miesięcy (od ostatniej dawki); chemioterapia cytotoksyczna, która nie została przerwana w czasie 28 dni przed randomizacją i obejmuje m.in.: <ul style="list-style-type: none"> docetaksel; terapię biologiczną, w tym sipuleucel-T, lub terapię radionuklidami w przypadku wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego; leczenie octanem abirateronu w raku HSPC, które nie zostało przerwane przed randomizacją; terapia hormonalna (np. bikalutamid, nilutamid, flutamid, estrogeny), która nie została przerwana przed randomizacją; leczenie prednizonem w dawce >10 mg/dobę (lub równoważnej); leczenie jakąkolwiek terapią eksperymentalną w czasie 4 tygodni przed randomizacją; wcześniejsze leczenie opioidami z powodu bólu związanego z pierwotnym rakiem prostaty lub przerzutami w ciągu 28 dni przed randomizacją; potwierdzona obecność lub podejrzenie występowania przerzutów do mózgu lub aktywna choroba opon mózgowo-rdzeniowych; <p><u>Liczba pacjentów:</u> pacjenci z HRRm: Grupa TALA+ENZ: 111, Grupa ENZ+PLC: 115</p>	
<p>PROpel Clarke 2022 NCT03732820 <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca</p>	<p>Międzynarodowe (w tym Europa), wieloośrodkowe (132), randomizowane badanie III fazy</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba ramion: 2, randomizacja w stosunku 1:1 do grup OLA+ABI+P, PLC+ABI+P, podwójnie zaślepienie, typu hipotezy: superiority, okres obserwacji: bd interwencje: <ul style="list-style-type: none"> OLA (300 mg/d) ABI (1000 mg/d) PLC Prednizon (5 mg/d) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat (lub ≥ 19 lat w przypadku Korei Południowej). W przypadku chorych włączonych do badania w Japonii, którzy mają <20 lat należy uzyskać pisemną świadomą zgodę od chorego i jego prawnego opiekuna; rozpoznanie gruczolakoraka prostaty, potwierdzone histologicznie lub cytologicznie z co najmniej jedną udokumentowaną zmianą przerzutową w badaniu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego; brak wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego (z wyjątkiem ADT i leków antyandrogenowych pierwszej generacji z zastosowanym 4-tygodniowym okresem wymywania dawki); wynik ECOG 0-1 bez pogorszenia w czasie ostatnich 2 tyg.; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas wolny od progresji radiologicznej lub zgonu (ibPFS), <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS). <p>Badanie zostało uwzględnione w AKL wnioskodawcy wyłącznie w ramach analizy MAIC (matching-adjusted indirect comparison).</p> 

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • oczekiwana długość życia chorego wynosząca co najmniej 6 miesięcy, wg oceny badacza; • prawidłowa czynność narządów i szpiku kostnego mierzona w czasie 28 dni przed podaniem leku, określona poniżej: <ul style="list-style-type: none"> ○ hemoglobina $\geq 10,0$ g/dl bez transfuzji krwi w czasie ostatnich 28 dni; ○ bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$; ○ liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$; ○ bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN. Chorzy z rozpoznaną chorobą Gilberta, u których stężenie bilirubiny w surowicy wynosi $\leq 3 \times$ GGN mogli zostać włączeni do badania; ○ potas w surowicy $\geq 3,5$ mmol/l; ○ albumina w surowicy $\geq 3,0$ g/dl; ○ aminotransferaza asparaginianowa/alaninowa $\leq 2,5 \times$ GGN, chyba że występują przerzuty do wątroby, w którym to przypadku ww. wartości mogą wynosić $\leq 5 \times$ GGN; ○ klirens kreatyniny ≥ 51 ml/min, obliczony przy użyciu równania Cockcrofta-Gaulta dla mężczyzn lub na podstawie 24-godzinnego badania moczu; • kandydat do terapii octanem abirateronu powinien posiadać udokumentowane dowody progresji choroby tj. chory powinien spełniać jedno lub więcej z poniższych trzech kryteriów, które wystąpiły, gdy był poddawany terapii deprivacji androgenów: <ul style="list-style-type: none"> ○ progresja PSA zdefiniowana przez co najmniej dwa wzrosty poziomu PSA w odstępie ≥ 1 tygodnia pomiędzy każdym oznaczeniem. Wartość PSA podczas wizyty przesiewowej powinna wynosić ≥ 1 μg/l (1 ng/ml) (zgodnie z kryteriami PCWG-3); ○ progresja choroby tkanek miękkich zdefiniowana przez kryteria RECIST 1.1; ○ progresja w kościach zdefiniowana przez pojawienie się 2 lub więcej nowych zmian w skanie kości (zgodnie z kryteriami PCWG-3); • mężczyźni muszą używać prezerwatywy podczas leczenia i przez 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki ABI+OLA podczas stosunku płciowego z kobietą w ciąży lub kobietą w wieku rozrodczym. Partnerki chorych powinny również stosować wysoce skuteczną formę antykoncepcji, jeśli są w 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>wieku rozrodczym. Mężczyźni nie powinni oddawać nasienia przez cały okres przyjmowania OLA i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki OLA;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • współistniejący nowotwór złośliwy, który uległ progresji lub wymagał aktywnego leczenia w czasie ostatnich 5 lat. Wyjątki obejmują raka podstawnokomórkowego skóry i raka kolczystokomórkowego skóry, które zostały poddane potencjalnie leczniczej terapii; • rozpoznane zespołu mieloblastycznego/ostrej białaczki szpikowej lub objawy sugerujące takie rozpoznane; • klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa potwierdzona zawałem mięśnia sercowego lub zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi tętnic (np. udar) w czasie ostatnich 6 miesięcy, ciężka lub niestabilna dławica piersiowa, migotanie przedsionków lub inne zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia lub niewydolność serca klasy II-IV według New York Heart Association lub pomiar frakcji wyrzutowej serca <50% podczas badania przesiewowego, zgodnie z oceną echokardiograficzną lub skanowaniem wielorzędowym; • planowana operacja kardiochirurgiczna lub zabieg przezskórnej interwencji wieńcowej; • wcześniejszy zabieg rewaskularyzacji (istotne zwężenie tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych); • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 95 mmHg). Chorzy z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie są dopuszczeni pod warunkiem, że ciśnienie tętnicze jest kontrolowane za pomocą leczenia przeciwnadciśnieniowego. • niekontrolowane zaburzenia czynności przysadki lub nadnerczy w wywiadzie; • aktywne zakażenie lub inny stan chorobowy, który może powodować przeciwwskazania do stosowania prednizonu/prednizolonu. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 796 Grupa OLA+ABI+P: 399 Grupa PLC+ABI+P: 397</p>	
<p>MAGNITUDE Chi 2023 NCT03748641</p>	<p>Międzynarodowe (w tym Polska), wieloośrodkowe (318), randomizowane badanie III fazy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 lat; • ECOG 0-1; • mCRPC; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas wolny od progresji radiologicznej lub zgonu (ibPFS), <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development, LLC</p>	<p>Poniżej opisano część badania dotyczącą pacjentów z mutacjami HRR</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba ramion: 2, - randomizacja w stosunku 1:1 do grup NIR+ABI+P, PLC+ABI+P, - stratyfikacja na podstawie stosowania wcześniejszego leczenia taksanami, - podwójnie zaślepienie, - typu hipotezy: superiority, - okres obserwacji: bd - interwencje: <ul style="list-style-type: none"> • NIR (200 mg/d) • ABI (1000 mg/d) • PLC • Prednizon (5 mg/d) 	<ul style="list-style-type: none"> • Kohorta 1: potwierdzona mutacja HRR, • wynik ≤ 3 w pytaniu nr 3 BPI-SF, • kastracyjny poziom testosteronu ≤ 50 ng/dL po podaniu analogu hormonu uwalniającego gonadotropinę lub obustronna orchiektomia, • choroba przerzutowa udokumentowana dodatkim skanem kości lub zmianami przerzutowymi, • brak wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej, leczenia inhibitorem PARP (za wyjątkiem leczenia octanem abirateronu do 4 miesięcy przed rozpoczęciem badania). <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie PARPi, • terapia systemowa (nowe terapie ukierunkowane na AR drugiej generacji, taka jak enzalutamid, apalutamid lub darolutamid; chemioterapia oparta na taksanach lub terapia dłuższa niż 4 miesiące octanem abirateronu z prednizonem) w leczeniu raka prostaty opornego na kastrację z przerzutami (mCRPC); • objawowe przerzuty do mózgu, • historia choroby lub obecne rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego/AML, • Inne wcześniejsze nowotwory złośliwe (wyjątki: odpowiednio leczony rak podstawnocomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, powierzchniowy rak pęcherza moczowego lub jakiegokolwiek inny nowotwór in situ obecnie w całkowitej remisji) ≤ 2 lata przed randomizacją lub nowotwór złośliwy, który obecnie wymaga aktywnej terapii ogólnoustrojowej. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Kohorta 1: 423 Grupa NIR+ABI+P: 212 Grupa PLC+ABI+P: 211</p>	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS). <p>Badanie zostało uwzględnione w AKL wnioskodawcy wyłącznie w ramach analizy MAIC.</p>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 13.6 AKL wnioskodawcy. Należy mieć jednak na uwadze, iż badanie MAGNITUDE zostało jedynie skrótowo przedstawione w rozdz. 13.3.2. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 5.1 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy badania randomizowane oceniono z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane – RoB2 (patrz rozdz. 5.5. AKL wnioskodawcy).

Tabela 10. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook (Risk of Bias 2)

Badanie	Proces Randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowego	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogólne ryzyko błędu
TALAPRO-2	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
PROpel	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
MAGNITUDE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Wnioskodawca w ramach AKL ocenił ryzyko popełnienia błędu w badaniach TALAPRO-2, PROpel oraz MAGNITUDE jako niskie we wszystkich domenach. Zdaniem Analityków Agencji ocena wnioskodawcy jest prawidłowa.

W AKL wnioskodawcy jakość przeglądów systematycznych oceniono na podstawie skali AMSTAR 2. Przeglądy Maiorano 2023 i Messina 2023 uzyskały ocenę bardzo niską, natomiast jakość przeglądu Bowling 2023 określono jako niską.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „nie odnaleziono badań obserwacyjnych dla talazoparybu stosowanego w skojarzeniu z enzalutamidem w populacji docelowej, przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Należy przy tym pokreślić, iż talazoparyb jest terapią, która uzyskała pozwolenie na rozszerzenie wskazania o chorych z mCRPC stosunkowo niedawno, tj. w styczniu 2024 roku”;
- „nie odnaleziono badań klinicznych porównujących bezpośrednio interwencję badaną z octanem abirateronu w populacji docelowej – przedstawiono wyniki analizy MAIC”;
- „w badaniach nie przedstawiono wyników wyrażonych jako time-to-event w odniesieniu do bezpieczeństwa, których analizowanie w ramach porównania pośredniego wydaje się być najbardziej odpowiednie w przypadku badań onkologicznych o różnych okresach obserwacji. Odstąpiono od porównywania zmiennych dychotomicznych, tj. częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze względu na wspomniane wyżej rozbieżności w okresie obserwacji między badaniami. Należy jednak podkreślić, że w APD Talzena zaprezentowano zestawienie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dla każdego z komparatorów”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie przedstawiono mediany czasu obserwacji dla następujących punktów końcowych: [redacted], odpowiedź na leczenie, rozpoczęcie kolejnego leczenia przeciwnowotworowego, jakość życia, czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym, w związku z czym wiarygodna ocena ww. punktów końcowych jest ograniczona.

