

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

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:34041
34043**ATC skupina:**

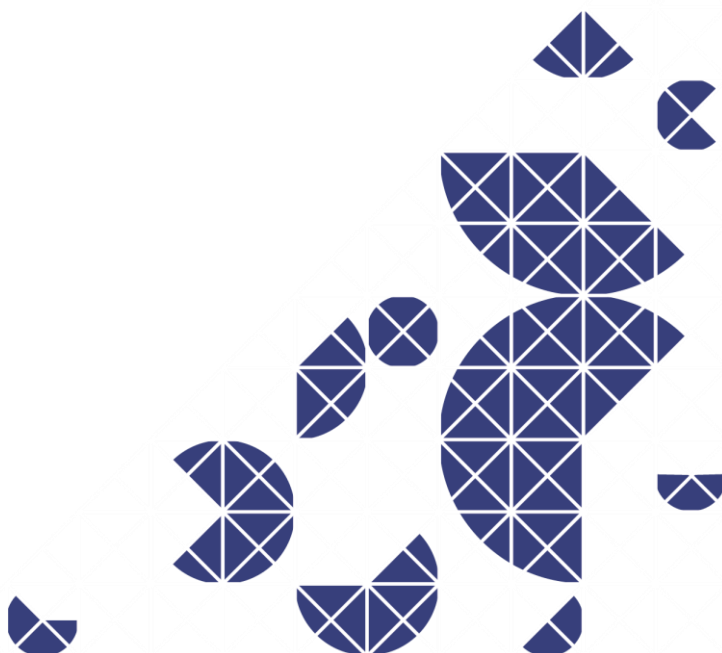
L01XK04

ŠÚKL kód:

2067D

Publikované dňa:

20.09.2024

Link:<https://niho.sk/publikovane-projekty/>

INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<https://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <https://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: 77

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritériá	10
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	14
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	14
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	16
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	16
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	18
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	20
3.4. Opis intervencie (B0001) [16,]	22
3.5. Registrácia technológie (A0020)	23
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	23
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)	24
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [16]	24
3.9. Relevantné komparátory (B0001)	25
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	27
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	28
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti	28
4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	29
4.3. Výsledky účinnosti	32
4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	36
4.5. Výsledky bezpečnosti	37
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	39
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	43
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti	43
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	43
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	52
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	54
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	55
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet	55
6.2. Základný scenár predložený DR	55
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	57
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	61
7.1. Etická analýza	61
7.2. Organizačné aspekty	62
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	63
8. Zdroje	66
9. Apendix	70
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	70
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	70
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	73
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	79
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	79

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	10
Tabuľka 2: Úrovně zníženia dávok pre TALA v monoterapii (karcinóm prsníka)	23
Tabuľka 3: Počet pacientov s diagnózou C50 liečených navrhovanými komparátormi podľa dát NCZI v roku 2022/27	

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	29
Tabuľka 5: Kritériá AIC a BIC pre OS v ramene TALA.....	45
Tabuľka 6: Kritériá AIC a BIC pre OS v ramene s chemoterapiou	45
Tabuľka 7: Prehľad kvality života podľa stavu a disutility AEs použité vo FEM	48
Tabuľka 8: Zastúpenie pacientov na jednotlivých dávkach TALA vo FEM	49
Tabuľka 9: Podiel liečiv v chemoterapeutickom režime a ich RDI v základnom scenári vo FEM	50
Tabuľka 10: Podiel liečiv v chemoterapeutickom režime a ich RDI v scenári NIHO vo FEM	50
Tabuľka 11: Zloženie následnej liečby v štúdií EMBRACA a upravené zloženie použité vo FEM	50
Tabuľka 12: Výsledky základného scenára predloženého DR	52
Tabuľka 13: Nákladová efektívnosť TALA voči chemoterapii podľa NIHO	54
Tabuľka 14: Výpočet pacientov vhodných na liečbu TALA podľa DR	56
Tabuľka 15: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, pri kategorizácii TALA k 01/2025	56
Tabuľka 16: Výpočet pacientov vhodných na liečbu TALA z prevalentného ramena – čiastkový výpočet PBVL	59
Tabuľka 17: Výpočet pacientov vhodných na liečbu TALA z incidentného ramena – čiastkový výpočet PBVL.....	59
Tabuľka 18: Predpokladané počty PSVL a PBVL pre BIA lieku TALA	60
Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO	60

Obrázky

Obrázok 1: Diagnostický postup a stanovenie rozsahu ochorenia podľa ESMO	19
Obrázok 2: Dizajn štúdie EMBRACA.....	30
Obrázok 3: Charakteristika ITT patientskej populácie v štúdií EMBRACA	32
Obrázok 4: KM krivky OS zo štúdie EMBRACA (ITT populácia), finálna analýza OS	33
Obrázok 5: KM krivky OS adjustované metódou RPSFTM na následnú liečbu PARP inhibítormi a/alebo karboplatinovými derivátmi (ITT populácia).....	33
Obrázok 6: A - KM krivky PFS zo štúdie EMBRACA (ITT populácia), B - Analýza PFS v podskupinách v štúdií EMBRACA	34
Obrázok 7: KM krivky PFS zo štúdie EMBRACA: A – pacienti s TNBC, B – pacienti HR+/HER2-	35
Obrázok 8: KM krivky TTD zo štúdie EMBRACA: A - v GHS v dotazníku EORTC QLQ-C30, B – na stupnici symptómov prsníka v dotazníku EORTC QLQ-BR23	36
Obrázok 9: Bezpečnosť v štúdií EMBRACA	38
Obrázok 10: Výskyt všetkých nehematologických TEAEs pri finálnom hodnotení výsledkov štúdie EMBRACA	38
Obrázok 11: Miera toxicity (hematologické AEs) v štúdií EMBRACA.....	39
Obrázok 12: Prehľad parametrizácií v ramene TALA v ukazovateli OS	46
Obrázok 13: Prehľad parametrizácií v ramene s chemoterapiou v ukazovateli OS	46
Obrázok 14: KM krivky a vybrané parametrizácie pre TALA a chemoterapiu v ukazovateli OS v časovom horizonte 20 rokov	47
Obrázok 15: KM krivky pre TALA a chemoterapiu v ukazovateli PFS	47
Obrázok 16: KM krivky pre TALA a chemoterapiu v ukazovateli ToT	49

Použité skratky

aBC	Pokročilý karcinóm prsníka, z angl. Advanced Breast Cancer
AEs	Nežiaduce udalosti, z angl. Adverse Events
AIC	Akaikeho informačné kritérium, z angl. Akaike Information Criterion
BC	Karcinóm prsníka, z angl. Breast Cancer
BCS	Prsník zachovávajúca operácia, z angl. Breast-conserving Surgery
BIC	Bayesianske informačné kritérium, z angl. Bayesian Information Criterion
BRCA	Tumor supresorové gény, z angl. BReast CAncer
CDK4/6	Cyklín-dependentná kináza 4/6
CI	Interval spoľahlivosti, z angl. Confidence Interval
CISH	Chromogénna in situ hybridizácia
CNS	Centrálny nervový systém
CPG	Usmernenie pre klinickú prax, z angl. Clinical Practice Guideline

CPS	Kombinované pozitívne skóre, z angl. Combined Positive Score
CT	Zobrazenie počítačovou tomografiou, z angl. Computed Tomography
CTCAE v4.03	Všeobecné terminologické kritériá AEs verzia 4.03, angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03
DCO	Termín zberu dát, z angl. Data Cut-off
DFI	Interval bez ochorenia, z angl. Disease-free Interval
DR	Držiteľ registrácie
EAG	Externá hodnotiacia skupina, z angl. External Assessment Group
EBC	Skorý karcinóm prsníka, z angl. Early Breast Cancer
ECOG	Východná kooperatívna onkologická skupina, z angl. Eastern Cooperative Oncology Group
EHA	Európska hematologická asociácia, z angl. The European Hematology Association
EMA	Európska lieková agentúra, z angl. European Medicines Agency
EORTC-QLQ-C30	Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny, z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Questionnaire
ER	Estrogénový receptor
ESCAT	ESMO škála pre klinickú použiteľnosť molekulárnych cieľov
ESMO	Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu, z angl. European Society for Medical Oncology
EVEX	Everolimus + exemestán
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FISH	Fluorescenčná in situ hybridizácia
GHS	Celkové zdravotné skóre, z angl. Global Health Score
HER2	Receptor 2 ľudského epidermálneho rastového faktora, z angl. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HER2-	HER2 negatívny
HR	Pomer rizík, z angl. Hazard Ratio
HR	Hormonálne receptory
HRQoL	Kvalita života spojená so zdravím - dotazník, z angl. Health-related Quality of Life) meraná cez dotazník EQ-5D
HTA	Hodnotenie zdravotníckej technológie, z angl. Health Technology Assessment -
CHMP i.v.	Výbor pre lieky na humánne použitie, z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use Intravenózna forma
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov, z angl. Incremental Cost-utility Ratio
IHC	Imunohistochemia
IO	Indikačné obmedzenie
ITT	Populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť, z angl. Intention to Treat
IZA	Inštitút zdravotných analýz
KM krivky	Kaplan-Meierove krivky
laBC	Lokálne pokročilý karcinóm prsníka, z angl. Locally-advanced Breast Cancer
LN	Lymfatická uzlina, z angl. Lymph Node
mBC	Metastatický karcinóm prsníka, z angl. Metastatic Breast Cancer
mCRPC	Metastatický karcinóm prostaty rezistentný voči kastrácii, z angl. Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer
MDS/AML	Myelodysplastický syndróm/akútna myeloblastová leukémia
MeSH	Nadpisy medicínskych pojmov, z angl. Medical Subject Headings
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MRI	Zobrazenie magnetickou rezonanciou, z angl. Magnetic Resonance Imaging
mTOR	Cicavčia cieľová kináza rapamycínu, z angl. Mammalian Target of Rapamycin
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva SR
n	Počet
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	Národný Onkologický ústav (Spojených štátov Amerických), z angl. National Cancer Institute
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva, z angl. The National Institute for Health and Care Excellence
ONK	Onkológ
OS	Celkové prežívanie, z angl. Overall Survival
OZ	Občianske združenie
p.o.	Perorálna forma
PARP	Poly(adenozín difosfát - ribóza) polymeráza

