

**Liečivo talazoparib (Talzenna) na liečbu dospelých pacientov so
zárodočnými mutáciami BRCA1/2, ktorí majú HER2-negatívny lokálne
pokročilý alebo metastatický karcinóm prsníka**
projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 34041, 34043; ATC skupina: L01XK04; ŠÚKL kód: 2067D).

Zadávatel: Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 07.09.2024*

Autori: Mgr. Kristína Janáková, PhD., Mgr. Marek Juračka, MUDr. Matej Palenčár, Mgr. Lukáš Šeliga, PhD., Lucia Grajcarová, M.Sc

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo talazoparib (Talzenna) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t.j. 30.04.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 1.05.2024), t.j. termín 07.09.2024. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Talzenna aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Talzenna je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Talzenna zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 07.09.2024** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34043>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Talzenna. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika

Karcinóm prsníka (z angl. Breast Cancer BC) patrí medzi najčastejšie diagnostikované zhubné ochorenia žien na Slovensku a druhé najčastejšie diagnostikované zhubné ochorenie v celej populácii. Karcinóm prsníka u žien je najčastejšou príčinou úmrtí spojených s rakovinou. Postihuje najmä ženy po 50 roku života.

BC je zhubný karcinóm, ktorý vzniká z buniek prsníka, ktoré začali abnormálne rásť a rozmnožili sa, aby sformovali hrčku alebo nádor. HER2-negatívny BC (HER2- BC) je BC s neprítomnosťou receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2). HER2- BC je charakteristický rakovinovými bunkami, ktoré majú na svojom povrchu malé množstvo alebo žiadny HER2 proteín, ktorý sa podieľa na raste rakovinových buniek. V dôsledku malého množstva proteínu HER2 tieto bunky môžu rásť pomalšie a je menej pravdepodobné, že sa vrátia alebo sa rozšíria. Väčšina BC je HER2-.

Pokročilý BC (z angl. advanced BC, aBC) zahŕňa neoperovateľný lokálne pokročilý karcinóm prsníka (z angl. locally advanced Breast Cancer, laBC) a metastatický karcinóm prsníka (z angl. Metastatic Breast Cancer, mBC). LaBC je karcinóm, ktorý sa rozšíril z prsníka do okolitého tkaniva alebo do lymfatických uzlín. MBC je karcinóm, ktorý sa rozšíril do ostatných častí tela, napríklad do kostí, mozgu, pečene alebo pľúc. Pokročilý BC je nevyliciteľné ochorenie ale chronicky liečiteľná s mediánom celkového prežívania približne 3 roky. Hlavnou príčinou úmrtia býva metastatický rozsev.

Gény BRCA1 a BRCA2 produkujú proteíny, ktoré pomáhajú opraviť poškodenú DNA. Pacientkam so zdedenou mutáciou génov BRCA1 a BRCA2 chýba tento opravný mechanizmus a preto majú zvýšené riziko niektorých druhov rakoviny. Približne 5 % BC a až 25 % rodinných/zdedených prípadov BC je spôsobený BRCA1/2 mutáciou.

Držiteľ registrácie požiadal 30.04.2024 o úhradu lieku Talzenna (liečivo talazoparib) pre balenie 1 mg tvrdé kapsuly cps dur 30x1 mg a 0,25 mg tvrdé kapsuly cps dur 30x0,25 mg na liečbu dospelých pacientov so zárodočnými mutáciami BRCA1/2, ktorí majú HER2-negatívny lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm prsníka s ďalšími podmienkami (viď Tabuľka 1). EMA¹ odporučila použitie lieku Talzenna v predmetnej indikácii v 04/2019.

Cieľ

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva talazoparib (liek Talzenna) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých pacientov so zárodočnými mutáciami BRCA1/2, ktorí majú HER2-negatívny lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm prsníka na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa liečivo talazoparib (liek Talzenna) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva talazoparib (liek Talzenna)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zhubné nádory prsníka MKCH-10²: C50. <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dospelí pacienti so zárodočnými mutáciami BRCA1/2, ktorí majú HER2-negatívny lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm prsníka. Pacienti majú byť najprv liečení antracyklínom a/alebo taxánom v (neo)adjuvantnom, lokálne pokročilom alebo metastatickom režime, pokiaľ sú vhodní pre túto liečbu. Pacienti s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) majú byť liečení najskôr endokrinnou liečbou alebo majú byť považovaní za nevhodných na endokrinnú liečbu. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dospelí pacienti so zárodočnými mutáciami BRCA1/2, ktorí majú HER2-negatívny lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm prsníka. Pacienti majú byť najprv liečení antracyklínom a/alebo taxánom v (neo)adjuvantnom, lokálne pokročilom alebo metastatickom režime, pokiaľ sú vhodní pre túto liečbu. Pacienti s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) majú byť liečení najskôr endokrinnou liečbou alebo majú byť považovaní za nevhodných na endokrinnú liečbu. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne Preskripčné obmedzenie: ONK (onkológ) <p>MeSH³: Breast Neoplasms, Triple Negative Breast Neoplasms, BRCA1 Protein, BRCA2 Protein</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<p>Talazoparib (TALA)</p> <ul style="list-style-type: none"> TALA je inhibítor enzýmov poly (adenozín difosfát - ribóza) polymeráza (PARP), PARP1 a PARP2. PARP enzýmy sú súčasťou signálnych dráh odpovede na poškodenie bunkovej DNA. Blokovanie PARP zabraňuje oprave DNA, čo má viesť k apoptóze a/alebo bunkovej smrti. Odporúčaná dávka TALA v monoterapii na liečbu karcinómu prsníka je 1 mg perorálne (p.o.) jedenkrát denne. <p>MeSH: talazoparib</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>Chemoterapeutický režim, konkrétne liečivá:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kapecitabín je má inhibovať schopnosti bunky produkovať alebo opravovať DNA, čím sa bunka stáva neschopnou replikácie alebo opravy a v konečnom dôsledku spôsobuje bunkovú smrť. V monoterapii je odporúčaná úvodná dávka 1 250 mg/m², podávaná dvakrát denne (ráno a večer; t.j. celková denná dávka je 2 500 mg/m²) počas 14 dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby. V kombinácii s docetaxelom je dávkovanie kapecitabínu rovnaké ako v monoterapii. V kombinácii je docetaxel v dávke 75 mg/m² podávaný formou 1 hodinu trvajúcej intravenózne (i. v.) infúzie, raz za 3 týždne. Gemcitabín má mať cytotoxický účinok a indukovať programovanú bunkovú smrť. Podľa odporúčaného dávkovania v kombinácii s paklitaxelom sa paklitaxel (175 mg/m²) podáva 1. deň počas cca 3 hodín vo forme i.v. infúzie a je nasledovaný gemcitabínom (1 250 mg/m²) vo forme 30-minútovej i.v. infúzie v 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu.