Niepewność budzi wynik dla rPFS2 wskazany w publikacji Fizazi 2023. Zgodnie z przyjętą definicją rPFS2 to czas od randomizacji do daty udokumentowanej progresji podczas pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu z dowolnej przyczyny. Należy zwrócić uwagę, iż mediany rPFS nie osiągnięto dla wskazanej daty odcięcia danych (dla której analizowano także rPFS2), natomiast dla rPFS2 mediana została osiągnięta. W publikacji nie wskazano sposobu oszacowania mediany dla rPFS2. Można przypuszczać, iż medianę oszacowano w odniesieniu subpopulacji pacjentów, u których wystąpił rPFS dla daty odcięcia 3.10.2022 r.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „w celu wykonania porównania z octanem abirateronu w raporcie przedstawiono wyniki porównania pośredniego, które wykonano techniką MAIC, czyli porównania bez uwzględnienia wspólnej referencji. Technika MAIC posiada pewne ograniczenia: bazuje ona na dostosowaniu wyników badań o zidentyfikowane różnice, istnieje jednak ryzyko niezidentyfikowania, a tym samym nieuwzględnienia wszystkich czynników zakłócających wyniki (lub brak możliwości uwzględnienia znanych czynników), co może wiązać się z wystąpieniem błędu systematycznego. Biorąc pod uwagę, że nie jest możliwe wykonanie porównania pośredniego poprzez wspólną referencję (ENZ) w populacji docelowej, wykorzystanie metody MAIC jest uzasadnione – analiza MAIC umożliwiła zniesienie heterogeniczności badań, a w konsekwencji zmniejszenie błędu systematycznego i korzystny wpływ na poprawę wiarygodności porównania interwencji i komparatora. Należy podkreślić, że analiza MAIC została wykonana zgodnie z techniczną dokumentacją NICE 2013 dotyczącą metod porównań pośrednich z dopasowaniem populacji”;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie odnaleziono dodatkowych ograniczeń poza tymi wskazanymi przez wnioskodawcę.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie TALA + ENZ + prednizol/prednizolon vs PLC + ABI + prednizol/prednizolon



Tabela 11. [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]



Rysunek 1.



Rysunek 2.

Porównanie TALA + ENZ + prednizol/prednizolon vs PLC + ENZ + prednizol/prednizolon

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki wyłącznie dla kohorty 2 z badania TALAPRO-2 (tj. wyłącznie dla pacjentów z mCRPC z obecnością HRRm)

rPFS

W badaniu TALAPRO-2 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena rPFS wg BICR, w ramach którego testowano hipotezę superiority. Ocena rPFS wg oceny badacza (ang. investigator assessment, IA) stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.

Dla pozostałych punktów końcowych dotyczących PFS, analizę przeprowadzono dla daty odcięcia 3.10.2022 r. Mediana okresu obserwacji wynosiła 17,5 miesiąca w grupie TALA+ENZ i 16,8 miesiąca w grupie PLC+ENZ.

W badaniu obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu o 55,3% [HR=0,45 (95% CI: 0,33; 0,61)] oraz istotną klinicznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia rPFS wg BICR w grupie TALA+ENZ w porównaniu z grupą PLC+ENZ w populacji chorych z HRRm.

Ponadto w badaniu obserwowano także istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia rPFS wg IA, a także czasu do wystąpienia udokumentowanej progresji lub zgonu z dowolnej przyczyny po kolejnej zastosowanej terapii przeciwnowotworowej (rPFS2) w grupie TALA+ENZ w porównaniu z grupą PLC+ENZ w populacji chorych z HRRm.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Ocena skuteczności TALA+ENZ vs PLC+ENZ – przeżycie wolne od progresji choroby (rPFS)

Punkt końcowy	TALA+ENZ		PLC+ENZ		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
rPFS wg BICR DCO 3.10.2022 r.	n/o (21,9; n/o)	200	13,8 (11,0; 16,7)	199	0,45 (0,33; 0,61)	TAK p<0,0001
rPFS wg IA DCO 3.10.2022 r.	n/o (30,3; n/o)	200	16,9 (13,9; 21,3)	199	0,48 (0,33; 0,67)	TAK p<0,0001
rPFS2* wg IA DCO 3.10.2022 r.	36,4 (36,4; n/o)	200	28,1 (24,5; n/o)	199	0,57 (0,39; 0,85)	TAK p=0,004

* w publikacji nie wskazano sposobu oszacowania mediany dla PFS2, na podstawie przyjętej definicji dla punktu końcowego (czas od randomizacji do daty udokumentowanej progresji podczas pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu z dowolnej przyczyny) można przypuszczać, iż medianę oszacowano w odniesieniu do subpopulacji pacjentów, u których wystąpił rPFS dla daty odcięcia 3.10.2022 r.

n/o – nie osiągnięto



OS

W ramach analizy dla daty odcięcia 3.10.2022 r. mediana okresu obserwacji wynosiła [redacted] miesiąca w grupie TALA+ENZ i [redacted] miesiąca w grupie PLC+ENZ. Wyniki wskazują brak istotnych statystycznie różnic między TALA+ENZ a PLC+ENZ.

[redacted] W ramach oceny dla DCO 3.10.2022 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencjami.

Tabela 13. Ocena skuteczności TALA+ENZ vs PLC+ENZ – przeżycie całkowite

Punkt końcowy	TALA+ENZ		PLC+ENZ		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
OS DCO 3.10.2022 r	n/o (36,4; n/o)	200	33,7 (27,6; n/o)	199	0,69 (0,46; 1,03)	NIE p=0,07
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Pozostałe punkty końcowe w zakresie skuteczności

W ramach oceny odpowiedzi na leczenie zaobserwowano istotną statystycznie przewagę TALA+ENZ nad PLC+ENZ w przypadku wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (ORR) [OR=3,06 (95% CI: 1,53; 6,14)] oraz częstości występowania odpowiedzi PSA (redukcja PSA o $\geq 50\%$) [OR=3,75 (95% CI: 2,28; 6,17)]. W przypadku pozostałych parametrów odpowiedzi na leczenie: odpowiedzi całkowitej (ang. complete response, CR), odpowiedzi częściowej (ang. partial response, PR), stabilizacji choroby (ang. stable disease, SD), progresji choroby (ang. progressive disease, PD), nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami.

Tabela 14. Ocena skuteczności TALA+ENZ vs PLC+ENZ – odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy		TALA+ENZ		PLC+ENZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź na leczenie wg BICR	ORR	49 (67,1)	73	26 (40,0)	65	3,06 (1,53; 6,14)	0,27 (0,11; 0,43)	4 (3; 10)	TAK p=0,002
	CR	28* (38,4)		12* (18,5)		2,75 (1,25; 6,02)	0,20 (0,05; 0,35)	5 (3; 20)	Nie testowano
	PR	21* (28,8)		14* (21,5)		1,47 (0,68; 3,21)	0,07 (-0,07; 0,22)	n/d	Nie testowano
	SD	19 (26,0)		21 (32,3)		0,74 (0,35; 1,54)	-0,06 (-0,21; 0,09)	n/d	Nie testowano
	PD	4 (5,5)		13 (20,0)		0,23 (0,07; 0,75)	-0,15 (-0,26; -0,03)	7 (4; 34)	Nie testowano
Częstość występowania odpowiedzi PSA – redukcja PSA o $\geq 50\%$		171 (86,4)	198	125 (62,8)	199	3,75 (2,28; 6,17)	0,24 (0,15; 0,32)	5 (4; 7)	TAK p<0,0001

*obliczono w oparciu o odsetki wskazane przez autorów

Istotną statystycznie przewagę TALA+ENZ nad PLC+ENZ zaobserwowano również w przypadku czasu do progresji PSA (ang. time to progression, TTP PSA), czasu do rozpoczęcia chemioterapii (ang. time to initiation

of cytotoxic chemotherapy, TICT) oraz czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. time to initiation of antineoplastic therapy, TIAT).

Tabela 15. Ocena skuteczności TALA+ENZ vs PLC+ENZ – pozostałe punkty końcowe

Punkt końcowy	TALA+ENZ		PLC+ENZ		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	20,3 (12,2; n/o)	49	14,8 (6,6; 25,8)	26	Nie wskazano	Nie wskazano
Czas do progresji PSA TTP PSA	28,6 (26,7; n/o)	200	11,1 (9,3; 13,9)	199	0,41 (0,30; 0,57)	TAK p<0,0001
Czas do rozpoczęcia chemioterapii TICT	n/o (n/o; n/o)	200	n/o (22,7; n/o)	199	0,46 (0,31; 0,70)	TAK p=0,0001
Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej TIAT	n/o (n/o; n/o)	200	18,8 (15,4; n/o)	199	0,40 ()	TAK p<0,0001
Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym TFSSE	n/o (33,9; n/o)	200	n/o (32,9; n/o)	199	0,69 ()	NIE p=0,09

[§]dane od wnioskodawcy

Jakość życia

Jakość życia oceniano w oparciu o następujące kwestionariusze:

- natężenie bólu wg BPI-SF;
- EORTC QLQ-C30;
- EORTC QLQ-PR25.

„Klinicznie znaczące pogorszenie wyników (dla kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-PR25) zdefiniowano jako średnią różnicę w wynikach wynoszącą ≥ 10 punktów w porównaniu z grupą otrzymującą PLC+ENZ.

Czas istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników (dla kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-PR25) zdefiniowano jako czas od randomizacji do pogorszenia wyniku o ≥ 10 punktów, bez późniejszego pogorszenia o < 10 w stosunku do wartości początkowej.

Klinicznie znaczące pogorszenie wyników (dla kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-PR25) zdefiniowano jako średnią różnicę w wynikach wynoszącą ≥ 10 punktów w porównaniu z grupą otrzymującą PLC+ENZ.

Czas istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników (dla kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-PR25) zdefiniowano jako czas od randomizacji do pogorszenia wyniku o ≥ 10 punktów, bez późniejszego pogorszenia o < 10 w stosunku do wartości początkowej” (AKL wnioskodawcy rozdz. 6.7.).

Wyniki zgłaszane przez pacjentów (PRO)

Natężenie bólu wg BPI-SF

Szacowana różnica średniej zmiany wartości względem wartości początkowej natężenia bólu wg skali BPI-SF wskazuje na przewagę TALA+ENZ z istotną statystycznie, większą średnią redukcją wyniku, w porównaniu z grupą PLC+ENZ we wszystkich ocenianych domenach. Nie wskazano, czy zmiana jest istotna klinicznie.