PCT	Liečebný režim podľa výberu lekára, z angl. Physician's Choice Therapy
PD	Progresia ochorenia, z angl. Progressed Disease
PD-L1	Ligand proteínu programovanej smrti 1, z angl. Programmed Death-ligand 1
PFS	Prežívanie bez progresie, z angl. Progression-free Survival
PH	Proporcionalita rizík, z angl. Proportional Hazards
PIK3CA	Fosfatidylinozitol-4,5- bisfosfát 3-kinázová katalytická podjednotka alfa
PR	Progesterónový receptor
PSM	Model rozdeleného prežívania, z angl. Partition Survival Model
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia
s.c.	Subkutánna forma
SAEs	Závažné nežiaduce udalosti, angl. Serious AEs
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku, z angl. Summary of Product Characteristics
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TALA	Talazoparib
TEAEs	AEs súvisiace s liečbou, z angl. Treatment-emergent AEs
TNBC	Trojito negatívny karcinóm prsníka, z angl. Triple-negative Breast Cancer
TNM8 UICC	Ôsma edícia stupňovacieho systému Tumor-uzlina-metastáza podľa Zväzu pre medzinárodnú kontrolu rakoviny, z angl. Tumor-Node-Metastasis Union for International Cancer Control
TTD	Čas do klinicky významného zhoršenia celkovej kvality života , z angl. Time to Deterioration
UICC	Zväz pre medzinárodnú kontrolu rakoviny, z angl. Union for International Cancer Control
US	Ultrazvuk, z angl. Ultrasonography
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia, z angl. World Health Organization
Z. z.	Zbierka zákonov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZP	Zdravotná poisťovňa

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Talzenna** v indikácii na liečbu dospelých pacientov s karcinómom prsníka so zárodočnými mutáciami BRCA1/2, ktorí majú HER2-negatívny lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm prsníka, **nakolko nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti (ani pri nulovej úhrade by nebola dosiahnutá nákladová efektívnosť) podľa § 7 zákona 363/2011 Z. z. z dôvodu malého prínosu a vysokých inkrementálnych nákladov.**

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- **Karcinóm prsníka (BC) je celosvetovo najčastejším nádorovým ochorením u žien a aj najčastejšou príčinou úmrtia žien v súvislosti s onkologickým ochorením.** Lokálne pokročilý (laBC) a metastatický karcinóm prsníka (mBC) sa považuje za nevyliciteľný, pacientky sú liečené nekuratívnu liečbou. Nástup ochorenia je spájaný s výrazne zhoršenou kvalitou života a vytvára psychickú záťaž nielen na pacientky, ale aj blízkych, ktorí sa snažia ich podporovať a pomáhať im. Prítomnosť zárodočných mutácií BRCA 1 alebo 2 (BRCA1/2) výrazne zvyšuje riziko vzniku niektorých druhov rakoviny, vrátane rakoviny prsníka. V súčasnosti nie je dostupná cieľená liečba pre pacientov s BC s mutáciami BRCA1/2 podľa medzinárodných odporúčaní.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **TALA = talazoparib**
- Komparátor:
 - **chemoterapeutický režim** – liečivá kapecitabín, vinorelbín, eribulín, gemcitabín alebo karboplatina,
 - **everolimus a exemestán (EVEX).**

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **TALA preukázal prínos v prežívaní bez progresie (z angl. Progression-free Survival, PFS) v porovnaní s chemoterapeutickým režimom zloženým z liečiv kapecitabín, gemcitabín, vinorelbín a eribulín a v porovnaní s kombináciou EVEX. DR nedodal porovnanie voči kombinácii EVEX, avšak predpokladáme s neistotou rovnakú účinnosť EVEX ako pri kapecitabíne.**
- **TALA nepreukázal prínos v celkovom prežívaní (z angl. Overall Survival, OS) a preukázal prínos v PFS voči chemoterapeutickému režimu na základe výsledkov klinickej štúdie EMBRACA. Pre účely hodnotenia považujeme prínos TALA a chemoterapie v OS za podobný.** Podrobnú argumentáciu, prečo NIHO považuje prínos TALA a chemoterapie v OS za podobný, je v kapitole 4.6.4. Účinnosť TALA v porovnaní s chemoterapiou bola hodnotená na základe klinickej štúdie EMBRACA.
 - TALA nepreukázal prínos a nedosiahol štatisticky významné zlepšenie v OS voči chemoterapii s **HR = 0,848** (95 % CI 0,670 – 1,073; **P = 0,17**). Medián OS pre rameno s TALA bol 19,3 mesiacov (95 % CI 16,6 – 22,5) a pre rameno s chemoterapiou bol 19,5 mesiacov (95 % CI 17,4 – 22,4). Pri finálnom termíne zberu dát v ramene s TALA došlo k úmrtiu 75,3 % pacientov a v ramene s chemoterapiou 75,0 % pacientov. TALA nepreukázal štatisticky významný prínos v OS voči chemoterapii ani po očistení dát o následnú liečbu PARP inhibítormi a platinovými derivátmi.
 - TALA dosiahol štatisticky významné zlepšenie v PFS voči chemoterapii s **HR = 0,54** (95 % CI 0,41 – 0,71; $p < 0,001$). Medián PFS v ramene TALA bol 8,6 mesiacov (95 % CI 7,2 – 9,3) a v ramene s chemoterapiou 5,6 mesiacov (95 % CI 4,2 – 6,7).
- **Kvalita života** bola hodnotená podľa dotazníka EORTC QLQ-C30. V ramene s TALA bolo dosiahnuté zlepšenie skóre celkovej kvality života o +2,1 (95 % CI 0,1 – 4,1) a zhoršenie v ramene s chemoterapiou o –5,7 (95 % CI –10,0 až –1,4), rozdiel bol štatisticky významný ($p = 0,001$). V ramene s TALA bol medián TTD (Time to Deterioration, teda čas do klinicky významného zhoršenia kvality života) 26,3 mesiacov

(95 % CI 16,3 – 30,5) a v ramene s chemoterapiou 6,7 mesiacov (95 % CI 4,9 – 12,6). HR pre TTD v ramene s TALA voči chemoterapii bol 0,385 (95 % CI 0,264 – 0,563).

- **Bezpečnosť** pri liečbe TALA a chemoterapii považujeme za podobnú, v oboch ramenách došlo k podobnému výskytu nežiaducich udalostí (z angl. Adverse Events, AEs). Najčastejšími AEs (s výskytom u viac ako 30 % pacientov) v ramene s TALA boli anémia, nevoľnosť, únava, neutropénia a bolesť hlavy a v ramene s chemoterapeutickým režimom nevoľnosť, únava a neutropénia.
- Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu EMBRACA považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu TALA voči chemoterapii. Limitáciou z hľadiska internej validity je nezaslepený dizajn štúdie a za limitáciu považujeme aj porušenie proporčnosti rizík pri OS, preto porovnanie OS TALA voči chemoterapii s použitím HR nepovažujeme za spoľahlivé. Externú validitu štúdie EMBRACA považujeme za limitovanú vzhľadom na inklúzne kritériá štúdie. Do štúdie mohli byť zaradení len pacienti s rádiologicky a operačne neliečiteľným laBC a alebo mBC a tiež len s výkonnostným stavom ≤ 2 podľa ECOG, čo nie je zohľadnené v požadovanom indikačnom obmedzení úhrady v slovenskom kontexte.
- **DR po výzve na opravu č. 1 nedodal porovnanie TALA voči karboplatine, navrhol však úpravu indikačného obmedzenia, ktorá je uvedená v časti 3.8.** Liečba karboplatinou nebola povolená v štúdiu EMBRACA v ramene s chemoterapiou.
- **Prínos TALA voči kombinácii EVEX je založený na predpoklade podobnej účinnosti na základe štúdie BOLERO-6.** V štúdiu BOLERO-6 bola preukázaná podobná účinnosť EVEX a kapecitabínu, ktorý mal významné zastúpenie v ramene s chemoterapeutickým režimom v štúdiu EMBRACA. Tento predpoklad akceptujeme s neistotou vzhľadom na heterogenitu pacientov medzi štúdiami BOLERO-6 a EMBRACA. Prínos TALA voči EVEX tak považujeme za preukázaný.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **TALA pri požadovanej výške úhrady [] € za 1 mg balenie a [] € za 0,25 mg balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol TALA voči chemoterapii ICUR vo výške [] €/QALY ([] QALY), pričom prahová hodnota bola 60,6-tisíc €/QALY. V predloženej základnej scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.
- **Podľa NIHO nastavenia dosahuje TALA voči chemoterapii ICUR vo výške 1,04 mil. €/QALY, pričom prahová hodnota je 40,4-tisíc €/QALY.** TALA dosahuje klinický prínos voči chemoterapii [] QALY s inkrementálnymi nákladmi vo výške [] €.

Pri NIHO nastavení nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu za liek Talzenna podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. z dôvodu nepreukázaného prínosu TALA v OS a vysokých nákladov na testovanie mutácií BRCA1/2, ktoré je podmienkou pre úhradu lieku (ani pri nulovej úhrade by nebola dosiahnutá nákladová efektívnosť). Nakoľko nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu za liek Talzenna pre splnenie legislatívnych požiadaviek, k neistote sa nevyjadrujeme.

Dopad na rozpočet

- **V analýze nákladovej efektívnosti nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., preto nie je možné stanoviť ani vplyv na rozpočet v nastavení NIHO.**

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	30.04.2024
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	01.05.2024
Zverejnenie projektového protokolu	10.07.2024
Prerušenie konania č. 1 (súčasťou žiadostí č. 34041, 34043)	02.08.2024 - 28.8.2023 (01.08.2024 bola zverejnená Výzva č. 1, DR odpovedal na výzvu 28.8.2023)
Vydanie odporúčania	20.09.2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	116 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva talazoparib v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s karcinómom prsníka v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splnía talazoparib zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva talazoparib?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zhubné nádory prsníka • MKCH-10¹: 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>MeSH²: Breast Neoplasms, Triple Negative Breast Neoplasms, BRCA1 Protein, BRCA2 Protein</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<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>

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10).

² [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Chemoterapeutický režim, konkrétne liečivá:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kapcitabín 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 kapcitabínu 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. • 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>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>MeSH: Capecitabine, Gemcitabine, Vinorelbine, Eribulin, Carboplatin, Everolimus</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. Overall Survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</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-5D³ a EORTC QLQ-BR23 špecifický pre ochorenie
<p>Bezpečnosť</p>	<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>
<p>Dizajn štúdií</p>	

³ 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.

(z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálnopacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

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

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁴, SÚKL).
- 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, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE).
- 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.

Vysvetlenia k 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

⁴ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

hodnotenia a ďalej sa viac zamerat' 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 klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 12.6.2024 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 12.6.2024 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov na základe MeSH termínov uvedených v tabuľke PICO (Tabuľka 1). Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité hodnotenia NIHO č. 30A a č. 71B a boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované autorkou (KJ) a kontrolované vedúcimi (MJ, LŠ, MP, LG).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie a nepriameho porovnania bolo prebrané z hodnotenia NICE.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 10.07.2024.

V rámci zapojenia odborníkov bola najprv (10.07.2024) oslovená relevantná lekárska odborná spoločnosť. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej onkologickej spoločnosti. Do hodnotenia sa zapojila jedna odborníčka, ktorej bola naša žiadosť posunutá Slovenskou onkologickou spoločnosťou. Odborníčka nám v priebehu hodnotenia dodala aj odpovede na ciele upresňujúce otázky formou emailu.

