



## Rekomendacja nr 155/2024

z dnia 20 grudnia 2024 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie oceny leku Talzenna (talazoparyb)**

**w ramach programu lekowego:**

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

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb) w programie lekowym „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” w ramach istniejącej grupy limitowej.

Prezes wskazuje dodatkowy warunek objęcia refundacją, o którym mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji) polegający na zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Ocena dotyczy włączenia produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb, TALA) w skojarzeniu z enzalutamidem do programu lekowego B.56 w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana, z obecnością patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genach HRR (BRCA2, ATM, CDK12, CHECK2, BRCA1, PALB2, RAD51C), bez wcześniejszego leczenia systemowego czy leczenia inhibitorem PARP lub nowym lekiem hormonalnym (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu).

Aktualnie w programie lekowym B.56 w mCRPC dostępne jest leczenie enzalutamidem oraz olaparybem. Niemniej olaparyb może być zastosowany wyłącznie w przypadku wystąpienia progresji choroby podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji, tym samym nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii. Dodatkowo, w ramach chemioterapii w omawianym wskazaniu, dostępna jest terapia octanem abirateronu (ABI).

W ocenie uwzględniono wyniki randomizowanego badania TALAPRO-2, w którym porównano talazoparyb w skojarzeniu z enzalutamidem (TALA+ENZ) z monoterapią enzalutamidem (PLC+ENZ). Ponadto przeprowadzono porównanie pośrednie TALA+ENZ vs ABI uwzględniając wyniki badań PROpel oraz MAGNITUDE.

Dostępne dowody naukowe wskazują na istotną korzyść wnioskowanej terapii w zakresie czasu wolnego od progresji radiologicznej, wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (ORR), częstości występowania odpowiedzi PSA (redukcja PSA o  $\geq 50\%$ ), czy oceny jakości życia w porównaniu z przyjętymi komparatorami. Należy jednak podkreślić, że stosowanie wnioskowanej terapii

więzało się z ponad dwukrotnie istotnie wyższą częstością ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu do monoterapii enzalutamidem.

Wnioskowanie z analizy klinicznej obarczone jest ograniczeniem związanym głównie z brakiem bezpośrednich badań klinicznych porównujących talazoparyb z octanem abirateronu, co spowodowało konieczność przeprowadzenia analizy pośredniej (MAIC).

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Talzenna w skojarzeniu z enzalutamidem jest droższe i skuteczniejsze w miejsce przyjętych komparatorów. Technologia nie jest efektywna kosztowo, oszacowany ICUR w wariancie z RSS wyniósł [redacted] dla porównania TALA+ENZ vs ENZ oraz [redacted] dla porównania TALA+ENZ vs ABI+P.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego o [redacted] w I roku refundacji oraz o [redacted] w II roku refundacji. Niepewność w obszarze skutków finansowych dotyczy mi.in. przyjętych udziałów w rynku, co nie pozwala w pełni wnioskować o wydatkach we wnioskowanej populacji.

Prezes Agencji biorąc pod uwagę powyższe, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, rekomenduje jak w sentencji.

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Talzenna (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,25 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062348826; proponowana cena zbytu netto leku: [redacted]
- Talzenna (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,1 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062115466; proponowana cena zbytu netto leku: [redacted]

w programie lekowym B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w ramach istniejącej grupy limitowa: 1263.0, Talazoparyb. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

#### **Problem zdrowotny**

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (mCRPC, ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*) jest typem raka prostaty, zazwyczaj rozwijającym się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi <50 ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie wyników badań laboratoryjnych (trzy następujące po sobie wzrosty stężenia antygenu gruczołu krokowego PSA) lub badań radiologicznych (pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe RECIST).

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.

Według danych NFZ w 2023 r. w ramach PL B.56 leczyło się 5 943 pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 (rak gruczołu krokowego) wraz z podkodami.

## Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w programie lekowym B.56 w leczeniu mCRPC: enzalutamid, olaparyb;
- w chemioterapii: bicalutamidum, carboplatinum, cisplatinum, cyklophosphamidum, dacarbazinum, docetaxelum, doxorubicinum, etoposidum, gemcytabinum, ifosfamidum, vincristinum, vinorelbinum, radium (233RA) dichydrochloride, vincristinum, vinorelbinum, octan abirateronu<sup>1</sup>;
- w refundacji aptecznej: goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum, degarelixum, relugolixum, flutamid.

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii wskazał enzalutamid oraz octan abirateronu. Wybór uznaje się za zasadny.

Należy podkreślić, że w 2024 r. przedmiotem oceny Agencji były produkty lecznicze Akeega (niraparyb + octan abirateronu) we wskazaniu oporny na kastrację przerzutowy rak prostaty oraz Lynparza (olaparyb) we wskazaniu przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego, w którym chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, produkty lecznicze Akeega oraz Lynparza będą stanowić komparatory dla interwencji ocenianej w populacji pacjentów z obecnymi mutacjami BRCA.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Talazoparyb jest inhibitorem dwóch enzymów PARP – PARP1 (IC<sub>50</sub> = 0,7 nM) i PARP2 (IC<sub>50</sub> = 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Talzena jest wskazany m.in. 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 rejestracyjnego.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

---

<sup>1</sup> Octan abirateronu może być zastosowany u danego pacjenta na podstawie załączników C.87.a. albo C.87.b. tylko w jednym z określonych wskazań. Octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).

Do analizy klinicznej włączono badanie RCT III fazy TALAPRO-2, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem (TALA+ENZ) w porównaniu z enzalutamidem w monoterapii (PLC+ENZ) u dorosłych pacjentów z mCRPC z obecnością mutacji w genach HRR lub bez. Do badania włączono 226 pacjentów z HRRm, w tym 111 do grupy TALA+ENZ oraz 115 do grupy ENZ+PLC.

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego TALA+ENZ vs ABI+PLC do analizy włączono:

- PROpel - badanie III fazy (NCT03732820) porównujące efektywność kliniczną olaparybu (OLA) stosowanego w skojarzeniu z abirateronem (ABI) 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). Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 22,2 miesiąca w grupie leczonej olaparybem oraz 21,8 miesiąca w grupie kontrolnej. Do badania włączono 399 pacjentów do grupy OLA oraz 397 do grupy placebo;
- 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. Do badania włączono 212 pacjentów do grupy NIR+ABI+P oraz 211 do grupy PLC+ABI+P.

Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach TALAPRO-2, PROpel oraz MAGNITUDE oceniono jako niskie we wszystkich domenach.

### *Skuteczność kliniczna*

#### **Porównanie TALA + ENZ vs PLC + ENZ**

W badaniu TALAPRO-2 u pacjentów z mCRPC z obecnością HRRm obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu o 55% [HR=0,45 (95% CI: 0,33; 0,61)]<sup>2</sup> 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 ocenie 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)]. Dla pozostałych parametrów takich jak odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD) i progresja choroby (PD), nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami interwencyjnymi.

Istotną statystycznie przewagę TALA+ENZ nad PLC+ENZ zaobserwowano również w przypadku:

- czasu do progresji PSA (TTP PSA) – HR=0,41 (95%CI: 0,30; 0,57);
- czasu do rozpoczęcia chemioterapii (TICT) – HR=0,46 (95%CI: 0,31; 0,70);

<sup>2</sup> DCO 3.10.2022 r.

- czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TIAT) – HR=0,40 (95%CI: [redacted]).