EORTC QLQ-C30

W ramach ogólnej oceny jakości życia różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Istotną statystycznie różnicę na korzyść TALA+ENZ względem PLC+ENZ odnotowano w przypadku skal funkcjonalnych dotyczących funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i poznawczego oraz **()**, wartość szacowanej różnicy średniej zmiany wartości względem wartości początkowej (EMSD) wskazuje na przewagę TALA+ENZ nad PLC+ENZ. Należy mieć jednak na uwadze, iż różnice te nie były istotne klinicznie.

Dla pozostałych skal ocenianych w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy.

EORTC QLQ-PR25

Różnica między grupami dla żadnej ze skal dotyczących funkcjonowania i objawów nie była istotna klinicznie.

Tabela 16. Ocena jakości życia TALA+ENZ vs PLC+ENZ – wyniki zgłaszane przez pacjentów

Kwestionariusz	Domena	TALA+ENZ		PLC+ENZ		EMSD (95% CI)	IS
		Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
Natężenie bólu wg BPI-SF (EMSD <0 oznacza poprawę)	Najgorsze natężenie bólu					-0,6 (-0,9; -0,3)	TAK
	Wskaźnik uciążliwości dolegliwości bólowych					-0,6 (-0,9; -0,3)	TAK
	Ogólna aktywność					-0,6 (-1; -0,3)	TAK
	Nastroj					-0,6 (-0,9; -0,2)	TAK
	Zdolność chodzenia	b/d	197	b/d	197	-0,7 (-1; -0,4)	TAK
	Spacer w normalnym tempie					-0,6 (-1; -0,3)	TAK
	Relacje					-0,4 (-0,7; -0,1)	TAK
	Sen					-0,6 (-0,9; -0,3)	TAK
	Odczucie radości z życia					-0,5 (-0,9; -0,2)	TAK
EORTC QLQ-C30 EMSD >0 dla aktywności lub funkcjonowania oznacza poprawę; EMSD <0 dla objawów oznacza poprawę	Ogólna ocena jakości życia	-3,6 (-5,9; -1,4)		-4,9 (-7,3; -2,6)		1,3 (-2,0; 4,5)	NIE p=0,447
	Funkcjonowanie fizyczne	-3,5 (-5,5; -1,5)		-7,3 (-9,4; -5,2)		3,8 (0,9; 6,7)	TAK p=0,010
	Funkcjonowanie dotyczące roli	-4,5 (-7,1; -1,9)		-6,6 (-9,3; -3,9)		2,1 (-1,7; 5,8)	NIE p=0,276
	Funkcjonowanie emocjonalne	-0,3 (-2,4; 1,8)		-3,5 (-5,7; -1,3)		3,2 (0,2; 6,2)	TAK p=0,038
	Funkcjonowanie poznawcze	-5,6 (-7,9; -3,4)		-9,1 (-11,5; -6,8)		3,5 (0,3; 6,7)	TAK p=0,034
	Funkcjonowanie społeczne	-5,6 (-7,9; -3,4)		-6,2 (-8,6; -3,8)		0,6 (-2,7; 3,9)	NIE p=0,730
			197		197		

Kwestionariusz	Domena	TALA+ENZ		PLC+ENZ		EMSD (95% CI)	IS
		Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
EORTC QLQ-PR25 (EMSD >0 dla aktywności lub funkcjonowania oznacza poprawę; EMSD <0 dla objawów oznacza poprawę)							

Czas do istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników zgłaszanych przez chorych

Natężenie bólu wg BPI-SF

Mediana czasu do istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników (TTDD) nie została osiągnięta w żadnej z grup. Stwierdzono istotną statystycznie przewagę TALA+ENZ nad PLC+ENZ w domenach dotyczących ogólnej aktywności i zdolności chodzenia.

EORTC QLQ-C30

U chorych leczonych TALA+ENZ mediana czasu do istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników (TTDD) globalnej oceny jakości życia była dłuższa w porównaniu do grupy PLC+ENZ (27,1 mies. vs 19,3 mies.). Różnica między grupami była istotna statystycznie – zaobserwowano redukcję ryzyka o 31% [HR=0,69 (95% CI: 0,49; 0,97)].

EORTC QLQ-PR25

U chorych leczonych TALA+ENZ mediana czasu do istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników (TTDD) dotyczących objawów ze strony układu moczowego nie została osiągnięta, natomiast w grupie PLC+ENZ wynosiła 30,2 mies. Różnica między grupami była istotna statystycznie – zaobserwowano redukcję ryzyka o 44% [HR=0,56 (95% CI: 0,34; 0,93)].

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Ocena jakości życia TALA+ENZ vs PLC+ENZ – czas do istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników zgłaszanych przez chorych wyniki zgłaszane przez pacjentów

Kwestionariusz	Domena	TALA+ENZ		PLC+ENZ		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
Natężenie bólu wg BPI-SF	Najgorsze natężenie bólu		197		197	0,575 (0,33; 1,01)	NIE
	Wskaźnik uciążliwości dolegliwości bólowych					0,594 (0,33; 1,07)	NIE
	Ogólna aktywność					0,638 (0,41; 0,99)	TAK
	Nastroj	b/d		b/d		0,629 (0,39; 1,02)	NIE
	Zdolność chodzenia					0,617 (0,4; 0,96)	TAK
	Spacer w normalnym tempie					0,786 (0,49; 1,26)	NIE

Kwestionariusz	Domena	TALA+ENZ		PLC+ENZ		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
	Relacje					0,726 (0,45; 1,18)	NIE
	Sen					0,823 (0,51; 1,32)	NIE
	Odczucie radości z życia					0,757 (0,48; 1,21)	NIE
EORTC QLQ-C30	Ogólna ocena jakości życia	27,1 ()	197	19,3 ()	197	0,69 (0,49; 0,97)	TAK p=0,032
EORTC QLQ-PR25	Objawy związane z układem moczowym	n/o ()	197	30,2 ()	197	0,56 (0,34; 0,93)	TAK p=0,022

^sdane od wnioskodawcy

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszej AWA przedstawiono wybrane wyniki w zakresie analizy bezpieczeństwa. Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 7 oraz w ramach aneksu do AKL wnioskodawcy w rozdz. 3.1.

Wyniki publikowane (DCO: 3.10.2022 r.)

Częstość występowania TEAE o dowolnym stopniu nasilenia była zbliżona w grupie TALA+ENZ vs PLC+ENZ (99,0% vs 96,0%).

W grupie TALA+ENZ vs PLC+ENZ zaobserwowano ponad 3-krotnie większą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia (ang. treatment emergent adverse events, TEAE) o ≥ 3 . stopniu nasilenia [OR=3,18 (95% CI: 2,11; 4,80) NNH=3 (95% CI: 2; 5)].

W przypadku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia (ang. treatment emergent serious adverse events, TESAE) oraz TESAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia, w grupie TALA+ENZ zaobserwowano niemal 2-krotnie wyższą szansę wystąpienia zdarzeń w porównaniu do grupy PLC+ENZ – odpowiednio OR=1,73 (95% CI: 1,09; 2,74), NNH=10 (95% CI: 5; 50) oraz OR=1,96 (95% CI: 1,20; 3,20), NNH=9 (95% CI: 5; 33).

Stosowanie TALA+ENZ w porównaniu do PLC+ENZ wiązało się także z istotnie częstszym występowaniem TEAE prowadzących do wstrzymania przyjmowania dawki TALA/PLC lub ENZ, a także redukcji dawki TALA/PLC lub ENZ.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Punkt końcowy	TALA+ENZ		PLC+ENZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N			
TEAE	196 (99,0)	198	191 (96,0)	199	4,10 (0,86; 19,58)	0,03 (-0,0005; 0,06)	n/d
TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia	134 (67,7)		79 (39,7)		3,18 (2,11; 4,80)	0,28 (0,19; 0,37)	3 (2; 5)
TEAE o 5. stopniu nasilenia	3 (1,5)		5 (2,5)		0,60 (0,14; 2,53)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d
TESAE	60 (30,3)		40 (20,1)		1,73 (1,09; 2,74)	0,10 (0,02; 0,19)	10 (5; 50)
TESAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia	54 (27,3)		32 (16,1)		1,96 (1,20; 3,20)	0,11 (0,03; 0,19)	9 (5; 33)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia TALA/PLC	20 (10,1)		14 (7,0)		1,48 (0,73; 3,03)	0,03 (-0,02; 0,09)	n/d
TEAE prowadzące do przerwania leczenia ENZ	15 (7,6)		14 (7,0)		1,08 (0,51; 2,31)	0,01 (-0,05; 0,06)	n/d
Zgony ogółem*	43 (21,5)	200	53 (26,6)	199	0,75 (0,48; 1,20)	-0,05 (-0,14; 0,03)	n/d

[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]

Tabela 20. [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]

Nazwa leku / Nazwa handlowa		Działanie		Wskazania		Przeciwwskazania		Ciężar choroby	Ciężar choroby	Ciężar choroby
		Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania			
Talazoparyb	Talzenna	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania
		Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania
Talazoparyb	Talzenna	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania
		Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania
	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	
	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	
Talazoparyb	Talzenna	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania
		Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania
	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	
	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	
Talazoparyb	Talzenna	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania
		Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania
	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	
	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	
Talazoparyb	Talzenna	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania
		Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania	Przeciwwskazania	Wskazania