Pacientske organizácie boli kontaktované 15.07.2024 so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia. Oslovené bolo občianske združenie (OZ) Amazonky, ktoré nám poskytlo vstup.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná

v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrazeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1, 2]

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 (MKCH-10 kód C50) u žien je najčastejšou príčinou úmrtí spojených s rakovinou [3].

BC je zhubný karcinóm, ktorý vzniká z buniek prsníka, ktoré začali abnormálne rásť a rozmnožili sa, aby sformovali hrčku alebo nádor. Karcinóm postihuje hlavne bunky v duktoch (mliekovody smerujúce k bradavke) alebo v lobuloch (žliazky produkujúce materské mlieko).

V prípade nádoru s nadmernou expresiou hormónových receptorov (HR) pre estrogén (estrogénový receptor, ER) a progesterón (progesterónový receptor, PR) sa jedná o HR+ nádor, ktorého rast je stimulovaný hormónmi. Ďalším dôležitým receptorom je HER2 proteín (z angl. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, receptor 2 ľudského epidermálneho rastového faktora), ktorý sa podieľa na raste rakovinových buniek. HER2-negatívny (HER2-) je podtyp BC charakteristický rakovinovými bunkami, ktoré majú na svojom povrchu malé množstvo alebo žiadny HER2 proteín. V dôsledku malého množstva proteínu HER2 tieto bunky môžu rásť pomalšie a je menej pravdepodobné, že sa vrátia alebo sa rozšíria do iných častí tela ako rakovinové bunky, ktoré majú na svojom povrchu veľké množstvo HER2 [4].

BRCA1 a BRCA2 sú tumor supresorové gény, ktoré produkujú proteíny, ktoré pomáhajú opraviť poškodenú DNA. Pacientky so zárodočnou (t.j. germinatívnou) mutáciou génov BRCA1 a BRCA2 nemajú tento opravný mechanizmus, preto majú zvýšené riziko niektorých druhov rakoviny. Približne 5 % všetkých BC a až 25 % prípadov BC vyskytujúcich sa u pokrvného príbuzenstva je spôsobených BRCA1/2 mutáciou.

Pokročilý karcinóm prsníka (z angl. advanced Breast Cancer, aBC) zahŕňa lokálne pokročilý karcinóm prsníka (z angl. locally advanced Breast Cancer, laBC) s neoperovateľným nádorom (neresekovateľný laBC) a metastatický karcinóm prsníka (z angl. metastatic Breast Cancer, mBC). Predmetom tohto hodnotenia je aBC (laBC a mBC)

s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2-negatívny, ktorý môže byť HR+ alebo HR- (t.j. trojito-negatívny podtyp, angl. Triple Negative Breast Cancer, TNBC).

Rizikové faktory ochorenia

BC sa vyskytuje najmä u žien, pričom len 1 % zo všetkých novo-diagnostikovaných prípadov BC predstavujú muži. Postihuje najmä ženy po 50. roku života. Pacienti s príbuzným prvého stupňa (rodič, súrodenec alebo dieťa) s BC majú dvojnásobne vyššie riziko vzniku BC oproti pacientom bez takejto anamnézy. Riziko sa zvyšuje trojnásobne, ak príbuznej bol diagnostikovaný BC pred menopauzou.

Pacienti, ktorí zdedili škodlivý variant BRCA1 a/alebo BRCA2, majú riziko vývinu rakoviny v mladšom veku. Žena nositeľka BRCA1 mutácie má 65 % - 95 % celoživotné riziko karcinómu prsníka, viac než 90 % dedičných karcinómov prsníka a vaječníkov sa pripisuje mutácii v BRCA1 alebo BRCA2. Riziko stúpa s vekom, vo veku 70 - 80 rokov je toto riziko až 70 % oproti ženám v bežnej populácii bez mutácie (kde je na úrovni 10 %).

Rizikové sú aj reprodukčné faktory ako neskorá menopauza a prvé tehotenstvo v neskoršom veku (>35 rokov). Medzi ďalšie faktory patrí vysoká postava, benígne ochorenie prsníka, denzné tkanivo prsníku, vyššia hladina endogénnych estrogénov, hormonálna terapia, obezita u žien po menopauze, zvýšená konzumácia alkoholu a fajčenie. Medzi protektívne faktory sa patrí fyzická aktivita, dojčenie, rodičovstvo, či regulácia hmotnosti v menopauze [5].

Závažnosť a symptómy

BC je charakterizovaný viacerými symptómami, avšak prvým nápadným príznakom je zvyčajne hrčka alebo lokálne zhrubnutie tkaniva v prsníku [6]. Ďalšie symptómy pacientov s karcinómom prsníka sú [2]:

- zmena vo veľkosti a tvare prsníka,
- vtiahovanie kože alebo zhrubnutie v tkanive prsníka,
- vtiahnutá bradavka,
- vyrážka na bradavke,
- výtok z bradavky,
- opuch alebo hrčka v pazuche,
- pretrvávajúca bolesť alebo nepríjemný pocit v prsníku,
- začervenanie na koži prsníka,
- zhrubnutie kože.

Pokročilý BC v poslednom štádiu najčastejšie metastázuje do kostí, pľúc, mozgu a pečene. Príznaky mBC môžu byť veľmi odlišné v závislosti od lokalizácie metastáz. Medzi možné prejavy metastatického ochorenia patrí [7]:

- bolesť chrbta, kostí alebo kĺbov, ktorá neustupuje,
- ťažkosti s močením,
- necitlivosť alebo slabosť kdekoľvek v tele,
- neustály suchý kašeľ,
- dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním,
- bolesť na hrudníku,
- strata chuti do jedla,
- nadúvanie, bolesť alebo citlivosť brucha,
- neustála nevoľnosť, vracanie alebo úbytok hmotnosti,
- žltacka,
- silné bolesti hlavy,
- problémy so zrakom (rozmazané videnie, dvojité videnie, strata zraku),
- záchvaty,
- strata rovnováhy,
- zmätenosť.

Pokročilý BC je nevyliciteľné ochorenie, avšak je chronicky liečiteľné s mediánom celkového prežívania (z angl. Overall Survival, OS) približne 3 roky [8]. Pri laBC je 5-ročné prežívanie pacientiek 86,1 %, pri metastatickom BC

(IV. štádium) je 5-ročné prežívanie iba 30 % [9]. Hlavnou príčinou úmrtia je metastatický rozsev. De novo metastatická choroba a rekurentná metastatická choroba sa môžu líšiť biologicky. Rekurentné ochorenie býva zvyčajne agresívnejšie a ťažšie liečebne ovplyvniteľné.

Onkologická diagnóza a jej manažment vždy predstavuje enormnú nielen fyzickú, ale aj psychickú záťaž na pacienta a jeho blízkych. Kvalitu života onkologických pacientov jednoznačne ovplyvňuje strach zo smrti alebo relapsu ochorenia. Navyše, pri pacientkach trpiacich karcinómom prsníka je špecifickým následkom liečby strata alebo deformácia prsníka, symbolu ženskosti, ktorá má výrazný dopad na sebavedomie ženy z dôvodu osobného pocitu zníženej fyzickej príťažlivosti, čo následne môže ovplyvniť nadväzovanie známostí, či sexuálny život. S pocitom menejcennosti a neustálym strachom sa potom spája vyvinutie depresie, úzkosti, poruchy spánku, či znížený apetít [10].

OZ Amazonky uvádza, že u každej ich dotazovanej členky došlo k zmene života oproti životu pred chorobou. Mnohé popísali potrebu vyhľadať odborníka - psychológa, psychoterapeuta, psychiatra. Tiež vyhľadali aj odborníkov v sociálnej oblasti alebo zdravotných pracovníkov, ako sú fyzioterapeuti, prípadne špecialisti (lekári), ktorí riešia následky vedľajších účinkov liečby (neuroológ, ortopéd, kardiológ). Veľkou pomocou po psychologickú stránku je aj členstvo v patientskych organizáciách, ktoré v mnohom suplementujú odbornú pomoc. Väčšina pacientiek udáva dlhodobú únavu. V závislosti od stavu ochorenia, ale aj typu liečby, sú niektoré pacientky dlhodobo PN, na invalidnom dôchodku, iné pracujú na skrátenej úväzok. Časť pacientiek ostalo vykonávať pracovné aktivity, tak ako pred ochorením, aj keď sa u nich prejavuje výrazná únava. Práca a normálne fungovanie v bežnom živote pre nich predstavuje určitú formu odpútania sa od ochorenia, prípadne sú kvôli finančnému zabezpečeniu rodiny (matky samoživiteľky) nútené pracovať. Mnohé pacientky s BRCA mutáciami ochorejú v mladom veku často aj pred 30-tkou. Sú to aktívne ženy, ktoré pracujú a starajú sa o maloleté deti. Ako príklad patientska organizácia uvádza prípad pacientky s BRCA mutáciou v metastatickom štádiu.

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Klasifikácia karcinómu prsníka [1]

V závislosti od hormonálneho a HER2- statusu sa BC delí na podtypy:

- **HR+/HER2- (luminálny podtyp A)** – charakteristický expresiou HR – ER alebo PR, HER2-,
- **ER+ (luminálny podtyp B)** – charakteristický expresiou ER a PR, môže sa ďalej deliť na HER2- a HER2+ BC,
- **HER2+** - bez expresie ER a PR, HER2+,
- **HR-/HER2- (TNBC)** – charakterizovaný absentujúcou expresiou HR (t.j. ER aj PR) a HER2.

Najrozšírenejším podtypom je práve luminálny podtyp A (72,6 %), nasleduje TNBC (11,3 %) a luminálny podtyp B (11,2 %) [11]. Prevažná väčšina všetkých BC, 70 % - 80 % je HR+ BC [12]. TNBC je signifikantne agresívnejší ako iné molekulárne podtypy.