Wyniki w zakresie oceny jakości życia zgłaszanej przez pacjentów wykazały IS przewagę TAL+ENZ względem PLC+ENZ wg kwestionariusza:

- natężenie bólu wg BPI-SF<sup>3</sup> w domenach: najgorsze natężenie bólu (EMSD=-0,6), wskaźnik uciążliwości dolegliwości bólowych (EMSD=-0,6), ogólna aktywność (EMSD=-0,6), nastrój (EMSD=-0,6), zdolność chodzenia (EMSD=-0,7); spacer w normalnym tempie (EMSD=-0,6), relacje (EMSD=-0,4), sen (EMSD=-0,6), odczucie radości z życia (EMSD=-0,5);
- EORTC QLQ-C30<sup>4</sup> w domenach:
  - o funkcjonowanie fizyczne – EMSD=3,8 (95%CI: 0,9; 6,7);
  - o funkcjonowanie emocjonalne – EMSD=3,2 (95%CI: 0,2; 6,2);
  - o funkcjonowanie poznawcze – EMSD=3,5 (95%CI: 0,3; 6,7);
  - o ból – EMSD=-6,8 (95%CI: -10,3; -3,3);
- EORTC QLQ-PR25<sup>5</sup> w domenach:
  - o objawy związane z układem moczowym – EMSD = -4,3 (95%CI: -6,6; -2,0);
  - o objawy jelitowe – EMSD=-1,5 (95%CI: -2,9; -0,1).

Różnice w zakresie oceny jakości życia nie były istotne klinicznie.

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



<sup>3</sup> Skala natężenia bólu BPI-SF (*Brief Pain Inventory - Short Form*) jest narzędziem służącym do oceny nasilenia bólu oraz wpływu bólu na codzienne funkcjonowanie pacjenta. Składa się z kilku pytań, które pozwalają ocenić natężenie bólu oraz wpływ bólu na funkcjonowanie. Wynik EMSD <0 oznacza poprawę;

<sup>4</sup> EORTC QLQ-C30 to skala oceny jakości życia pacjentów z rakiem prostaty. Skala ta mierzy ogólne samopoczucie pacjentów, obejmując zarówno aspekty fizyczne, emocjonalne, społeczne, jak i funkcjonowanie w kontekście zdrowia. EMSD >0 dla aktywności lub funkcjonowania oznacza poprawę, EMSD <0 dla objawów oznacza poprawę. Klinicznie znaczące pogorszenie wyników zdefiniowano jako średnią różnicę w wynikach wynoszącą ≥10 punktów w porównaniu z grupą otrzymującą PLC+ENZ

<sup>5</sup> EORTC QLQ-PR25 jest częścią większej wersji narzędzia EORTC QLQ-C30, a jej celem jest szczegółowe ocenienie specyficznych problemów zdrowotnych i psychospołecznych związanych z chorobą prostaty i jej leczeniem. Skala ta mierzy różne aspekty, takie jak problemy urologiczne, seksualne, fizyczne i emocjonalne, związane z rakiem prostaty oraz jego terapią. EMSD >0 dla aktywności lub funkcjonowania oznacza poprawę, EMSD <0 dla objawów oznacza poprawę. Klinicznie znaczące pogorszenie wyników zdefiniowano jako średnią różnicę w wynikach wynoszącą ≥10 punktów w porównaniu z grupą otrzymującą PLC+ENZ.

### Bezpieczeństwo

W badaniu TALAPRO-2 w populacji przyjmującej TALA+ENZ w porównaniu do grupy przyjmującej PLC+ENZ w populacji HRRm wykazano statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia:

dla daty odcięcia 3.10.2022

- zdarzeń niepożądanych (TEAE) o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia – OR=3,18 (95%CI: 2,11; 4,80);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TESAE) = OR=1,73 (95%CI: 1,09; 2,74);
- TESAE o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia – OR=1,96 (95%CI: 1,20; 3,20);
- TEAE prowadzących do wstrzymania przyjmowania dawki TALA/PLC – OR=6,59 (95%CI: 4,14; 10,48);
- TEAE prowadzących do redukcji dawki TALA/PLC – OR=18,53 (95%CI: 9,49; 36,17);

dla daty odcięcia [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

Nie odnotowano różnic IS w zakresie TEAE ogółem oraz TEAE o 5. stopniu nasilenia dla obu analizowanych okresów obserwacji.