Publikacja	Metodyka	Wyniki/Wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> • małopłytkowości o ≥ 3. stopniu nasilenia: RR=7,30 (95% CI: 2,59; 20,59); <p>Łącznie 19,1% chorych przerwało leczenie TALA z powodu zdarzeń niepożądanych. Niedokrwistość była jedną z głównych przyczyn wstrzymania leczenia (44,2%), zmniejszenia dawki (43,2%) i zaprzestania leczenia (8,3%).</p> <p>Warto zauważyć, że duże obciążenie chorobami kości, które często charakteryzuje chorych na mCRPC, wcześniejsze leczenie lekami działającymi toksycznie na szpik kostny, takimi jak taksany, podeszły wiek w chwili rozpoznania oraz choroby współistniejące mogą przyczynić się do wystąpienia i nasilenia niedokrwistości i innych hematologicznych zdarzeń niepożądanych u tych chorych. Zgodnie z zaleceniami FDA i innych towarzystw, u wszystkich chorych rozpoczynających stosowanie inhibitorów PARP należy wykonywać pełną morfologię krwi co najmniej raz w miesiącu. Podobnie jak w przypadku innych podtypów nowotworów, w mCRPC hematologiczne zdarzenia niepożądane zwykle pojawiają się wcześniej po rozpoczęciu leczenia inhibitorami PARP i ustępują po kilku miesiącach. Obecnie nie znaleziono żadnego konkretnego wyjaśnienia tego zjawiska.</p>
<p>Bowling 2023</p>	<p>Celem przeglądu była ocena bezpieczeństwa inhibitorów PARP w oparciu o częstość występowania zaburzeń hematologicznych (niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia) u chorych na mCRPC.</p> <p>Przeszukano bazy: Medline/PubMed, Embase, The Cochrane Library (data przeszukania baz: 09.06.2023).</p> <p>Dodatkowo przeprowadzono ręczne przeszukanie list referencyjnych oraz przeszukanie przez przeglądarki internetowe.</p>	<p>Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono 8 badań RCT, w których łącznie uczestniczyło 3 904 chorych na mCRPC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>NCT03732820 (PROPEL)</i>, porównujące niraparyb + ABI vs PLC+ABI; • <i>NCT01972217 (PROPEL)</i>, porównujące niraparyb + ABI vs PLC+ABI; • <i>MAGNITUDE</i>, porównujące olaparyb + ABI vs PLC+ABI; • <i>KEYLYNK-10</i>, porównujące olaparyb + pembrolizumab vs ABI lub ENZ; • <i>TRITON3</i>, porównujące rukaparyb vs docetaksel lub ABI lub ENZ; • <i>NCI9012</i>, porównujące weliparyb + ABI vs ABI; • <i>PROFOUND</i>, porównujące olaparyb vs ABI lub ENZ; • <i>TALAPRO-2</i>, porównujące TALA + ENZ vs PLC+ENZ. <p>Autorzy przeglądu wskazali, że wszystkie inhibitory PARP prowadziły do zwiększenia częstości występowania hematologicznych działań niepożądanych w porównaniu z grupą kontrolną. Statystycznie istotne różnice obserwowano we wszystkich przypadkach cytopenii (niedokrwistość o dowolnym i ≥ 3. stopniu nasilenia, małopłytkowość o dowolnym i ≥ 3. stopniu nasilenia, neutropenia o dowolnym stopniu nasilenia), z wyjątkiem neutropenii o ≥ 3. stopniu nasilenia.</p> <p>Autorzy zwrócili uwagę, że chociaż w większości uwzględnionych w przeglądzie badań dla inhibitorów PARP zgłaszano podobne hematologiczne zdarzenia niepożądane, to badania laboratoryjne sugerują różnicowany wpływ w ich oddziaływaniu molekularnym. Zwiększona częstość występowania zaburzeń hematologicznych może wynikać z tzw. mechanizmu PARP trapping, czyli zablokowania (uwięzienia) białka, które przyłączyło się do DNA w miejscu jego uszkodzenia.</p> <p>Sugeruje się, że białko PARP-2 może brać udział w erytropoezie, a więc jego inhibicja może prowadzić do częstszego występowania niedokrwistości. Autorzy przeglądu wskazali, że zgodnie z dostępną literaturą, inhibitory PARP pod względem siły PARP trapping uszeregowano wg wzrastającej siły w następującej kolejności: weliparyb (najslabsze blokowanie), rukaparyb, olaparyb, niraparyb i talazoparyb (najsilniejsze blokowanie).</p> <p>Konieczne są dalsze badania w celu wyjaśnienia zależności między mechanizmem PARP trapping a występowaniem zaburzeń hematologicznych oraz ustalenia wpływu PARP trapping na profil toksyczności klinicznej.</p>
<p>Messina 2023</p>	<p>Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa PARP+ARSI w 1. linii mCRPC.</p> <p>Przeszukano bazy: Medline/PubMed, Embase, The Cochrane Library, Scopus (data przeszukania baz: 28.02.2023; od 2000 r.)</p>	<p>Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono 3 badania RCT, w których łącznie uczestniczyło 2 601 chorych na mCRPC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>PROPEL</i>, porównujące niraparyb + ABI vs PLC+ABI; • <i>MAGNITUDE</i>, porównujące olaparyb + ABI vs PLC+ABI; • <i>TALAPRO-2</i>, porównujące TALA+ENZ vs PLC+ENZ. <p>Wyniki badań wskazują na istotną statystycznie przewagę PARP+ARSI w porównaniu z PLC+ARSI pod względem rPFS w populacji chorych na mCRPC z obecnością HRRm.</p> <p>W badaniu <i>TALAPRO-2</i> (chorzy z kohorty 1, podgrupa z obecnością HRRm) dodanie inhibitora PARP do ARSI zmniejszyło ryzyko progresji o 54% (HR=0,46, 95% CI: 0,30; 0,70, p<0,001). Mediana rPFS wyniosła 27,9 mies. w grupie TALA+ENZ vs 16,4 mies. w PLC+ENZ.</p> <p>Wyniki metaanalizy potwierdzają, że terapia skojarzona PARP+ARSI istotnie statystycznie wydłuża rPFS u chorych na mCRPC z obecnością</p>

Publikacja	Metodyka	Wyniki/Wnioski
		mutacji genów <i>BRCA2/1</i> i <i>HRR</i> , niezależnie od zastosowanego inhibitora PARP. Jest to niezwykle istotne, ponieważ znaczące korzyści ze stosowania inhibitora PARP w monoterapii zaobserwowano tylko w przypadku mCRPC z mutacją <i>BRCA2/1</i> , co podkreśla synergistyczne działanie kombinacji PARP+ARSI.

Dodatkowe porównanie z olaparybem oraz niraparybem.

Wnioskodawca przeprowadził dodatkowe porównanie skuteczności talazoparybu względem olaparybu (OLA) oraz niraparybu (NIR). Należy mieć na uwadze, iż OLA i NIR nie stanowią komparatorów dla talazoparybu w ocenianym wskazaniu ze względu na brak refundacji, a przedstawione wyniki analizy MAIC mają charakter uzupełniający.

W przypadku porównania TALA+ENZ vs OLA+ABI nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencjami, natomiast w przypadku porównania TALA+ENZ vs NIR+ABI wyniki wskazywały na istotnie statystycznie większą redukcję ryzyka zarówno dla rPFS jak i OS.

Należy zwrócić uwagę, że w obu przypadkach wyniki dla OS były niedojrzałe.

Tabela 22. Wyniki dodatkowej analizy MAIC (TALA+ENZ vs OLA+ABI oraz TALA+ENZ vs NIR+ABI)

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj analizy	ESS vs N	HR (95% CI)	Źródło
TALA+ENZ vs OLA+ABI					
rPFS	TALAPRO-2 vs PROpel (HRRm)	Analiza eksploracyjna (wszystkie czynniki prognostyczne)	135 vs 111	0,654 (0,420; 1,020)	Castro 2024
OS				0,666 (0,407; 1,087)	
rPFS		Analiza podstawowa	136 vs 111	0,668 (0,429; 1,041)	
OS				0,663 (0,406; 1,082)	
TALA+ENZ vs NIR+ABI					
rPFS	TALAPRO-2 vs MAGNITUDE (HRRm)	Analiza eksploracyjna (wszystkie czynniki prognostyczne)	48 vs 212	0,363 (0,211; 0,625)	Castro 2023
OS				0,530 (0,297; 0,944)	
rPFS		Analiza podstawowa	53 vs 212	0,460 (0,280; 0,754)	
OS				0,368 (0,174; 0,779)	

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki analiz końcowych dla badań TALAPRO-2 oraz PROpel.

Mediana okresu obserwacji dla OS dla analizy końcowej wynosiła:

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

Wyniki analiz końcowych wskazują na:

- istotną statystycznie przewagę OLA+ABI vs PLC+ABI: redukcja ryzyka wystąpienia zgonu o 34% [HR=0,66 (95% CI: 0,45; 0,95)].

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Przeżycie całkowite (populacja HRRm) – dodatkowa analiza MAIC (TALA+ENZ vs OLA+ABI, wyniki końcowe)

Parametr	TALAPRO-2		PROpel	
	TALA+ENZ	ENZ	OLA+ABI	ABI
DCO	[redacted]	[redacted]	12.10.2022 r. (analiza końcowa)	
HR (95% CI)	[redacted]	[redacted]	0,66 (0,45; 0,95)	

Parametr	TALAPRO-2		PROpel	
	TALA+ENZ	ENZ	OLA+ABI	ABI
Mediana (95% CI) [mies.]			n/o (n/o; n/o)*	28,5 (26,2; 34,4)

*należy podkreślić, że nieosiągnięcie mediany OS, może wynikać z krótszego, niż w przypadku badania TALAPRO-2, okresu obserwacji.

4.2.1.4. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Talzena opiera się na zbiorczych danych zgromadzonych od 1 088 pacjentów, w tym 690 pacjentów, którzy otrzymywali talazoparyb w monoterapii w dawce 1 mg na dobę w badaniach klinicznych dotyczących nowotworów litych oraz 398 pacjentów z mCRPC, którzy otrzymywali talazoparyb w dawce 0,5 mg w skojarzeniu z enzalutamidem w dawce 160 mg w badaniu TALAPRO-2.

Najczęstszymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych talazoparybem w tych badaniach klinicznych były: niedokrwistość (55,6%), zmęczenie (52,5%), nudności (35,8%), neutropenia (30,3%), małopłytkowość (25,2%) i zmniejszone łaknienie (21,1%).

Najczęściej występującymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi talazoparybu o nasileniu ≥ 3 . stopnia były: niedokrwistość (39,2%), neutropenia (16,5%) i małopłytkowość (11,1%).

EMA, URPL

Do dnia 25 listopada 2024 r. na stronach EMA oraz URPL nie zidentyfikowano innych niż przedstawionych w ChPL informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Talzena.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa uwzględnił 3 RCT: TALAPRO-2, PROpel oraz MAGNITUDE.

Porównanie TALA + ENZ + prednizol/prednizolon vs PLC + ABI + prednizol/prednizolon

Porównanie TALA + ENZ + prednizol/prednizolon vs PLC + ENZ + prednizol/prednizolon

W badaniu obserwowano istotną statystycznie oraz istotną klinicznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia rPFS wg BICR w grupie TALA+ENZ w porównaniu z grupą PLC+ENZ w populacji chorych z HRRm. Wyniki uzyskane dla analizy końcowej badania TALAPRO-2

Ponadto w badaniu obserwowano także istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia rPFS wg IA, a także czasu do wystąpienia udokumentowanej progresji lub zgonu z dowolnej przyczyny po kolejnej zastosowanej terapii przeciwnowotworowej (rPFS2) w grupie TALA+ENZ w porównaniu z grupą PLC+ENZ w populacji chorych z HRRm.

W ramach oceny odpowiedzi na leczenie zaobserwowano istotną statystycznie przewagę TALA+ENZ nad PLC+ENZ w przypadku wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (ORR), oraz częstości występowania odpowiedzi PSA (redukcja PSA o $\geq 50\%$). W przypadku pozostałych parametrów odpowiedzi na leczenie: odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (PR), stabilizacji choroby (SD), progresji choroby (PD), nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami.

W ramach oceny jakości życia raportowanej przez pacjentów różnice między grupami dla żadnej ze skal dotyczących funkcjonowania i objawów nie były istotne klinicznie.

W ramach oceny bezpieczeństwa w grupie TALA+ENZ vs PLC+ENZ zaobserwowano ponad 3-krotnie większą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia (ang. treatment emergent adverse events, TEAE) o ≥ 3 . stopniu nasilenia [OR=3,18 (95% CI: 2,11; 4,80) NNH=3 (95% CI: 2; 5)].