3.2.1. Národné a medzinárodné odporúčania

Diagnostika [1, 13]

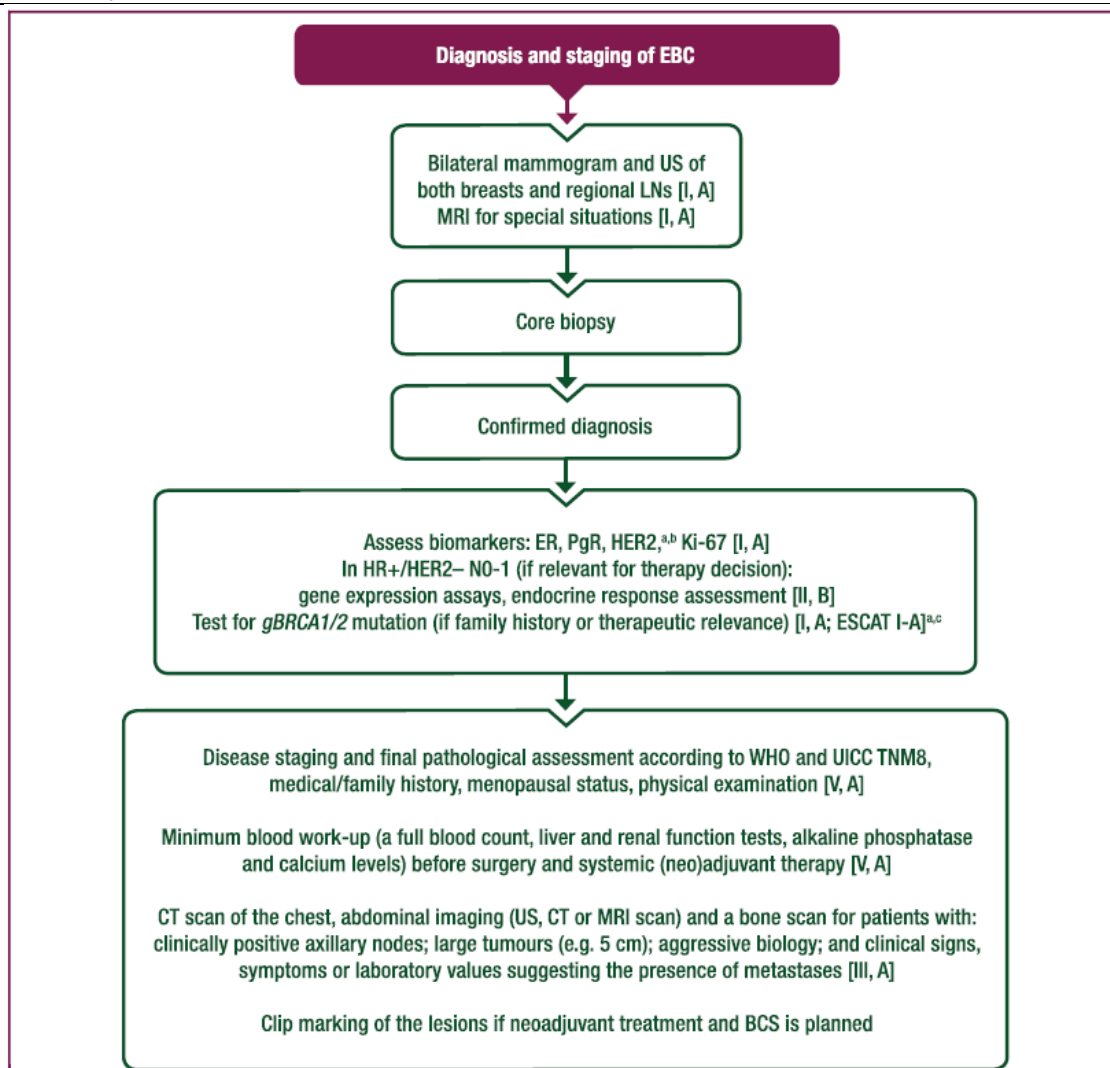
Medzi prvé klinické vyšetrenia patrí prehmatanie prsníkov a blízkych lymfatických uzlín. Diagnostika samotného BC a určenie štádia ochorenia ďalej zahŕňa podľa diagnostických postupov Európskej spoločnosti pre medicínsku onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology, ESMO) klinické vyšetrenie, zobrazovacie vyšetrenia (ultrazvuk/mamografia/magnetická rezonancia), biopsiu a laboratórne vyšetrenia pre potvrdenie diagnózy (Obrázok 1).

Biopsia je potrebná na určenie typu nádoru, ak ho zobrazovacie metódy odhalia, a na určenie následnej terapie. Vykonáva sa pomocou ihly pod navigáciou ultrazvuku, alebo inej zobrazovacej metódy. Konečná diagnóza by mala byť stanovená podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (World Health Organization, WHO) a ôsmej edície stupňovacieho systému Tumor-uzlina-metastáza podľa Zväzu pre medzinárodnú kontrolu rakoviny (z angl. Tumor-Node-Metastasis Union for International Cancer Control, TNM8 UICC).

Prítomnosť HR a HER2 receptorov je dôležitý faktor pre nasledujúci výber liečby. HER2 status (pozitívny/negatívny) sa určuje imunohistochemicky (IHC) a/alebo fluorescenčnou in situ hybridizáciou (FISH). Pri IHC sa testujú hladiny HER2 proteínov, pričom výsledok IHC ≥ 3 bol všeobecne považovaný za HER2+ a < 3 za HER2-. Podľa najnovších postupov, je pri nízkych hladinách HER2 s výsledkom IHC 1-2 považovaný za HER2-low podtyp a pri výsledku IHC 0 za HER2-0 (alebo jednoducho HER2-). V prípade IHC výsledku 2, je potrebné vyšetrenie FISH na posúdenie HER2 pozitIVITY/negativity. V prípade pozitívneho FISH výsledku sa jedná o HER2+ a v prípade negatívneho výsledku o HER2-low podtyp BC [14].

Okrem HER2 statusu sa pri diagnóze BC zisťuje status hormonálnych receptorov (pozitivita/negativita progesterónových a estrogénových receptorov), v špecifických prípadoch sa robia testy proliferáčnych markerov či ďalšie genetické testy. Stav hormonálnych receptorov a HER2 v nádore sú štandardne hlavné faktory rozhodovania o tom, aká liečba bude najúčinnjšia. HER2 status sa liečbou a ani v metastatických tumoroch nezvykne meniť, no rekurentné tumory je odporúčané pretestovať.

Obrázok 1: Diagnostický postup a stanovenie rozsahu ochorenia podľa ESMO



Vysvetlivky: BCS – prsník zachovávajúca operácia (z angl. Breast-conserving Surgery), CISH – chromogénna in situ hybridizácia, CPG – usmernenie pre klinickú prax (z angl. Clinical Practice Guideline), CT – počítačová tomografia (z angl. Computed Tomography), EBC – skorý BC (z angl. Early BC), ESCAT – ESMO škála pre klinickú použiteľnosť molekulárných cieľov, gBRCA1/2 - zárodočná línia BRCA1/2, LN - lymfatická uzlina (z angl. Lymph Node), MRI – zobrazenie magnetickou rezonanciou (z angl. Magnetic Resonance Imaging), TNM8 – Tumor-uzlina-metastáza ôsma edícia, UICC - Zväz pre medzinárodnú kontrolu rakoviny (z angl. Union for International Cancer Control), US – ultrazvuk (z angl. Ultrasonography)

Zdroj: [13]

Ďalšie terapeuticky relevantné biomarkery, ktoré sa majú hodnotiť ako súčasť rutínnej klinickej praxe, zahŕňajú: stav zárodočnej BRCA1/2 mutácie (gBRCAm) v HER2-negatívnom mBC, stav expresie ligandu proteínu programovanej smrti 1 (z angl. Programmed Death-ligand 1, PD-L1) pri TNBC a fosfatidylinozitol-4,5- bisfosfát 3-kinázová katalytická podjednotka alfa (PIK3CA) v ER/PR-pozitívnom, HER2-negatívnom mBC [I, A; Skóre ESCAT: I-A]. Genómový profil a ďalšie diagnostické testy (napr. na nádorovom tkanive alebo cirkulujúcej nádorovej DNA - ctDNA) by sa mali vykonávať ako súčasť bežnej klinickej praxe len vtedy, ak výsledok zmení liečebný prístup podľa stupnice ESCAT, alebo ak má pacient prístup k príslušným klinickým skúšaniam [V, B].

Pri mBC sa podľa odporúčaní ESMO vykonáva aj zobrazovacie vyšetrenie určujúce rozsah ochorenia (metastáz), ktoré zahŕňa CT hrudníka a brucha a kostnú scintigrafiu [II, A]. U symptomatických pacientov by sa malo vždy vykonať zobrazovanie mozgu, najlepšie pomocou MRI [II, B] pre potvrdenie prítomnosti metastáz. Toto vyšetrenie nie je potrebné vykonávať u všetkých asymptomatických pacientov pri počiatkovej diagnóze mBC alebo počas monitorovania ochorenia [13, 15].

3.2.2. Klinická prax na Slovensku

Podľa DR sú pre manažment karcinómu prsníka u pacientov najrelevantnejšie odporúčané postupy Českej onkologickej spoločnosti a medzinárodné odporúčané ESMO [16].

Podľa vyjadrenia klinickej odborníčky je pacient v liečbe klinického onkológa a štandardne ide o pokračovanie liečby metastatického ochorenia, resp. liečba relapsu ochorenia, ktoré bolo predliečené v rámci neoadjuvantnej, resp. adjuvantnej liečby. Na určenie podtypu BC je potrebné vyšetrenie zárodočných mutácií BRCA1/2, ktoré je indikované u pacientiek s TNBC vo veku do 60 rokov a pacientkam spĺňajúcim indikačné kritériá vyšetrenia podľa rodinnej a osobnej anamnézy. Podľa analýzy Inštitútu zdravotných analýz (IZA) MZ SR o karcinóme prsníka existujú v SR značné regionálne rozdiely vo vyšetrení zárodočných mutácií. Aktuálna znalosť o prevalencii variantov génov v populácii metastatického TNBC a HR+/HER2- nádoru je nízka. Pomohlo by rozšírenie indikácie vyšetrenia pre všetkých pacientov s TNBC a HR+ HER2- BC, aj pre rodinných príslušníkov, ktorí môžu byť zatiaľ asymptomatickí nosiči génov a mohli by profitovať z preventívnych opatrení.

Podľa OZ Amazonky absolvuje väčšina novodiagnostikovaných pacientov viaceré vyšetrenia u odborníkov ako gynekológa, rádiológa, klinického onkológa a genetika. Podľa OZ je dĺžka od prvej návštevy lekára po určenie diagnózy rôzna a závisí od pacientky, od možných voľných termínov a lokality, kde pacientka na Slovensku žije. Čas na potvrdenie diagnózy trvá od 1 mesiaca po niekoľko mesiacov, až roky. Čakanie na výsledok genetického vyšetrenia zárodočných mutácií BRCA1/2 trvá od niekoľkých týždňov až po niekoľko mesiacov, zaznamenaný bol prípad aj s trvaním viac ako rok. Následne pacientky absolvujú návštevy lekárov v závislosti od typu ochorenia a nasadenej liečby. OZ uviedlo aj prípad pacientky, ktorý je opísaný vo vstupe patientskej organizácie v kapitole 9.3.

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.3.1. Národné a medzinárodné odporúčania

Pre manažment karcinómu prsníka u pacientov na Slovensku so zárodočnými mutáciami v génoch BRCA1 a BRCA2 považujeme za najrelevantnejšie medzinárodné odporúčané postupy ESMO.