#### *Dodatkowa analiza skuteczności dla porównania z olaparybem oraz niraparybem*

Przeprowadzona analiza MAIC dla porównania TALA+ENZ vs OLA+ABI nie wykazała istotnych statystycznie różnic między interwencjami, natomiast w przypadku porównania TALA+ENZ vs NIR+ABI wyniki analizy podstawowej wskazywały na istotnie statystycznie większą redukcję ryzyka w grupie TALA+ENZ w zakresie:

- rPFS: HR=0,46 (95%CI: 0,28; 0,754) [analiza eksploracyjna: HR=0,363 (95%CI: 0,211; 0,625)];
- OS: HR=0,368 (95%CI: 0,174; 0,779) [analiza eksploracyjna: HR=0,53 (95%CI: 0,297; 0,944)].

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 [REDAKOWANE];
- 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:

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

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Zgodnie z ChPL Talzenna najczęściej ( $\geq 20\%$ ) obserwowanymi 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 łąknienie (21,1%), a najczęściej występującymi ( $\geq 10\%$ ) działaniami niepożądanymi talazoparybu o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia były: niedokrwistość (39,2%), neutropenia (16,5%) i małopłytkowość (11,1%).

#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak bezpośrednich badań klinicznych porównujących talazoparyb z octanem abirateronu, co spowodowało konieczność przeprowadzenia analizy pośredniej (MAIC). To podejście wiąże się z ryzykiem pominięcia niektórych czynników zakłócających. Ponadto, w badaniach nie przedstawiono wyników w formie *time-to-event* w kontekście bezpieczeństwa, co może wpłynąć na wiarygodność porównania, zwłaszcza w przypadku badań o różnych okresach obserwacji. Należy również zwrócić uwagę na heterogeniczność badań włączonych do analizy MAIC, w tym różnice w charakterystyce pierwotnych populacji, niedojrzałość wyników oraz rozbieżności w czynnikach stratyfikujących, co może wpłynąć na wiarygodność przeprowadzonego porównania pośredniego.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

#### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł (3 x 72 547 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.*

Ocenę opłacalności przeprowadzono z wykorzystaniem analizy kosztów-żyteczności (CUA) w dożywnym horyzoncie czasowym (20-letnim) dla porównania terapii talazoparybu w skojarzeniu z enzalutanidem vs:

- enzalutanid w monoterapii;

- abirateron w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem (P).

W analizie uwzględniono koszty talazoparybu i 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).

Zgodnie z oszacowaniami CUA 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 wyniósł:

- w wariancie bez RSS:
  - 411 tys. zł/QALY dla porównania TALA+ENZ vs ENZ;
  - 470 tys. zł/QALY dla porównania TALA+ENZ vs ABI+P;
- w wariancie z RSS:
  - [redacted] dla porównania TALA+ENZ vs ENZ;
  - [redacted] dla porównania TALA+ENZ vs ABI+P.

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

Przy oszacowanej wartości ICUR wartość progowa ceny zbytu netto leku:

[redacted]

Zgodnie z wynikami analizy deterministycznej dla porównania:

[redacted]

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała,

[redacted]

#### Obliczenia Agencji

Przeprowadzono dodatkowe oszacowania z uwzględnieniem realnego kosztu technologii opcjonalnych, a także spadku średniego kosztu abirateronu zgodnie z komunikatem DGL.

W przypadku uwzględnienia alternatywnych wariantów w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z RSS współczynnik ICUR wyniósł:

- dla porównania TALA+ENZ vs ENZ:

[redacted]

<sup>6</sup> zmiana procentowa względem wariantu podstawowego.



- dla porównania TALA+ENZ vs ABI + P:

- 

Wnioskowanie pozostaje zgodne z wynikami analizy podstawowej.

Dodatkowo przedstawiono zestawienie kosztów ocenianej interwencji oraz potencjalnych komparatorów, tj. Akeega (niraparyb + octan abirateronu) oraz Lynparza (olaparyb). Dzienny koszt terapii uwzględniający RSS wynosi:

- TALA+ENZ: [REDACTED]

- OLA+ABI: [REDACTED]

- NIR+ABI: [REDACTED]

*Ograniczenia*

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Uwzględniono koszty talazoparybu i 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).