W przypadku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia (ang. treatment emergent serious adverse events, TESAE) oraz TESAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia, w grupie TALA+ENZ zaobserwowano niemal 2-krotnie wyższą szansę wystąpienia zdarzeń w porównaniu do grupy PLC+ENZ – odpowiednio OR=1,73 (95% CI: 1,09; 2,74), NNH=10 (95% CI: 5; 50) oraz OR=1,96 (95% CI: 1,20; 3,20), NNH= 9 (95% CI: 5; 33). Stosowanie TALA+ENZ w porównaniu do PLC+ENZ wiązało się także z istotnie częstszym występowaniem TEAE prowadzących do wstrzymania przyjmowania dawki TALA/PLC lub ENZ, a także redukcji dawki TALA/PLC lub ENZ.

Do głównych ograniczeń analizy należą brak badań klinicznych porównujących bezpośrednio talazoparyb z octanem abirateronu – konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego (analiza MAIC) co jest związane z ryzykiem nieuwzględnienia wszystkich czynników zakłócających, w badaniach nie przedstawiono wyników wyrażonych jako time-to-event w odniesieniu do bezpieczeństwa, co może mieć wpływ na wiarygodność przeprowadzonego porównania, szczególnie w przypadku badań o różnych okresach obserwacji. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na heterogeniczność badań włączonych do analizy MAIC (różnice w charakterystykach pierwotnych włączonych populacji, niedojrzałość wyników badań oraz różnice w czynnikach stratyfikujących), która negatywnie wpływa na wiarygodność przeprowadzonego porównania pośredniego.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej (AE) i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Talzena (talazoparyb) w skojarzeniu z enzalutamidem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, niekwalifikujących się do chemioterapii, u których występują mutacje w genach naprawy rekombinacji homologicznej (HRR), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Talzena w skojarzeniu z enzalutamidem porównano z:

- monoterapią enzalutamidem,
- abirateronem stosowanym z prednizonem lub prednizolonem (P).

Perspektywa

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjentów).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 20-letni horyzont czasowy (dożywotni).

Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa dla kosztów wyniosła 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.

Model

Dostarczony przez wnioskodawcę model kosztów użyteczności jest dostosowanym do warunków polskich modelem kohortowym opracowanym w programie MS Excel. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Schemat modelu przedstawiono na rycinach poniżej.



Rysunek 5. Schemat modelu wnioskodawcy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziałach 5-7 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną dla TALA + ENZ oraz ENZ określono na podstawie wyników z badania TALAPRO-2

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty talazoparybu;
- koszty pozostałych leków (I i II linia leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia paliatywnego (w tym koszt opieki terminalnej).

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Talzenna będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej, zaproponowano instrument dzielenia ryzyka. Koszt za 1 mg talazoparybu wynosi [redacted]. Koszt pozostałych leków stosowanych w I linii określono na podstawie:

- średniego kosztu odnotowanego w 2023 roku w oparciu o sprawozdanie oraz raport refundacyjny NFZ (enzalutamid),
- średniego kosztu odnotowanego w lutym 2024 roku w oparciu o komunikat DGL (abirateron),
- aktualnych cen wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia na dzień 1 kwietnia 2024 r., w przypadku leków nabywanych w aptece (prednizolon).

W analizie uwzględniono prawdopodobieństwo otrzymania planowej dawki po rozpoczęciu leczenia tj. względną intensywność dawki (ang. relative dose intensity, RDI) stanowiącą stosunek rzeczywistej intensywności dawki do planowanej intensywności dawki wyrażony w %. [redacted]

(szczegóły: rozdz. 6.3 AE wnioskodawcy).

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach. Koszty różniące zostały podsumowane w rozdziale 6.9 AE wnioskodawcy.

Tabela 24. Koszty produktu leczniczego Talzenna

Wariant	Prezentacja	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF* [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	0,25 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bezpłatnie	0
	0,1 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bezpłatnie	0
Z RSS	0,25 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bezpłatnie	0
	0,1 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bezpłatnie	0

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

* Przyjęto, że prezentacja 1 mg będzie wyznaczać podstawę limitu refundacyjnego tak jak to obecnie ma miejsce.

Tabela 25. Uwzględnione koszty jednostkowe leków w I linii

Substancja czynna jednostka	Koszt NFZ [PLN]	Źródło
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
ENZ, 1 mg	1,91	<ul style="list-style-type: none"> – Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r., – Raport refundacyjny za styczeń–grudzień 2023 r.
ABI, 1 mg	0,03	Komunikat DGL z dnia 26 kwietnia 2024 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2024 r.
Prednizolon, 1 mg	0,08	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 r.

Użyteczności stanów zdrowia

Do określenia użyteczności stanów zdrowia wykorzystano dane dotyczące jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D [redacted]

Dla stanów PD oraz opieka paliatywna uwzględniono dane dla enzalutamidu uzyskane w populacji pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, które przedstawiono w publikacji NICE 2015a. W modelu uwzględniono redukcję użyteczności z uwagi na wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu wnioskodawcy w analizie podstawowej

Stan zdrowia	Interwencja	Waga użyteczności	Dekrement użyteczności	Źródło
PD – II linia leczenia	Wszystkie ramiona	0,658	-	NICE 2015a
PD – opieka paliatywna	Wszystkie ramiona	0,500	-	NICE 2015a
Anemia/niedokrwistość	Wszystkie ramiona	-	-0,120	NICE 2015a, (Tabela B62)
Astenia/Zmęczenie	Wszystkie ramiona	-	-0,130	NICE 2015a, (Tabela B62)
Ból pleców	Wszystkie ramiona	-	-0,070	NICE 2015a, (Tabela B62)
Upadek	Wszystkie ramiona	-	-0,069	NICE 2019 (Tabela 23)
Nadciśnienie	Wszystkie ramiona	-	-0,150	NICE 2015a (Tabela B62)
Infekcja	Wszystkie ramiona	-	-0,195	NICE 2015b (Tabela 126)
Leukopenia	Wszystkie ramiona	-	-0,090	NICE 2015a (strona 346, 352),
Limfocytopenia	Wszystkie ramiona	-	-0,065	NICE 2023 (Tabela 46)
Mdłości	Wszystkie ramiona	-	-0,150	NICE 2015a (Tabela B62)
Neutropenia	Wszystkie ramiona	-	-0,090	NICE 2015a (Tabela B62)
Trombocytopenia	Wszystkie ramiona	-	-0,066	Diaby 2016 (Tabela 3 Supplemental Material)
Żylne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe	Wszystkie ramiona	-	-0,190	NICE 2015b (Tabela 126)

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	TALA+ENZ	ENZ	TALA+ENZ	ABI + P
Wariant bez RSS				
Koszt leczenia [PLN]	514 988	227 272	514 988	98 489
Koszt inkrementalny [PLN]	287 716		416 499	
Efekt [QALY]	2,60	1,90	2,60	1,72
Efekt inkrementalny [QALY]	0,70		0,89	
ICUR [PLN/QALY]	411 329		469 926	
Wariant z RSS				
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem w miejsce monoterapii enzalutamidem oraz w miejsce abirateronu stosowanym w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR z perspektywy płatnika publicznego wyniósł:

- 411 tys. PLN/QALY w wariantcie bez RSS oraz [redacted] dla porównania TALA+ENZ vs ENZ,
- 470 tys. PLN/QALY w wariantcie bez RSS oraz [redacted] dla porównania TALA+ENZ vs ABI + P.

Powyższe wartości znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Wyniki z perspektywy wspólnej były zbliżone.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, została przedstawiona w tabeli poniżej. W perspektywie płatnika publicznego oszacowana wartość progowa:

[redacted]
[redacted]
[redacted]

² 217 641 PLN

Tabela 28. Ceny progowe perspektywa NFZ (źródło: model elektroniczny wnioskodawcy)*

Prezentacja leku	Progowa cena zbytu netto za opakowanie [PLN]	
	TALA + ENZ vs ENZ	TALA + ENZ vs AB + P
0,25 mg	[redacted]	[redacted]
0,1 mg	[redacted]	[redacted]

* Oszacowania własne analityków po aktualizacji progów.

W związku z wykazaniem przewagi wnioskowanej technologii tj. schematu TALA + ENZ nad ENZ w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego rPFS w randomizowanym badaniu klinicznym TALAPRO-2 w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości znajduje się w rozdz. 7 AE wnioskodawcy.

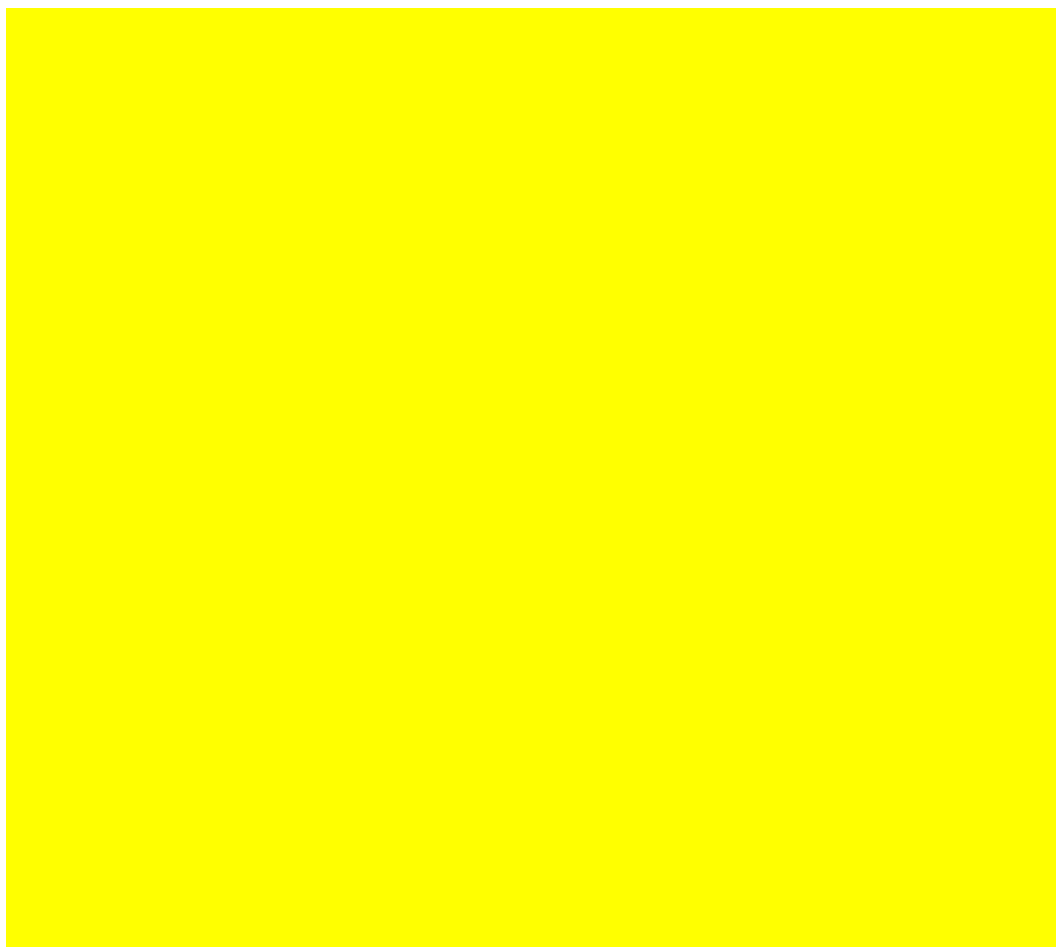
5.2.3.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej AW przetestowano łącznie [redacted] uwzględniające m.in. alternatywy 5, 10 oraz 15-letni horyzont czasowy,

5.2.3.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę probabilistyczną (1000 iteracji). Przedstawiona analiza uwzględnia aktualną wartość progów. W perspektywie płatnika publicznego prawdopodobieństwo, że interwencja jest efektywna kosztowo wynosi:

Wyniki PSA dla wariantu z RSS zostały przedstawione na wykresach poniżej.