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10).

³ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<ul style="list-style-type: none"> • Vinorelbín je liek zo skupiny alkaloidov z rodu Vinca, ktorý blokuje delenie bunky, čo má spôsobiť smrť bunky. Vinorelbín má v monoterapii p.o. formou odporúčané dávkovanie pre prvé tri podania 60 mg/m² plochy povrchu tela, raz týždenne. Po treťom podaní sa odporúča zvýšiť dávku lieku na 80 mg/m² raz týždenne. Pri i.v. forme je odporúčané dávkovanie pri monoterapii v dávke 25 – 30 mg/m² jedenkrát týždenne. • Eribulín má mať cytotoxický účinok a indukovať programovanú bunkovú smrť. Na Slovensku je hradený v indikácii na liečbu dospelých pacientov s laBC alebo mBC po predchádzajúcej liečbe v najmenej v <u>dvoch</u> chemoterapeutických režimoch (teda v 3. línii liečby). Odporúčaná dávka eribulínu vo forme roztoku pripraveného na použitie je 1,23 mg/m², ktorá sa má podávať i.v. počas 2 – 5 minút na 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu. • Karboplatina je antineoplastické cytotoxické činidlo. Odporúčaná jednorazová dávka v monoterapii predtým neliečených dospelých pacientov je 400mg/m². <p>Inhibítory cyklín-dependentných kináz 4 a 6 (CDK4/6) v kombinácii s endokrinnou terapiou:</p> <p>Inhibítory CDK4/6 majú redukovať bunkovú proliferáciu (bujnenie) blokovaním CDK4/6. Konkrétne liečivá:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociklib je indikovaný v kombinácii s inhibítorom aromatáz alebo s fulvestrantom u žien, ktoré predtým podstúpili endokrinnú liečbu. Odporúčané dávkovanie palbociklibu je 125 mg p.o. jedenkrát denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby. • Ribociklib je indikovaný v kombinácii s inhibítorom aromatázy alebo fulvestrantom. Odporúčané dávkovanie je 600 mg p.o. jedenkrát denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby. • Abemaciclib je indikovaný v kombinácii s endokrinnou terapiou. Odporúčaná dávka je 150 mg p.o. dvakrát denne. <p>Inhibítory CDK4/6 sú indikované na liečbu v kombinácii s endokrinnou terapiou. U pre- a perimenopauzálnych žien sa musí endokrinná liečba kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (z angl. Luteinizing Hormone-releasing Hormone, LHRH). Patria sem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibítory aromatázy znižujú hladiny cirkulujúceho estrogénu. Patria k nim liečivá anastrozol, exemestán a letrozol. • Fulvestrant kompetitívne blokuje estrogénový receptor (ER) a mal by znižovať hladiny ER. • Goserelín je analóg LHRH a by mali inhibovať vylučovanie luteinizačného hormónu (LH) čo by malo viesť k zníženiu estradiolu. <p>Everolimus má inhibovať rast a proliferáciu nádorových buniek. Everolimus je indikovaný v kombinácii s exemestánom u postmenopauzálnych žien po recidíve alebo progresii ochorenia po liečbe nesteroidným inhibítorom aromatázy. Odporúčané dávkovanie je 10 mg p.o. jedenkrát denne.</p> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov a liečebných režimov liečby HER2-negatívneho lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka so zárodočnými mutáciami BRCA1/2 na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: Capecitabine, Gemcitabine, Vinorelbine, Eribulin, Carboplatin, Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib, Aromatase Inhibitors, Fulvestrant, Everolimus</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. Overall Survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • PFS (z angl. Progression-free Survival; prežívanie do progresie) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. Health-related Quality of Life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. Severe Adverse Events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁴ [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO a odporúčania UpToDate.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵, SÚKL⁶).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁷, IQWiG⁸, CADTH⁹, HAS¹⁰, ZIN¹¹).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁵ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁶ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁷ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁸ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

⁹ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹⁰ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹¹ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:**Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?**

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.