Podľa odporúčaní ESMO z roku 2023 je liečba mBC rozdelená podľa hormonálneho statusu pacienta [13, 16]:

A. Pacienti s HR+/HER2- mBC

1. línia

Pacient bez rizika orgánového zlyhania:

- Inhibitor CDK 4/6 je štandardom liečby v prvej línii u pacientov s HR+/HER2- metastatickým karcinómom prsníka. [I, A] (palbociklib + letrozol, ribociklib + fulvestrant/letrozol, abemaciclib + inhibitor aromatázy)
- Monoterapia hormonálnou liečbou v prvej línii by mala byť vyhradená pre malú skupinu pacientov s komorbiditami alebo výkonnostným skóre, ktoré znemožňuje liečbu kombináciami s inhibítormi CDK4/6.

- Pre- a perimenopauzálné ženy musia dostávať liečbu zaisťujúcu supresiu funkcie ovárií navyše k ostatným hormonálnym terapiám.

Pacient s rizikom orgánového zlyhania:

- Sekvenčná chemoterapia jedným liečivom je vo všeobecnosti uprednostňovaná pred kombinačnými stratégiami. U pacientov, u ktorých je potrebná rýchla odpoveď z dôvodu hroziaceho zlyhania orgánov, sa preferuje kombinačná chemoterapia. [II, A]
- Dostupné liečivá pre monoterapiu zahŕňajú antracyklíny, taxány, kapecitabín, eribulín, vinorelbín, platínu a iné látky.
- Ak je dostupná, je jednou z možností prvej línie chemoterapie kombinácia taxánu alebo kapecitabínu s bevacizumabom [I, C].

2. línia

Pacient predtým liečený chemoterapiou

- Pre liečbu pacientov s HER2-low (mBC po aspoň jednej línii chemoterapie) by mal byť zvážený trastuzumab deruxtekan [I, B].

Pacient bez rizika orgánového zlyhania bez predliečenia chemoterapiou:

- Možnosťou je kombinácia everolimus-exemestán, keďže významne predlžuje prežívanie bez progresie (z angl. Progression-free Survival, PFS) [I, B]. Tamoxifen alebo fulvestrant sa tiež môžu kombinovať s everolimusom [II, B].
- Iný typ hormonálnej liečby ako v 1. línii ± inhibítor CDK4/6
- Fulvestrant monoterapia
- Kombinácia alpelisib-fulvestrant je možnosťou liečby pre pacientov s mutáciami PIK3CA (v exónoch 7, 9, alebo 20), s predchádzajúcou liečbou inhibítormi aromatázy (±CDK4/6 inhibítormi) a patričnými hladinami HbA1c [I, B].
- Elacestrant (ak je dostupný) je možnosťou pre pacientov s HR+/HER2- aBC alebo mBC s mutáciou ESR1 po progresii na aspoň jednej línii hormonálnej liečby [I, A].
- Monoterapia inhibítormi PARP (olaparib alebo talazoparib) by mala byť zvážená u pacientov so zárodočnými patogenickými mutáciami BRCA1/2 [I, A] a ako možnosť pre pacientov so somatickými patogénnymi alebo pravdepodobne patogénnymi mutáciami BRCA1/2 alebo zárodočnými mutáciami PALB2.

3. a ďalšia línia

- Pre liečbu pacientov s HER2-low mBC po aspoň jednej línii chemoterapie by mal byť zvážený trastuzumab deruxtekan [I, B].
- Pre pacientov s HR+/HER2-zero mBC po aspoň dvoch líniiach chemoterapie mal byť zvážený sacituzumab govitekan.
- Chemoterapia.

B. Pacienti s trojito-negatívnym mBC

1. línia

Pozitivita PD-L1:

- V prípade positivity PD-L1 imunitných buniek (Ventana SP142) kombinácia atezolizumabu a nab-paklitaxelu u pacientov, u ktorých je interval bez ochorenia (z angl. Disease-free Interval, DFI) ≥ 12 mesiacov v krajinách, v ktorých je táto indikácia schválená [II, A].
- V prípade kombinovaného pozitívneho skóre (z angl. Combined Positive Score, CPS) ≥ 10 , kombinácia pembrolizumabu a paklitaxelu, nab-paklitaxelu alebo karboplatiny s gemcitabínom u pacientov, u ktorých je DFI ≥ 6 mesiacov [I, A].

Pozitivita zárodočných mutácií BRCA1 alebo BRCA2:

- Ak sú prítomné zárodočné mutácie v génoch BRCA a súčasná negativita PD-L1, uprednostňovanými možnosťami sú olaparib alebo talazoparib [I, A] alebo chemoterapia karboplatinou.

Negativita PD-L1, zárodočné BRCA divokého typu, bez rizika orgánového zlyhania

- Monoterapia taxánom je najčastejšou možnosťou.
- Antracyklíny sú možnosťou v prípade žiadnej predchádzajúcej expozície, alebo ak je možné ich nasadiť znovu.

Negativita PD-L1, zárodočné BRCA divokého typu, s rizikom orgánového zlyhania

- V prípade hroziaceho orgánového zlyhania, je uprednostňovaná kombinačná liečba založená na taxáne a/alebo antracyklíne, a zahrňajúci bevacizumab (iba v prvej línii), ak je dostupný.

2. línia

- Sacituzumab (ak je dostupný) je uprednostňovanou možnosťou liečby po predchádzajúcej chemoterapii [I, A].

3. a ďalšia línia

- U pacientov s HER2-low metastatickým karcinómom prsníka po aspoň jednej línii chemoterapie by mal byť zvážený trastuzumab deruxtekan [I, B].
- Po progresii sa všetky chemoterapeutické odporúčania pre HER2-negatívne ochorenie vzťahujú tiež na trojito negatívny karcinóm, ako eribulín, kapecitabín a vinorelbín.

3.3.2. Klinická prax na Slovensku

Na Slovensku nie je vytvorený štandardný diagnosticko-terapeutický postup pre predmetné ochorenie, preto sa podľa DR používajú postupy ESMO a Českej onkologickej spoločnosti (ktoré vychádzajú z odporúčaní ESMO, preto ich bližšie nereportujeme) .

V súčasnosti na Slovensku nie je z verejného zdravotného poistenia (VZP) štandardne hrađený (t. j. kategorizovaný) žiadny PARP inhibítor na liečbu BC.

Podľa vyjadrenia odborníčky na SR neexistujú národné štandardné postupy na liečbu pacientov s laBC a mBC a v súčasnosti sa preto aplikujú smernice ESMO a NCCN. Podľa odborníčky sa v súčasnej klinickej praxi na liečbu HR+/HER2- podtypu ochorenia s BRCA1/2 používa hormonálna liečba (Inhibítory CDK4/6 v kombinácii s endokrinnou terapiou, everolimus + exemestán/fulvestrant a i.) a chemoterapia, prípadne opakovaná liečba taxánom/antracyklínom aj v kombináciách s inými liečivami. Pri HER2-low nádoroch sa používa liečba liekom trastuzumab deruxtekan. Odborníčka tiež uvádza liečbu olaparibom. Pri TNBC s BRCA1/2 mutáciami sa používa chemoterapia, sacituzumab govitekan, olaparib, kombinácie cytostatík alebo opakovaná liečba taxánom/antracyklínom, vrátane pegylovej formy. U pacientiek s potvrdenými mutáciami BRCA1/2 s podtypom TNBC je uprednostňovaná chemoterapia na báze platiny pred taxánmi.

OZ Amazonky uvádzajú, že v prípade HER2- mBC je pacientka na doživotnej liečbe a má obmedzené možnosti, čo do typov liekov so zachovaním dobrej kvality života a tiež aj počtu línii rôznych liečiv. Pri TNBC sú u nás pre pacientky schválené len rôzne druhy chemoterapií, pri HR+/HER2- BC sú možnosti rozšírené o niekoľko línii hormonálnej liečby v kombinácii s CDK4/6 inhibítormi. Pre pacientky s BRCA1/2 mutáciami existuje ešte možnosť užívania PARP inhibítorov (olaparib, talazoparib), ktoré oddialia tak užívanie chemoterapie, prípadne zabezpečia pre pacientky účinnú liečbu s dobrou kvalitou života, tie však nie sú na Slovensku kategorizované. Pacienti chodia na vyšetrenia v závislosti od liečby ku klinickému onkológovi, prípadne k iným odborníkom na zvládanie symptómov alebo vedľajších udalostí podľa potreby.

3.4. Opis intervencie (B0001) [16, 17]

Talazoparib (TALA) je inhibítor enzýmov PARP⁵, PARP1 a PARP2. PARP enzýmy sú súčasťou signálnych dráh odpovede na poškodenie bunkovej DNA. Touto odpoveďou môže byť oprava DNA, génová transkripcia a bunková smrť. Cytotoxický účinok na nádorové bunky je daný inhibíciou aktivity enzýmov PARP, čím zabraňuje oprave DNA, replikácii a transkripcii, čo má viesť k apoptóze a/alebo bunkovej smrti.

Pacienti majú byť na liečbu karcinómu prsníka TALA vyberaní na základe prítomnosti patogénnych alebo potenciálne patogénnych zárodočných mutácií BRCA stanovených skúseným laboratóriom pomocou validovanej

⁵ Poly (adenozín difosfát - ribóza) polymeráza

testovacej metódy. Genetické poradenstvo pre pacientov s mutáciami BRCA sa má vykonávať v súlade s miestnymi predpismi podľa potreby.

Odporúčané dávkovanie TALA v monoterapii na liečbu karcinómu prsníka je 1 mg perorálne (p.o.) jedenkrát denne. Pacienti majú byť liečení dovtedy, kým nedôjde k progresii ochorenia alebo neprijateľnej toxicite. Podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristic, SPC) sa má zväžiť prerušenie liečby alebo zníženie dávky podľa tabuľky nižšie (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Úrovně zníženia dávok pre TALA v monoterapii (karcinóm prsníka)

	Úroveň dávky TALA (karcinóm prsníka)
Odporúčaná úvodná dávka	1 mg jedenkrát denne
Prvé zníženie dávky	0,75 mg jedenkrát denne
Druhé zníženie dávky	0,5 mg jedenkrát denne
Tretie zníženie dávky	0,25 mg jedenkrát denne

Zdroj: [17]

Dávkovanie DR vo farmakoekonomickom rozbere (FER) je v súlade s SPC Talzenna [16].

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Použitie lieku Talzenna na liečbu dospelých pacientov so zárodočnými mutáciami BRCA1/2, ktorí majú HER2 negatívny lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm odporučil v 04/2019 Výbor Európskej liekovej agentúry (z angl. European Medicines Agency, EMA) pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) [18].

Talzenna nemá v indikácii laBC a mBC status lieku určeného na ojedinelé ochorenia.