Rysunek 6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania TALA + ENZ vs ENZ. Wariant z RSS



Rysunek 7. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania TALA + ENZ vs ENZ – krzywa akceptowalności. Wariant z RSS



Rysunek 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania TALA + ENZ vs ABI + P. Wariant z RSS



Rysunek 9. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania TALA + ENZ vs ABI + P – krzywa akceptowalności. Wariant z RSS

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	W zakresie skuteczności w modelu uwzględniono dane z badania TALAPRO-2
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni (20-letni). W ramach analizy wrażliwości testowano krótsze horyzonty czasowe, wynoszące odpowiednio 5, 10 i 15 lat.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną () oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 12 AE wnioskodawcy):

1. „W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.”

Komentarz Analityków Agencji

Uwzględniony w analizie podstawowej 20-letni tj. dożywotni horyzont czasowy uznano za prawidłowy.

2. „Przyjęto, że uwzględnione w modelu druga i trzecia linia leczenia nie będą miały wpływu na PFS i OS prezentowany w Analizie klinicznej (jedynie dane z badań klinicznych uwzględnionych w Analizie klinicznej posłużyły do modelowania wyników zdrowotnych w modelu). Dzięki temu, wyniki modelu są bardziej elastyczne (możliwa jest łatwa modyfikacja kolejnych linii leczenia) oraz nie podlegają dodatkowemu ograniczeniu, jakie wiąże się z syntezą wyników zdrowotnych dla poszczególnych linii leczenia.”

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

1. „Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z ABI na wynikach porównania pośredniego – analiza MAIC. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie technologii medycznych nie było możliwe.”

Dodatkowe ograniczenia

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca wskazał, iż w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji. Oceniono także czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu oraz oceniono dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych przeżycia do surowych danych KM. Nie zidentyfikowano błędów i nie uzyskano nieoczekiwanych wyników, wobec czego walidację wewnętrzną przeprowadzono z pozytywnym wynikiem. Ponadto w toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazał, iż walidacja zewnętrzna w przypadku niniejszej analizy nie jest wskazana, z uwagi na częstą zmianę linii leczenia przez chorych, co nie pozwala na porównanie krzywych PFS oraz OS z długoterminowymi wynikami innych badań.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca wskazał, że w zakresie walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla ocenianego problemu decyzyjnego, nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

Komentarz Agencji

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki, w toku weryfikacji nie odnaleziono analiz ekonomicznych oraz danych długoterminowych pozwalających na walidację zewnętrzną oraz konwergencji. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

W związku z pozyskaniem realnej ceny dla komparatora oraz spadkiem średniego kosztu abirateronu zgodnie z aktualnym komunikatem DGL przeprowadzono dodatkowe oszacowania z uwzględnieniem alternatywnego kosztu technologii opcjonalnych. [redacted]

W przypadku uwzględnienia alternatywnych wariantów w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z RSS współczynnik ICUR (w nawiasie przedstawiono zmianę wyrażoną w procentach względem wariantu podstawowego) wyniósł:

- dla porównania TALA+ENZ vs ENZ:

- [redacted],
- [redacted],
- [redacted]

- dla porównania TALA+ENZ vs ABI + P:

- [redacted],
- [redacted],
- [redacted]

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 30. Wyniki obliczeń własnych Agencji – ICUR, perspektywa NFZ

Porównanie	Wariant	ICUR [PLN/QALY]	Różnica [%]	Źródło/Komentarz
TALA + ENZ vs ENZ	Wariant podstawowy z RSS		-	<ul style="list-style-type: none"> Koszt ENZ = 1,91 PLN/mg Koszt ABI = 0,03 PLN/mg
	Wariant uwzględniający alternatywne koszty komparatorów			Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej. W obliczeniach wykorzystano model wnioskodawcy.
	Wariant alternatywny RDI			Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej. W obliczeniach wykorzystano model wnioskodawcy.
	Oba ww. warianty łącznie			-
TALA + ENZ vs ABI	Wariant podstawowy z RSS		-	<ul style="list-style-type: none"> Koszt ENZ = 1,91 PLN/mg Koszt ABI = 0,03 PLN/mg
	Wariant uwzględniający alternatywne koszty komparatorów			<ul style="list-style-type: none"> Koszt ABI = 0,018 PLN/mg Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej. W obliczeniach wykorzystano model wnioskodawcy.
	Wariant alternatywny RDI			Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej. W obliczeniach wykorzystano model wnioskodawcy.
	Oba ww. warianty łącznie			-

Tabela 31. Wyniki obliczeń Agencji – ceny progowe, perspektywa NFZ

Wariant	Prezentacja leku	Progowa cena zbytu netto za opakowanie [PLN]	
		TALA + ENZ vs ENZ	TALA + ENZ vs ABI + P
Wariant uwzględniający alternatywne koszty komparatorów	0,25 mg		
	0,1 mg		
Wariant alternatywny RDI	0,25 mg		
	0,1 mg		
Oba ww. warianty łącznie	0,25 mg		
	0,1 mg		

Ponadto, z uwagi na fakt, iż potencjalne (aktualnie nier refundowane) komparatory tj. Akeega (niraparyb + octan abirateronu) oraz Lynparza były przedmiotem oceny Agencji odpowiednio w czerwcu oraz lipcu bieżącego roku przedstawiono zestawienie kosztów ocenianej interwencji oraz ww. produktu leczniczego. Należy zaznaczyć, że zestawienie ma charakter poglądowy i nie uwzględnia efektów zdrowotnych.

Tabela 32. Zestawienie kosztów

Interwencja	Koszt na dobę wariant z RSS [PLN]	Źródło/Komentarz
TALA + ENZ		Dawkowanie zgodne z ChPL Talzenna, Koszt produktu leczniczego Talzenna z danymi wnioskodawcy (szczegóły: Tabela 25), (szczegóły: Tabela 30).
OLA + ABI		Dawkowanie zgodne z ChPL Lynparza, Koszt produktu leczniczego Lynparza na podstawie AWA nr OT.423.1.26.2024. Koszt substancji czynnej abirateron określono w oparciu o rozliczoną wartość średnią za mg odnotowaną we wrześniu 2024 r. (Komunikat DGL z dnia 28.11.2024 r.).
NIR + ABI		Dawkowanie zgodne z ChPL Akeega, Koszt produktu leczniczego Akeega określono na podstawie AWA nr OT.423.1.17.2024

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego Talzena w skojarzeniu z enzalutamidem z:

- monoterapią enzalutamidem,
- abirateronem stosowanym z prednizonem lub prednizolonem

w horyzoncie dożywnym (20-letnim).

W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR wyniósł:

- 411 tys. PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz [redacted] dla porównania TALA+ENZ vs ENZ,
- 470 tys. PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz [redacted] dla porównania TALA+ENZ vs ABI + P.

Powyższe wartości znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W ramach obliczeń własnych uwzględniono ceny realne dla komparatorów [redacted]

Warto również zwrócić uwagę, że w sierpniu bieżącego roku został zarejestrowany lek generyczny Enzalutamide Viatris (enzalumid). Wprowadzenie na rynek polski leku generycznego będzie prowadziło do spadku kosztu enzalutamidu.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet (AWB) i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Talzena (talazoparyb) stosowanego w skojarzeniu z enzalutamidem w leczeniu dorosłych chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, niekwalifikujących się do chemioterapii z mutacją w genach HRR.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, niekwalifikujących się do chemioterapii, u których występują mutacje w genach HRR. Pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami projektu programu lekowego.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Talzena w populacji docelowej.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Talzena w ramach programu lekowego B.56. Lek będzie dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej 1263.0, Talazoparyb.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca populację docelową określił m.in. w oparciu o:



Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 33. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w ramach której przeprowadzono obliczenia analizy wpływu na budżet (na podstawie AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.5)

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek		Komentarz / źródło danych
		I rok (min.-maks.)	II rok (min.-maks.)	
A.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
B.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
D.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
E.	[redacted]	[redacted]		[redacted]
F.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
G.	[redacted]	[redacted]		[redacted]
H.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
I.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
J.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek		Komentarz / źródło danych
		I rok (min.-maks.)	II rok (min.-maks.)	
K.				
L.				

Dawkowanie

Dawkowanie technologii ocenianej oparto o informacje zawarte w ChPL Talzena. Zgodnie z ChPL zalecana dawka to 0,5 mg talazoparybu w skojarzeniu ze 160 mg enzalutamidu raz na dobę. Leczenie należy prowadzić, dopóki nie wystąpi progresja choroby albo nieakceptowalne objawy toksyczności.

Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty talazoparybu;
- koszty pozostałych leków (I i II linia leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia paliatywnego (w tym koszt opieki terminalnej).

Szczegóły zostały przedstawione w rozdziale AWB wnioskodawcy oraz w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania. W AWB uwzględniono stopniowe włączanie chorych do programu lekowego (8,3% w każdym miesiącu).

Udziały w rynku

Tabela 34. Udziały w rynku – scenariusz istniejący oraz nowy

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min.-maks.)	II rok (min.-maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na wzrost wydatków w wariantcie bez RSS o 4,7 mln PLN w I roku oraz 14,6 mln PLN w II roku refundacji

Wyniki z perspektywy wspólnej były zbliżone.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]				
Koszty pozostałe [mln PLN]				
Koszty sumaryczne [mln PLN]				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]				
Koszty pozostałe [mln PLN]				
Koszty sumaryczne [mln PLN]				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]				
Koszty pozostałe [mln PLN]				
Koszty sumaryczne [mln PLN]	4,69	14,56		

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Należy jednak podkreślić, że na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.2
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.2
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową, uwzględniono również warianty skrajne.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 6 AWB wnioskodawcy):

1. „Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie kosztów przedstawionych w Analizie ekonomicznej”.

Komentarz Analityków Agencji

Ograniczenia AE zostały wskazane w rozdz. 5.3.1 niniejszego opracowania.

2. „W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie, a kwalifikacja do leczenia odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w miesięcznych interwałach. W ten sposób około 1/12 rocznej populacji docelowej rozpocznie leczenie w lipcu, 1/12 populacji po upływie miesiąca itd.”

Dodatkowe ograniczenia

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową obejmującą 11 wariantów oraz wariant maksymalny i minimalny względem liczebności populacji (szczegóły: rozdz. 2.5.6 oraz 2.7 AWB wnioskodawcy).