Liczebność populacji docelowej oszacowano na 67 (min. 60, maks. 90) pacjentów w I. roku analizy oraz 163 (min. 144, maks. 218) w II. roku refundacji.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Talzenna spowoduje z perspektywy NFZ wzrost kosztów:

- bez uwzględnienia RSS:
  - o 4,69 mln zł w I roku refundacji;
  - o 14,56 mln zł w II roku refundacji;
- z uwzględnieniem RSS:

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Talzenna wynosi

#### *Obliczenia Agencji*

Przeprowadzono oszacowania uwzględniając rzeczywiste ceny komparatora, a także spadek średniego kosztu abiteronu<sup>7</sup>.

Wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w wariacie z RSS wynoszą:

#### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z rozpowszechnieniem terapii.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

<sup>7</sup> Zgodnie z komunikatem DGL NFZ.

## Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

## Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 dokumenty odnoszące się do wnioskowanego wskazania (NCCN 2024, EAU 2024, PTOK/PTU 2024).

Wybór terapii w mCRPC zależy od wcześniejszego leczenia. Zgodnie z wytycznymi NCCN 2024, u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni hormonoterapią, preferowane są nowe leki hormonalne (abirateron, enzalutamid), kabazytaksel lub docetaksel. Inhibitory PARP mogą być stosowane w połączeniu z nowymi lekami hormonalnymi, niezależnie od wcześniejszego leczenia, jednak szczególnie zalecane są u pacjentów z mutacjami w BRCA (olaparyb, niraparyb) lub HRR (talazoparyb). Podobne zalecenia zawiera dokument EAU 2024, który wskazuje na możliwość stosowania nowych leków hormonalnych, docetakselu i kabazytakselu, podkreślając, że terapie z inhibitorami PARP w skojarzeniu z abirateronem lub enzalutamidem powinny być rozważane u pacjentów z mutacjami w HRR. Natomiast PTOK/PTU 2024 wskazuje abirateron oraz enzalutamid jako leczenie pierwszej linii, a docetaksel jako opcję przed lub po ich zastosowaniu.

## Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono dwie pozytywne (HAS 2024, PBAC 2024) oraz jedną negatywną (NCPE 2023) rekomendacje refundacyjne.

W pozytywnych rekomendacjach podkreśla się głównie korzyści kliniczne wynikające ze stosowania talazoparybu w połączeniu z enzalutamidem, choć zaznacza się, że są one niewielkie w porównaniu do samego enzalutamidu. W rekomendacji PBAC 2024, dotyczącej węższego wskazania, tj. pacjentów z mCRPC i patogennymi wariantami BRCA1/BRCA2, którzy nie byli wcześniej leczeni nowymi lekami hormonalnymi, zwrócono uwagę na możliwość zastosowania instrumentu podziału ryzyka, podobnie jak w przypadku olaparybu. Z kolei w negatywnej rekomendacji NCPE 2023 wskazano na zbyt wysokie koszty terapii skojarzonej talazoparybu z enzalutamidem

Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA z 2024 r., w której podkreślono 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.

Informacje przedstawione przez wnioskodawcę wskazują, iż produkt leczniczy Talzena w postaci kapsułek 0,1 mg oraz 0,25 mg jest finansowany w ocenianym wskazaniu w 2 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.08.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1786.2024.18.MKO; PLR.4500.1787.2024.17.MKO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktów leczniczych: Talzenna (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,25 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062348826; Talzenna (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,1 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062115466 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 150/2024 z dnia 16 grudnia 2024 roku w sprawie oceny leku Talzenna (talazoparyb) w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 150/2024 z dnia 16 grudnia 2024 roku w sprawie oceny leku Talzenna (talazoparyb) w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”;
2. Raport nr: OT.423.1.49.2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Talzenna (talazoparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 5 grudnia 2024 r.