Aktuálne znenie indikácie v SPC pre liek Talzenna [17]:

Karcinóm prsníka

Talzenna je indikovaná v monoterapii na liečbu dospelých pacientov 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.

Karcinóm prostaty

Talzenna je indikovaná v kombinácii s enzalutamidom na liečbu dospelých pacientov s metastatickým karcinómom prostaty rezistentným voči kastrácii (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC), u ktorých nie je klinicky indikovaná chemoterapia.

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku liek Talzenna nie je kategorizovaný a DR pred tým o kategorizáciu nežiadal.

Podľa údajov Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) bolo za rok 2022 liekom Talzenna liečených 9 pacientov v režime takzvaných výnimiek podľa osobitných prípadov úhrad v zmysle § 88 Zákona 363/2011 Z. z. S diagnózou zhubný nádor prsníka bolo liečených 8 pacientov [19].

3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)

Anglicko

NICE v 02/2024 vydal pozitívne odporúčanie pre liek Talzenna na liečbu HER2- laBC a mBC so zárodočnými mutáciami BRCA1 a BRCA2 u dospelých pacientov s predchádzajúcou:

- liečbou antracyklínmi a/alebo taxánmi alebo pre nich táto liečba nie je vhodná, a
- endokrinnou liečbou ak majú HR+ BC, alebo je pre nich táto liečba nevhodná.

Odporúčanie je viazané na podmienku poskytnutia dohodnutej neverejnej úhrady [20].

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [16]

Navrhovaná maximálna cena vo verejnej lekárni je 4 054,26 € za balenie lieku Talzenna 1 mg tvrdé kapsuly cps dur 30x1 mg (fl.HDPE) a 1 358,34 € za balenie lieku Talzenna 0,25 mg tvrdé kapsuly cps dur 30x0,25 mg (fl.HDPE) pre túto indikáciu. Navrhovaná maximálna cena vychádza z úradne určenej ceny. DR navrhuje plnú úhradu na základe VZP. DR navrhovaná neverejná úhrada zdravotnej poisťovne (ÚZP) za balenie lieku Talzenna 1 mg 30x1 mg je vo výške ■■■ € za balenie lieku Talzenna 0,25 mg 30x0,25 mg je vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti oficiálnej navrhovanej úhrade zdravotnej poisťovne.

Požadované indikačné obmedzenie (IO), ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov 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).“

Navrhované znenie IO je v súlade s indikáciou uvedenou v SPC [17].

Vo výzve na doplnenie č. 1 sme vyzvali DR, aby doplnil porovnanie TALA s inhibítormi CDK4/6 (liečivá palbociklib, ribociklib, abemaciclib) ako relevantnými komparátormi vzhľadom na požadovanú indikáciu. DR v odpovedi na výzvu porovnanie nedoplnil, zdôvodnil to však tým, že liečba talazoparibom bude nasledovať po liečbe CDK4/6 inhibítormi v prvej línii HR+/HER2- mBC. Vzhľadom na fakt, že navrhované indikačné obmedzenie (IO) neodráža tento predpoklad, navrhujeme upraviť IO podľa nižšie uvedeného znenia.

Vo výzve na doplnenie č. 1 sme vyzvali DR, aby doplnil aj porovnanie TALA s karboplatinou ako relevantným komparátorom vzhľadom na požadovanú indikáciu. DR v odpovedi na výzvu nedodal porovnanie TALA voči karboplatine, pričom sa odvolal na nedostupné štúdie aj nepriame porovnania účinku. DR navrhol úpravu IO, pričom deklaruje podobný postup aj v Česku, kde je TALA indikovaný pre pacientov s TNBC, len ak nie sú vhodní na liečbu karboplatinou [21]. Upravený návrh DR dodaný v odpovedi na výzvu č. 1:

“Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov 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. U pacientov s karcinómom prsníka negatívnym na hormonálne receptory (HR-) a súčasne negatívnym na HER2 receptory (HER2-) je liečba hradená len, ak je liečba režimom s platínovými derivátmi nevhodná alebo kontraindikovaná.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: ONK (onkológ).“

NIHO navrhované znenie IO (ak by bolo možné určiť nákladovo efektívnu úhradu):

“Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov so zárodočnými mutáciami **BRCA1/2 s výkonnostným stavom 0 – 2 podľa ECOG**, ktorí majú HER2-negatívny **neresektovateľný** 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 **v monoterapii alebo v kombinácii s inhibítormi CDK4/6**. U pacientov s karcinómom prsníka negatívnym na hormonálne receptory (HR-) a súčasne negatívnym na HER2 receptory (HER2-) je liečba hradená, len ak je liečba režimom s platinovými derivátmi nevhodná alebo kontraindikovaná.

Liečba talazoparibom je hradená do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: ONK (onkológ).“

3.9. Relevantné komparátory (B0001)

V hodnotenej indikácii považujeme za relevantný komparátor:

- chemoterapeutický režim - liečivá kapecitabín, gemcitabín, vinorelbín, eribulín alebo karboplatina,
- everolimus-exemestán.

Chemoterapeutický režim

Kapecitabín je nádorovo selektívny fluórpyrimidínkarbamát, ktorý patrí do skupiny liekov nazývaných antimetaboly. Kapecitabín je proliečivo, ktoré je v organizme metabolizované na aktívny metabolit 5-fluóruracil. Protinádorový účinok má vychádzať z inhibície schopnosti bunky produkovať alebo opravovať DNA, čím sa bunka stáva neschopnou replikácie alebo opravy a v konečnom dôsledku spôsobuje programovanú bunkovú smrť (apoptózu). Tento proces má zmenšiť veľkosť nádoru [22, 23]. Kapecitabín je na Slovensku kategorizovaný v p.o. forme v dávke 500 mg [24]. Kapecitabín je podľa SPC indikovaný na liečbu karcinómu prsníka v monoterapii po zlyhaní taxánov a antracyklínov alebo u pacientov, u ktorých nie je indikovaná ďalšia liečba antracyklínom alebo v kombinácii docetaxelom po zlyhaní cytotoxickej chemoterapie a predchádzajúcou terapiou a s antracyklínom. V monoterapii je odporúčaná úvodná dávka v adjuvantnej liečbe lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka 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 [25]. Dávkovanie DR vo farmako-ekonomickom rozbere (FER) je výhradne v monoterapii a je v súlade s SPC [16, 25].

Gemcitabín je antimetabolitom pyrimidínu, ktorý sa a intracelulárne metabolizuje pomocou nukleozidkinázy na aktívny nukleoziddifosfát (dFdCDP) - a nukleozidtrifosfát (dFdCTP). Gemcitabín zaradením do DNA pravdepodobne indukuje apoptózu. Gemcitabín je na Slovensku kategorizovaný v intravenózne forme [24]. Gemcitabín je indikovaný na liečbu laBC a mBC v kombinácii s paklitaxelom po predchádzajúcej (neo)adjuvantnej chemoterapii. 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 [26]. Dávkovanie DR vo FER je v súlade s SPC [16, 26].

Vinorelbín je antineoplastický liek zo skupiny alkaloidov z rodu Vinca, ktorý blokuje mitózu, čo má spôsobiť smrť bunky [27]. Vinorelbín je na Slovensku kategorizovaný v p.o. forme a i.v. forme [24].

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 s výnimkou

pacientov, u ktorých počet neutrofilov klesol jedenkrát na menej ako 500/mm³ alebo viac ako jedenkrát na 500 až 1 000/mm³ počas prvých troch podaní pri dávke 60 mg/m². Ani u pacientov s plochou povrchu tela (z angl. Body Surface Area, BSA) ≥ 2 m² nemá celková dávka nikdy prekročiť 120 mg týždenne pri dávke 60 mg/m² a 160 mg týždenne pri dávke 80 mg/m². Vinorelbín je indikovaný na liečbu aBC (laBC a mBC) [27].

Pri i.v. forme je odporúčané dávkovanie pri monoterapii v dávke 25 – 30 mg/m² jedenkrát týždenne. Pri kombinovanej chemoterapii sa obvykle udržiava zvyčajná dávka (25 – 30 mg/m²), frekvencia podávania sa však zníži, napr. v 1. a 5. deň každé 3 týždne alebo v 1. a 8. deň každé tri týždne podľa liečebného protokolu [28]. Dávkovanie DR vo FER je výhradne i.v. formou a je v súlade s SPC [16, 27].

Eribulín patrí do halichondrínovej skupiny cytostatík. Inhibuje rastovú fázu mikrotubulov a narušuje mitotické deliace vretienka, čo vedie k apoptóze bunky [29]. Eribulín je na Slovensku kategorizovaný v i.v. forme [24] a má indikačné obmedzenie (IO) nad rámec schválenej indikácie EMA. Na Slovensku je hradená indikácia na liečbu dospelých pacientov s laBC alebo mBC po predchádzajúcej liečbe v najmenej v dvoch chemoterapeutických režimoch (teda v 3. línii liečby). Predchádzajúca liečba musí zahŕňať antracyklín alebo taxán a kapecitabín, s výnimkou pacientov, u ktorých boli tieto terapie kontraindikované [30].

Odporúčaná dávka eribulínu vo forme roztoku pripraveného na použitie je 1,23 mg/m², ktorá sa má podávať intravenózne počas 2 – 5 minút na 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu [29]. Dávkovanie DR vo FER je v súlade s SPC [16, 28].

Karboplatina je platinový derivát, ktorá má vytvárať pevné spojenia medzi dvoma reťazcami DNA alebo s ďalšou molekulou DNA, čo znemožňuje bunkové delenie. Odporúčaná jednorazová dávka predtým neliečených dospelých pacientov je s normálnou funkciou obličiek je 400mg/m² i.v. [31].

Everolimus a exemestán (EVEX)

Everolimus je selektívny inhibítor cicavčej cieľovej kinázy rapamycínu (z angl. Mammalian Target of Rapamycin, mTOR), čo je serín/treonínová kináza. Jej blokovaním má inhibovať rast a proliferáciu nádorových buniek. Everolimus je indikovaný na liečbu HR+ BC 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 [30, 32].

Exemestán je inhibítor aromatázy potláčajúci syntézu estrogénov. Odporúčaná dávka je 25 mg p.o. jedenkrát denne [33].