Zakres zmienności wyników analizy w perspektywie płatnika publicznego wyniósł:

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

W związku z pozyskaniem realnej ceny dla komparatora oraz spadkiem średniego kosztu abirateronu zgodnie z aktualnym komunikatem DGL przeprowadzono dodatkowe oszacowania z uwzględnieniem alternatywnego kosztu technologii opcjonalnych.

Wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w wariacie z RSS wynoszą (w nawiasie przedstawiono zmianę wyrażoną w procentach względem wariantu podstawowego):

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wyniki obliczeń własnych Agencji, perspektywa NFZ

Parametr	Wydatki inkrementalne [mln PLN]		Różnica [%]	
	I rok	I rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy z RSS	[redacted]	[redacted]	-	-
Wariant uwzględniający alternatywne koszty komparatorów	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant alternatywny RDI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Oba ww. warianty łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Talzenna spowoduje wzrost wydatków w wariacie bez RSS o ok. 4,7 mln PLN w I roku oraz 14,6 mln PLN w II roku refundacji

Zakres zmienności wyników analizy w perspektywie płatnika publicznego wyniósł od

W ramach obliczeń własnych uwzględniono ceny realne dla komparatorów

Jako ograniczenie analizy należy wskazać niepewność co do przyszłych udziałów talazoparybu w uzgodnionym PL,

Warto również zwrócić uwagę, że w sierpniu bieżącego roku został zarejestrowany lek generyczny Enzalutamide Viatris (enzalumid). Wprowadzenie na rynek polski leku generycznego będzie prowadziło do spadku kosztu enzalutamidu.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

W toku prac nad raportem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych. Analitycy nie zgłaszają uwag do zapisów PL odnoszących się do ocenianej technologii.

Należy zwrócić uwagę, iż 1 października 2024 r. wszedł w życie nowy PL B.56, w którym usunięto możliwość stosowania dichlorku radu-223 oraz kabazytakselu w mCRPC. Obie substancje zostały przeniesione do katalogu chemioterapii. Powyższe nie wpływa na analizowany problem decyzyjny.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb) we wskazaniu leczenie chorych na raka gruczołu krokowego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.11.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Talzenna i talazoparyb. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2024, PBAC 2024) i 1 rekomendację negatywną (NCPE 2023). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyści kliniczne stosowania talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem, jednocześnie zwracając uwagę, że w porównaniu z enzalutamidem są one niewielkie. W rekomendacji PBAC 2024 odnoszącej się do wskazania węższego niż oceniane tj. pacjentów z mCRPC z wariantami patogennymi BRCA1/BRCA2, którzy nie byli wcześniej leczeni nowymi lekami hormonalnymi, zwrócono uwagę, iż korzystne będzie wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka podobnie jak w przypadku olaparybu. W rekomendacji negatywnej NCPE 2023 wskazano na zbyt wysoki koszt terapii skojarzonej talazoparybu z enzalutamidem.

Niemieckie rekomendacje G-BA 2024 wskazują na dodatkową korzyść ze stosowania talazoparybu wraz z enzalutamidem w porównaniu do samego enzalutamidu jedynie u pacjentów, u których nie była wcześniej stosowana terapia w ramach mCRPC oraz z mutacjami w szlaku naprawy DNA HRR.

Proces przygotowania rekomendacji CDA-AMC został zawieszony na dzień 12 września 2024 r. Z kolei rekomendacja NICE jest w trakcie przygotowania i przewiduje się, że zostanie wydana 15 stycznia 2025 r.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla Talzenna (talazoparyb)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2024	Leczenie opornego na kastrację, przerzutowego raka prostaty u dorosłych pacjentów, u których chemioterapia nie jest wskazana	<p>Wykazano dodatkową korzyść u dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana i którzy nie otrzymali uprzednio leczenia na mCRPC</p> <p>Za właściwe komparatory dla talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem w ocenianym wskazaniu uznano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • octan abirateronu z prednizonem i prednizolonem (u pacjentów, u których nastąpiła progresja w trakcie albo po stosowaniu chemioterapii z docetakselem, u pacjentów asymptomatycznych lub z łagodnymi objawami po niepowodzeniu deprivacji androgenowej, u których chemioterapia nie jest wskazana); • enzalutamid (u pacjentów, u których nastąpiła progresja w trakcie albo po przyjmowaniu docetakselu, u pacjentów asymptomatycznych lub z łagodnymi objawami po niepowodzeniu deprivacji androgenowej, u których chemioterapia nie jest wskazana); • olaparyb w monoterapii (u pacjentów z mutacjami germinalnymi lub somatycznymi w BRCA1 lub BRCA2, u których nastąpiła progresja po terapii z użyciem leków hormonalnych); • olaparyb z octanem abirateronu i prednizonem lub prednizolonem (u pacjentów z mutacjami w BRCA, u których wystąpiła objawowa progresja choroby). <p>Dla porównania talazoparyb w skojarzeniu z enzalutamidem vs enzalutamid w monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obserwowano niewielkie dodatkowe korzyści u pacjentów bez mutacji w szlaku HRR; • nie wykazano dodatkowych korzyści u pacjentów z mutacjami w szlaku HRR; • nie wykazano dodatkowych korzyści u pacjentów z mCRPC, którzy otrzymali uprzednio leczenie w związku z mCRPC.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2024	Leczenie opornego na kastrację, przerzutowego raka prostaty u dorosłych pacjentów, u których chemioterapia nie jest wskazana, w skojarzeniu z enzalutamidem.	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Komitet uważa, że korzyści kliniczne ze stosowania produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb) są znaczące. Jednakże, w porównaniu do terapii enzalutamidem, dodatkowe kliniczne korzyści są niewielkie.</p> <p>Ze względu na brak danych porównawczych dla innych terapii PARPi w skojarzeniu z nowymi lekami hormonalnymi (niraparyb lub olaparyb z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem) nie jest możliwe pozycjonowanie schematu talazoparyb + enzalutamid, w szczególności w subpopulacji z mutacjami w BRCA 1/2.</p> <p>Autorzy rekomendacji zwracają uwagę, iż przewiduje się ułatwienie ścieżki terapeutycznej ze względu na brak konieczności testowania na obecność mutacji BRCA.</p> <p>Sugerowany poziom refundacji: 100%.</p>
NCPE 2023	Leczenie opornego na kastrację, przerzutowego raka prostaty u dorosłych pacjentów, u których chemioterapia nie jest wskazana, w skojarzeniu z enzalutamidem.	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>NCPE dnia 21 grudnia 2023 r. wskazało, iż pełny raport HTA nie jest zalecany. Przy zaproponowanej cenie talazoparyb w skojarzeniu z enzalutamidem nie jest zalecany do włączenia do refundacji.</p>
PBAC 2024	Leczenie opornego na kastrację, przerzutowego raka prostaty pacjentów z patogenicznymi wariantami BRCA1/2, u których nie stosowano uprzednio terapii z użyciem nowych leków hormonalnych, w skojarzeniu z enzalutamidem.	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Komisja uważa, że adekwatnie odniesiono się do uwag kosztowych i ekonomicznych przy ponownym złożeniu wniosku refundacyjnego. Stwierdzono, że talazoparyb jest efektywny kosztowo i powinien być dla niego wprowadzony instrument dzielenia ryzyka podobnie jak w przypadku olaparybu we wskazaniu mCRPC.</p>

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Postać leku	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Belgia	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Bułgaria	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Chorwacja	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Cypr	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Czechy	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Dania	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Estonia	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Finlandia	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Francja	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Grecja	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Hiszpania	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Holandia	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Irlandia	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Islandia	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Liechtenstein	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Litwa	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Luksemburg	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Łotwa	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Malta	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Niemcy	0,1 mg	100%	Rak gruczołu krokowego zgodnie z ChPL	
	0,25 mg	100%	Rak gruczołu krokowego zgodnie z CHPL	

Państwo	Postać leku	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Norwegia	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Portugalia	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Rumunia	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Słowacja	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Słowenia	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Szwajcaria	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Szwecja	0,1 mg	100%	Rak gruczołu krokowego zgodnie z ChPL	
	0,25 mg	100% ³	Rak gruczołu krokowego	
Węgry	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Włochy	0,1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	0,25 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Talzenna w postaci kapsułek 0,1 mg oraz 0,25 mg są finansowane w ocenianym wskazaniu w 2 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%.

W materiałach przekazanych przez wnioskodawcę nie wskazano, kiedy zebrano informacje dotyczące warunków objęcia refundacją i ustalenia ceny zbytu netto w innych krajach, natomiast wniosek został złożony 30 maja 2024 r. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

³ Wysokość refundacji odnaleziona w dokumencie dostarczonym przez wnioskodawcę

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Talzena (talazoparyb) w ramach nowego programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”, w ramach którego miałyby być dostępny dla dorosłych pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem prostaty, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Wnioskiem zostały objęte dwie prezentacje:

- Talzena (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,25 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062348826,
- Talzena (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,1 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062115466.

w ramach istniejącej grupy limitowej 1263.0, Talazoparyb.

Lek Talzena nie podlegał ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego stanowi 20% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. W 2020 r. standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 38,7/100 000 (1. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 14 244 przypadki), a współczynnik umieralności 10,6/100 000 (5748 zgonów – 2. miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory u mężczyzn).

Przeżycie chorych zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem 1-3 lata.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla leku Talzena (talazoparyb) wskazał:

- abirateron;
- enzalutamid.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania monoterapii abirateronem, monoterapii enzalutamidem, olaparybu w skojarzeniu z abirateronem oraz niraparybu w skojarzeniu z abirateronem w tej samej linii leczenia mCRPC. W przypadku terapii inhibitorami PARP w skojarzeniu z nowymi lekami hormonalnymi wytyczne sugerują ich stosowanie w pewnych subpopulacjach pacjentów: z mutacjami w szlaku HRR lub genach *BRCA*. Należy jednak zwrócić uwagę, iż obecnie nie są one w Polsce refundowane, stąd nie można uznać terapii olaparybem i niraparybem w skojarzeniu z nowymi lekami hormonalnymi za komparatory.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa uwzględnił 3 RCT: TALAPRO-2, PROpel oraz MAGNITUDE. [redacted]

Porównanie TALA + ENZ + prednizol/prednizolon vs PLC + ABI + prednizol/prednizolon

Porównanie TALA + ENZ + prednizol/prednizolon vs PLC + ENZ + prednizol/prednizolon

Dla DCO 3.10.2022 w badaniu TALAPRO-2 obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu o 55,3% [HR=0,45 (95% CI: 0,33; 0,61)] oraz istotną klinicznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia rPFS wg BICR w grupie TALA+ENZ w porównaniu z grupą PLC+ENZ w populacji chorych z HRRm.

W ramach oceny dla DCO 3.10.2022 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencjami.

W ramach oceny odpowiedzi na leczenie zaobserwowano istotną statystycznie przewagę TALA+ENZ nad PLC+ENZ w przypadku wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (ORR), OR=3,06 (95% CI: 1,53; 6,14) oraz częstości występowania odpowiedzi PSA (redukcja PSA o $\geq 50\%$) OR=3,75 (95% CI: 2,28; 6,17). W przypadku pozostałych parametrów odpowiedzi na leczenie: odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (PR), stabilizacji choroby (SD) progresji choroby (PD), nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami.