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

S komparátormi navrhnutými DR súhlasíme (kapecitabín, gemcitabín, vinorelbín a eribulín). NIHO považuje za relevantné komparátory tiež EVEX a karboplatinu. Zdôvodnenie výberu jednotlivých komparátorov a širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Vzhľadom na navrhovanú indikáciu TALA boli ako potencionálne komparátory brané do úvahy liečivá používané v 1+ línii pre TNBC a pre HR+/HER2-.
- Podľa ESMO je použitie TALA odporúčané v 1. línii liečby TNBC a v 2. línii pri HR+/HER2- mBC (po inhibítoroch CDK4/6). DR sme vyzvali (výzva č. 1) na doplnenie porovnania TALA voči inhibítorom CDK4/6 v kombinácii s endokrinnou terapiou (ET). DR sa odvolal na to, že navrhované IO s liečbou po ET zohľadňuje aj liečbu CD4/6 inhibítormi, nakoľko podľa postupov ESMO sa ET podáva len vo výnimočných prípadoch ako monoterapia a preferuje sa jej kombinácia s inhibítormi CDK4/6. Odpoveď DR akceptujeme, navrhujeme úpravu IO diskutovanú v kapitole 3.8 pre jednoznačnú formuláciu.
- Navrhované komparátory sú odporúčané postupmi ESMO na liečbu BC. V prípade HR+/HER2- mBC v druhej línii liečby (po ET \pm inhibítoroch CDK4/+) v prípade TNBC v prvej a tretej línii.
- Všetky navrhované komparátory sú na Slovensku kategorizované na liečbu karcinómu prsníka. Vzhľadom na navrhovanú indikáciu liečiva TALA považujeme tieto komparátory za relevantné.
- DR navrhuje použitie TALA v 1., 2. a ďalších líniiach liečby pokročilého BC, preto považujeme eribulín za relevantný komparátor v tretej línii liečby s ohľadom na jeho IO.
- EVEX je podľa ESMO odporúčaný v 2. línii liečby HR+/HER2- mBC. Vo výzve č.1 na doplnenie sme vyzvali DR na doplnenie porovnania s liečebnou kombináciou EVEX. DR sa odvolal na prieskum, podľa ktorého je ním liečený len malý počet pacientov, a preto ho nepovažuje za relevantný komparátor. S týmto vysvetlením DR nesúhlasíme, nakoľko prieskum podielu liečiv zahŕňal aj pacientov na liečbe liečivami alebo liečebnými režimami, ktoré nie sú relevantné vzhľadom na navrhované IO lieku TALA. Podľa dát NCZI ho v roku 2022 užívalo 132 pacientov s diagnózou BC, čo je porovnateľný počet s ostatnými relevantnými komparátormi. DR tiež argumentuje, že kombinácia EVEX nie je vhodná pri mutáciách BRCA1/2 a preto nie je podľa DR

relevantný komparátor. Podľa postupov ESMO je pri mutáciách BRCA1/2 preferovaná liečba PARP inhibítormi, avšak nakoľko časť pacientov s TNBC nie je rutinne testovaná na prítomnosť mutácií BRCA1/2, EVEX môže byť u týchto pacientov použitý bez poznania statusu BRCA1/2. Podľa abstraktu Soliman et al. (2017) pacienti s predchádzajúcou liečbou liekom everolimus mali lepšie výsledky na liečbe chemoterapiou alebo PARP pri mutáciách BRCA1/2 [34]. Kombináciu EVEX preto považujeme za relevantný komparátor.

- Karboplatina nie je v súčasnosti kategorizovaná na liečbu BC, avšak jej použitie je možné na tzv. „výnimky“. Vo výzve č. 1 na doplnenie sme vyzvali DR na doplnenie porovnania TALA s karboplatinou. DR v odpovedi uviedol, že nemá k dispozícii relevantné porovnanie a navrhol úpravu IO tak, že liečba TALA je preplácaná len pacientom TNBC, pri ktorých je liečba režimom s platinovými derivátmi nevhodná alebo kontraindikovaná. Úprava IO je diskutovaná v kapitole 3.8. Karboplatinou bolo pri diagnóze C50 podľa NCZI v roku 2022 liečených 283 pacientov, čo považujeme za relevantný počet.
- Odborníčka považuje chemoterapiu kapecitabínom, vinorelbínom, gemcitabínom, eribulínom a karboplatinou za možnosť liečby v prípade HR+/HER2- a TNBC laBC a mBC v prípade mutácií BRCA1/2. Za možnosť považuje tiež liečbu kombináciou everolimus + exemestán/fulvestrant pri HR+/HER2- BC. Vzhľadom na IO lieku everolimus považujeme za komparátor len kombináciu everolimus + exemestán [30].
- Všetky navrhované komparátory sú podľa údajov NCZI hrazené z VZP v SR a v relevantných počtoch predpisované pacientom s BC (d. g. C50) (Tabuľka 3). Podľa týchto dát nie je možné vylúčiť duplicity alebo stanoviť líniu, v ktorej boli liečivá predpísané [19].

Tabuľka 3: Počet pacientov s diagnózou C50 liečených navrhovanými komparátormi podľa dát NCZI v roku 2022

Liečivo	Počet pacientov
Kapecitabín	574
Gemcitabín	158
Vinorelbín	267
Eribulín	56
Everolimus	132
Karboplatina	283

Zdroj: [19]

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO nepovažuje za relevantné komparátory liečivá pembrolizumab, bevacizumab, trastuzumab, alpelisib, olaparib a monoterapiu antracyklínmi, taxánmi a ET alebo jej kombináciou s inhibítormi CDK4/6.

Monoterapiu taxánmi, antracyklínmi a ET nepovažujeme za relevantný komparátor vzhľadom na navrhované indikačné obmedzenie.

Inhibítory CDK4/6 v kombinácii s endokrinnou terapiou môžu byť podľa usmernenia ESMO v rovnakej línii liečby ako TALA. Vo výzve na doplnenie č. 1 sme vyzvali DR, aby doplnil porovnanie TALA s inhibítormi CDK4/6 (liečivá palbociklib, ribociklib, abemaciklib) ako relevantnými komparátormi vzhľadom na požadovanú indikáciu. DR v odpovedi na výzvu porovnanie nedoplnil, zdôvodnil to však tým, že podľa súčasných odporúčaní ESMO majú byť pacienti s HR+/HER2- BC v pokročilom štádiu najskôr liečení kombináciou ET a inhibítorov CDK4/6, zatiaľ čo samotná ET má byť vyhradená pre špecifických pacientov. Požiadavka SPC a navrhovaného IO lieku TALA na predchádzajúcu endokrinnú liečbu podľa DR tak v praxi znamená, že všetci pacienti vhodní na liečbu TALA už boli predtým liečení ET aj inhibítormi CDK4/6. Akceptujeme odpoveď DR, Inhibítory CDK4/6 v kombinácii s ET nepovažujeme za komparátor. Pre jasnejšiu formuláciu navrhujeme úpravu IO diskutovanú v kapitole 3.8.

Sacituzumab govitekan (Trodelyv) nepovažujeme za relevantný komparátor, nakoľko DR podal žiadosť o kategorizáciu TALA 29.4.2024 a k právoplatnému rozhodnutiu o kategorizácii lieku Trodelvy došlo 15.5.2024 (ID návrhu 29320).

Bevacizumab nepovažujeme za relevantný komparátor z dôvodu IO na liečbu mBC v prvej línii v kombinácii paklitaxelom [30].

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

TALA preukázal prínos v porovnaní s chemoterapeutickým režimom zloženým z liečiv kapecitabín, gemcitabín, vinorelbín a eribulín a v porovnaní s kombináciou EVEX. DR nedodal relevantné porovnanie TALA s karboplatinou a navrhol úpravu indikačného obmedzenia, diskutovanú v časti 3.8. DR nedodal porovnanie voči kombinácii EVEX, avšak s neistotou predpokladáme rovnakú účinnosť EVEX ako pri kapecitabíne.

TALA nepreukázal prínos v celkovom prežívaní (z angl. Overall Survival, OS) a preukázal prínos v prežívaní bez progresie (z angl. Progression-free Survival, PFS) voči chemoterapeutickému režimu na základe výsledkov klinickej štúdie EMBRACA.

TALA nepreukázal prínos a nedosiahol štatisticky významné zlepšenie v OS voči chemoterapii s HR 0,848 (95 % CI 0,670 – 1,073; P = 0,17). Medián OS pre rameno s TALA bol 19,3 mesiacov (95 % CI 16,6 – 22,5) a pre rameno s chemoterapiou bol 19,5 mesiacov (95 % CI 17,4 – 22,4). Pri finálnom DCO došlo k úmrtiu 324 pacientov, v ramene s TALA došlo k úmrtiu 75,3 % (n = 216) pacientov a v ramene s chemoterapiou 75,0 % (n = 108) pacientov. TALA nepreukázal štatisticky významný prínos v OS voči chemoterapii ani po očistení dát o následnú liečbu PARP inhibítormi a platinovými derivátmi.

TALA dosiahol štatisticky významné zlepšenie v PFS voči chemoterapii s HR 0,54 (95 % CI 0,41 – 0,71; p < 0,001). Medián PFS v ramene TALA bol 8,6 mesiacov (95 % CI 7,2 – 9,3) a v ramene s chemoterapiou 5,6 mesiacov (95 % CI 4,2 – 6,7).

Výsledky mortality a morbidita v populácii ITT považuje NIHO na základe vysokého výskytu udalostí za dostatočne zrelé a pri PFS za štatisticky a klinicky signifikantné.

Pri porovnaní kvality života podľa dotazníka EORTC QLQ-C30 bolo v ramene s TALA dosiahnuté zlepšenie skóre celkovej kvality života o +2,1 (95 % CI 0,1 – 4,1) a zhoršenie v ramene s chemoterapiou o –5,7 (95 % CI –10,0 až –1,4), rozdiel bol štatisticky významný (p = 0,001). V ramene s TALA bol medián TTD (Time to Deterioration, teda čas do klinicky významného zhoršenia kvality života), 26,3 mesiacov (95 % CI 16,3 – 30,5) a v ramene s chemoterapiou 6,7 mesiacov (95 % CI 4,9 – 12,6). HR pre TTD v ramene s TALA voči chemoterapii bol 0,385 (95 % CI 0,264 – 0,563).

Z pohľadu bezpečnosti došlo v oboch ramenách k podobnému výskytu nežiaducich udalostí (za angl. Adverse Events, AEs). Najčastejšími AEs (s výskytom u viac ako 30 % pacientov) v ramene s TALA boli anémia, nevoľnosť, únava, neutropénia a bolesť hlavy a v ramene s chemoterapeutickým režimom nevoľnosť, únava a neutropénia.

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu EMBRACA považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu TALA voči chemoterapii. Štúdia mala adekvátnu randomizáciu, rovnomerné rozdelenie pacientov v jednotlivých ramenách, analýza bola vykonaná u ITT populácie. Limitáciou z hľadiska internej validity je nezaslepený dizajn štúdie, ktorý mohol ovplyvniť výsledky bezpečnosti a kvality života, nakoľko sú reportované pacientmi. Limitáciou je aj porušenie proporčnosti rizík pri OS, porovnanie OS TALA voči chemoterapii s použitím HR preto nepovažujeme za spoľahlivé. Externú validitu štúdie EMBRACA považujeme za limitovanú vzhľadom na inklúzne kritériá štúdie. Do štúdie mohli byť zaradení len pacienti s rádiologicky a operačne neliečiteľným laBC a alebo mBC a tiež len s výkonnostným stavom ≤ 2 podľa ECOG, čo nie je zohľadnené v požadovanom indikačnom obmedzení úhrady v slovenskom kontexte.