Istotną statystycznie przewagę TALA+ENZ nad PLC+ENZ zaobserwowano również w przypadku czasu do progresji PSA (TTP PSA), czasu do rozpoczęcia chemioterapii (TICT) oraz czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TIAT).

W ramach oceny jakości życia raportowanej przez pacjentów różnice między grupami dla żadnej ze skal dotyczących funkcjonowania i objawów nie były istotne klinicznie.

Mediana czasu do istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników (TTDD) nie została osiągnięta w żadnej z grup. Stwierdzono istotną statystycznie przewagę TALA+ENZ nad PLC+ENZ w domenach dotyczących ogólnej aktywności i zdolności chodzenia. U chorych leczonych TALA+ENZ mediana czasu do istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników (TTDD) globalnej oceny jakości życia była dłuższa w porównaniu do grupy PLC+ENZ (27,1 mies. vs 19,3 mies.). Różnica między grupami była istotna statystycznie – zaobserwowano redukcję ryzyka o 31% [HR=0,69 (95% CI: 0,49; 0,97)]. U chorych leczonych TALA+ENZ mediana czasu do istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników (TTDD) dotyczących objawów ze strony układu moczowego nie została osiągnięta, natomiast w grupie PLC+ENZ wynosiła 30,2 mies. Różnica między grupami była istotna statystycznie – zaobserwowano redukcję ryzyka o 44% [HR=0,56 (95% CI: 0,34; 0,93)].

W ramach oceny bezpieczeństwa w grupie TALA+ENZ vs PLC+ENZ zaobserwowano ponad 3-krotnie większą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia (ang. treatment emergent adverse events, TEAE) o ≥ 3 . stopniu nasilenia [OR=3,18 (95% CI: 2,11; 4,80) NNH=3 (95% CI: 2; 5)].

W przypadku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia (ang. treatment emergent serious adverse events, TESAE) oraz TESAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia, w grupie TALA+ENZ zaobserwowano niemal 2-krotnie wyższą szansę wystąpienia zdarzeń w porównaniu do grupy PLC+ENZ – odpowiednio OR=1,73 (95% CI: 1,09; 2,74), NNH=10 (95% CI: 5; 50) oraz OR=1,96 (95% CI: 1,20; 3,20), NNH= 9 (95% CI: 5; 33). Stosowanie TALA+ENZ w porównaniu do PLC+ENZ wiązało się także z istotnie częstszym występowaniem TEAE prowadzących do wstrzymania przyjmowania dawki TALA/PLC lub ENZ, a także redukcji dawki TALA/PLC lub ENZ.

Dodatkowe porównanie z olaparybem oraz niraparybem.

Wnioskodawca przeprowadził dodatkowe porównanie skuteczności talazoparybu względem olaparybu (OLA) oraz niraparybu (NIR). Należy mieć na uwadze, iż OLA i NIR nie stanowią komparatorów dla talazoparybu w ocenianym wskazaniu, ze względu na brak refundacji, a przedstawione wyniki analizy MAIC mają charakter uzupełniający.

W przypadku porównania TALA+ENZ vs OLA+ABI nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencjami, natomiast w przypadku porównania wykazano istotną statystycznie przewagę TALA+ENZ nad NIR+ABI w rPFS HR=0,460 (95% CI: 0,280; 0,754) jak i OS, HR=0,368 (95% CI: 0,174; 0,779).

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników analiz końcowych dla badań TALAPRO-2 oraz PROpel, które wskazywały na:

- istotną statystycznie przewagę OLA+ABI vs PLC+ABI: redukcja ryzyka wystąpienia zgonu o 34% [HR=0,66 (95% CI: 0,45; 0,95)].

Do głównych ograniczeń analizy należą brak badań klinicznych porównujących bezpośrednio talazoparyb z octanem abirateronu – konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego (analiza MAIC) co jest związane z ryzykiem nieuwzględnienia wszystkich czynników zakłócających, w badaniach nie przedstawiono wyników wyrażonych jako time-to-event w odniesieniu do bezpieczeństwa, co może mieć wpływ na wiarygodność przeprowadzonego porównania, szczególnie w przypadku badań o różnych okresach obserwacji. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na heterogeniczność badań włączonych do analizy MAIC (różnice w charakterystykach pierwotnych włączonych populacji, niedojrzałość wyników badań oraz różnice w czynnikach stratyfikujących), która negatywnie wpływa na wiarygodność przeprowadzonego porównania pośredniego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego Talzena w skojarzeniu z enzalutamidem z:

- monoterapią enzalutamidem,
- abirateronem stosowanym z prednizonem lub prednizolonem

w horyzoncie dożywotnym (20-letnim).

W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR wyniósł:

- 411 tys. PLN/QALY w wariacie bez RSS oraz [redacted] dla porównania TALA+ENZ vs ENZ,
- 470 tys. PLN/QALY w wariacie bez RSS oraz [redacted] dla porównania TALA+ENZ vs ABI + P.

Powyższe wartości znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

W ramach obliczeń własnych uwzględniono ceny realne dla komparatorów [redacted]

W związku z wykazaniem przewagi wnioskowanej technologii tj. schematu TALA + ENZ nad ENZ w zakresie rPFS w randomizowanym badaniu klinicznym TALAPRO-2 w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

W perspektywie płatnika publicznego oszacowana cena progowa:

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Talzenna wzrost wydatków w wariacie bez RSS o ok. 4,7 mln PLN w I roku oraz 14,6 mln PLN w II roku refundacji

[Redacted]

W ramach obliczeń własnych uwzględniono ceny realne dla komparatorów

[Redacted]

Jako ograniczenie analizy należy wskazać niepewność co do przyszłych udziałów talazoparybu w uzgodnionym PL

[Redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

W toku prac nad raportem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych. Analitycy nie zgłaszają uwag do zapisów PL odnoszących się do ocenianej technologii.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2024 oraz PBAC 2024), i 1 rekomendację negatywną (NCPE 2023). Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA z 2024 r., wskazującą na dodatkową korzyść jedynie u pacjentów, u których nie była wcześniej stosowana terapia docetakselem oraz z mutacjami w szlaku naprawy DNA HRR. W rekomendacjach pozytywnych zwrócono uwagę na korzyści kliniczne stosowania talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem, które są jednakże niewielkie w porównaniu z enzalutamidem. W rekomendacji PBAC 2024, która dotyczyła węższego wskazania niż oceniane (pacjenci z patogennymi wariantami BRCA1/2) znalazła się informacja nt. wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka podobnego jak w przypadku terapii olaparybem. W rekomendacji negatywnej NCPE 2023 wskazano na zbyt wysoki koszt terapii.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

PROpel Clarke 2023	Clarke N.W., Armstrong A.J., Thiery-Vuillemin A., i in., LBA16 Final overall survival (OS) in PROpel: Abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus abiraterone and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), American Society of Clinical Oncology, 2023
PROpel Clarke 2022	Clarke N.W., Armstrong A.J., Thiery-Vuillemin A., i in., Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, NEJM Evid 2022; 1 (9)
MAGNITUDE Chi 2023	Chi KN., Sandhu S., Smith M.R., i in., Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. Ann Oncol. 2023;34(9):772-782Annals of Oncology
MAGNITUDE Chi 2023a	Chi K.N., Rathkopf D., Smith M.R., i in., Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2023;41(18):3339-3351
TALAPRO-2 Agarwal 2023	Agarwal N., Azad A.A., Carles J. i in. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;402(10398):291-303
TALAPRO-2 Fizazi 2023	Fizazi K., Azad A.A., Matsubara N., i in., First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. Nat Med. 2023
Bowling 2023	Bowling G.C., Swargaloganathan P., Heintz C., i in. Hematological Toxicities with PARP Inhibitors in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Phase II/III Randomized Controlled Trials. Cancers (Basel). 2023;15(19):4904.
Maiorano 2023	Maiorano B.A., De Giorgi U., Verzoni E., i in., Hematological Toxicity of PARP Inhibitors in Metastatic Prostate Cancer Patients with Mutations of BRCA or HRR Genes: A Systematic Review and Safety Meta-analysis. Target Oncol. 2023
Messina 2023	Messina C., Giunta E.F., Signori A. i in. Combining PARP Inhibitors and Androgen Receptor Signalling Inhibitors in Metastatic Prostate Cancer: A Quantitative Synthesis and Meta-analysis. Eur Urol Oncol. 2023;S2588-9311(23)00155-4.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

G-BA 2024	Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Talazoparib (new therapeutic indication: prostate cancer, metastatic, castration-resistant, in combination with enzalutamide). 15 August 2024. https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-6768/2024-08-15_AM-RL-XII_Talazoparib_D-1026_EN.pdf (data dostępu 20.11.2024 r.)
EAU 2024	Tilki, Derya et al. "EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2024 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer." <i>European urology</i> vol. 86,2 (2024): 164-182. doi:10.1016/j.eururo.2024.04.010 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38688773/ (data dostępu 20.11.2024 r.)
HAS 2024	talazoparib TALZENNA 0.1 and 0.25 mg, hard capsules. Indication extension and initial inclusion. 27 March 2024. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-09/talzenna_27032024_summary_ct20610.pdf (data dostępu 20.11.2024 r.)
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer Version 4.2024 — May 17, 2024 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (data dostępu: 20.11.2024 r.)
NCPE 2023	Talazoparib (Talzenna®) in combination with enzalutamide for mCRPC. HTA ID: 23074. 21.12.2023. https://www.ncpe.ie/talazoparib-talzenna-in-combination-with-enzalutamide-for-mcrpc-hta-id-23074/ (data dostępu 20.11.2024 r.)
PBAC 2024	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Meeting Outcomes July 2024 PBAC Meeting. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2024-07/pbac-web-outcomes-07-2024.pdf (data dostępu 20.11.2024 r.)
PTOK 2024	Wysocki Piotr et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego – stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego. <i>Onkol Prakt Klin Edu</i> 2024;10(1):1-72. https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/92325 (data dostępu 20.11.2024 r.)

Pozostałe publikacje

- Castro 2024 Castro, Elena, et al. "Systematic literature review and meta-analysis of health state utility values in metastatic castration-resistant prostate cancer." *The Oncologist* (2024): oyae321. <https://academic.oup.com/oncolo/advance-article/doi/10.1093/oncolo/oyae321/7908889> (data dostępu 29.11.2024 r.)
- ChPL Talzena Charakterystyka Produktu Leczniczego Talzena (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 11.09.2024 r.)

13. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Talzena (talazoparyb) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, [REDACTED] Warszawa, 03.10.2024 r.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Talzena (talazoparyb) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, [REDACTED] Warszawa, 26.11.2024 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Talzena (talazoparyb) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn [REDACTED] Warszawa, 03.10.2024 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Talzena (talazoparyb) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, [REDACTED] Warszawa, 03.10.2024 r.
- Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Talzena (talazoparyb) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, Warszawa, 03.10.2024 r.
- Załącznik 6. Aneks do analizy klinicznej dla leku Talzena (talazoparyb) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, Warszawa, 26.11.2024 r.