Možnosť liečby karboplatinou nebola povolená v štúdiu EMBRACA v ramene s chemoterapiou. **DR po výzve na opravu č. 1 nedodal porovnanie TALA voči karboplatine, navrhol však úpravu indikačného obmedzenia, ktorá je uvedená v časti 3.8.**

Prínos TALA voči kombinácii EVEX je založený na predpoklade podobnej účinnosti na základe štúdie BOLERO-6. V štúdiu BOLERO-6 bola preukázaná podobná účinnosť EVEX a kapecitabínu, ktorý mal významné zastúpenie v ramene s chemoterapeutickým režimom v štúdiu EMBRACA. Tento predpoklad akceptujeme s neistotou vzhľadom na heterogenitu pacientov medzi štúdiami BOLERO-6 a EMBRACA. Prínos TALA voči EVEX tak považujeme za preukázaný s neistotou.

4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli RCTs dodané DR, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s laBC a/alebo mBC s mutáciami BRCA1/2, ktorým bol podávaný TALA a niektorý z komparátorov. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedala 1 štúdia EMBRACA (Tabuľka 4).

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT01945775	EMBRACA	TALA	Chemoterapia	287:144	ukončená

Zdroj: [35]

DR vo FER tiež reportuje výsledky z nekontrolovaných klinických štúdií fázy 2 ABRAZO (NCT02034916) a NEOTALA (NCT03499353). Vzhľadom na dostupnosť výsledkov klinickej štúdie fázy 3 (EMBRACA) s relevantným komparátorom chemoterapiou tieto výsledky nereportujeme [16].

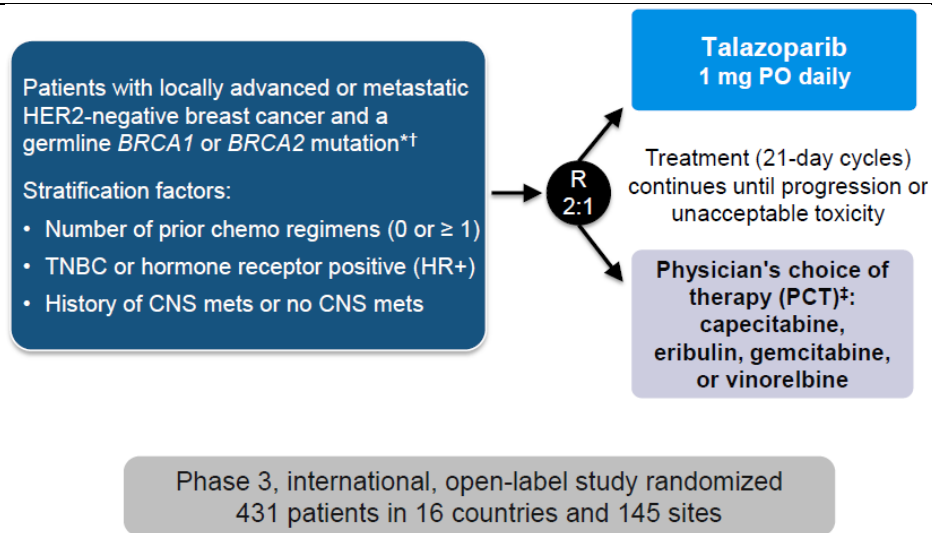
4.2.1. Základná charakteristika štúdií

Štúdia EMBRACA [16, 35, 36]

Štúdia EMBRACA (NCT01945775) bola randomizovaná, kontrolovaná, multicentrická, nezaslepená štúdia fázy 3 s pacientmi so zárodočnými mutáciami BRCA1/2 s rádiologicky alebo operačne neliečiteľným laBC a/alebo mBC, ktorí boli v predošlej liečbe liečení chemoterapeutickými režimami. Pacienti boli v štúdiu stratifikovaní podľa počtu predošlých línií liečby chemoterapiou pre laBC a mBC, podľa podtypu ochorenia (HR+/HER2- alebo TNBC) a podľa prítomnosti metastáz v centrálnom nervovom systéme (CNS). Štúdia EMBRACA bola dvojramenná s intervenciou TALA (n = 287) v dávke 1 mg p.o. jedenkrát denne a kontrolným ramenom s chemoterapeutickým režimom podľa voľby lekára (z angl. Physician's Choice Therapy, PCT) (n = 144). Povolená bola monoterapia liečivom kapecitabín (v dávke 1 250 mg/m² p.o. dvakrát denne počas 14 dní, po ktorých nasledovalo 7 dní bez liečby), gemcitabín (v dávke 1 250 mg/m² i.v. v 1. a 8. deň 21-dňového cyklu), eribulín (v dávke 1,23 mg/m² i.v. v 1. a 8. deň 21-dňového cyklu)

alebo vinorelbín (v dávke 30 mg/m² i.v. v 1., 8, a 15. deň 21 dňového cyklu). Druh chemoterapeutickej terapie musel byť vybraný pred randomizáciou. Prechod pacientov z ramena chemoterapeutickej liečby do ramena TALA (cross over) nebol povolený. Pacienti v oboch ramenách štúdie boli liečení do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Z randomizovaných pacientov bolo liečených 286 pacientov v ramene TALA a 126 pacientov v ramene s chemoterapiou. V ramene chemoterapeutickej liečby bolo 55 (44 %) pacientov liečených kapecitabínom, 50 (40 %) eribulínom, 12 (10 %) gemcitabínom a 9 (7 %) vinorelbínom. Primárnym ukazovateľom štúdie bolo prežívanie do progresie (z angl. Progression-free Survival, PFS). Dizajn štúdie je zobrazený na obrázku nižšie (Obrázok 2). Sponzorom štúdie EMBRACA je DR Pfizer.

Obrázok 2: Dizajn štúdie EMBRACA



Zdroj: [37]

Vo výzve na opravu č. 1 sme DR žiadali o dodanie porovnania TALA s EVEX a karboplatinou. Nakoľko DR dôkazy s porovnaním účinnosti s karboplatinou v odpovedi na výzvu nedodal, bola DR navrhnutá úprava IO opísaná v časti 3.8 o preplácaní liečby TALA len pacientom nevhodných na liečbu karboplatinou. DR v odpovedi na výzvu trvá na stanovisku, že EVEX nie je relevantný komparátor, s čím NIHO nesúhlasí. Argumentácia NIHO je podrobne opísaná v kapitole 3.9. Hodnotenie prínosu voči kombinácii EVEX je diskutované v časti 4.6.4.

4.2.2. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

OS je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny. Ak smrť nebola pozorovaná v čase ukončenia štúdie alebo došlo k strate informácií o stave pacienta, OS sa cenzurovalo v deň s posledným záznamom o tom, že účastník žije alebo v deň ukončenia štúdie, podľa toho, čo nastalo skôr [36].

Morbidity

PFS je čas od randomizácie pacienta do štúdie po progresiu ochorenia. **Progresia ochorenia (angl. Progressed disease, PD)** bola posúdená v nezávislom rádiologickom zariadení a bola definovaná pomocou rádiologických kritérií RECIST 1.1 (z angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch). Za progresiu ochorenia je považované:

- 1) pre cieľové lézie: zvýšenie súčtu priemerov najmenej o 20 % a absolútny nárast najmenej o 5 mm oproti najmenšej hodnote v priebehu liečby hodnotenou intervenciou;

- 2) pre necieľové lézie: jednoznačná progresia necieľových lézií hodnotená ako celok tak, že je jasné, že liečba zlyhala a choroba postupuje, bez ohľadu na stav cieľových lézií;
- 3) a/alebo objavenie sa jednej alebo viacerých nových lézií. Pacienti podstúpili zobrazovacie vyšetrenia (CT, MRI a scintigrafiu kostí) každých 6 týždňov až do 30. týždňa a následne každých 9 týždňov a scintigrafiu kostí každých 12 týždňov [36].

Kvalita života

EORTC QLQ-C30 (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire) je dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou. Dotazník má 30 otázok, ktoré sa venujú hodnoteniu zdravia pacienta za uplynulý týždeň. Pacienti hodnotia svoj stav v doménach týkajúcich sa fyzického, emocionálneho, kognitívneho, sociálneho a funkčného zdravia a symptómy a dôsledky ako únava, nevoľnosť/vracanie, bolesť, nespavosť, dýchavičnosť, strata chuti do jedla, zápcha, hnačka, finančné dôsledky. Pacient hodnotí intenzitu príznakov na stupnici 1 – 4 (1 = žiadna). Na stupnici 1 – 7 (1 = veľmi zle) pacient hodnotí celkové zdravie a celkovú kvalitu života za posledný týždeň.

- Čas do klinicky významného zhoršenia (z angl. **Time to Deterioration, TTD**) celkovej kvality života (z angl. Global Health Score, GHS)/QoL - je definovaný ako čas od randomizácie po prvé pozorovanie s 10-bodovým poklesom a bez následných pozorovaní s <10-bodovým poklesom od základnej hodnoty.

EORTC QLQ-BR23 je modul dotazníka QLQ-C30 určený pre pacientov s rakovinou prsníka.

- Čas do klinicky významného zhoršenia celkovej kvality života na stupnici symptómov prsníka (**TTD**) je definovaný ako čas od randomizácie po prvé pozorovanie s 10-bodovým zvýšením a žiadne následné pozorovania s <10-bodovým zvýšením oproti východiskovej hodnote.

4.2.3. Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií [36]

Do štúdie mohli byť zaradení pacienti vo veku ≤ 18 rokov s histologicky alebo cytologicky potvrdeným karcinómom prsníka v štádiu laBC bez možnosti radiačnej alebo chirurgickej liečby a/alebo v štádiu mBC vhodnom pre systémovú cytotoxickú chemoterapiu. Pacienti museli mať potvrdenú zárodočnú mutáciu génov BRCA1 alebo BRCA2. Pacienti nemohli byť liečení viac ako 3 predchádzajúcimi chemoterapeutickými režimami pre laBC a/alebo mBC, bez obmedzenia predchádzajúcej hormonálnej liečby alebo cielenej protirakovinovej terapie. Pacienti museli mať predchádzajúcu liečbu taxánmi a/alebo antracyklínmi v neoadjuvantnom a/alebo adjuvantnom režime pre laBC a/alebo mBC, pokiaľ nebola táto liečba kontraindikovaná. Pacienti museli mať stav výkonnosti podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) ≤ 2 .

Do štúdie neboli zaradení pacienti s laBC a/alebo mBC bez predchádzajúcej adjuvantnej chemoterapie (pokiaľ skúšajúci neurčil, že inak by bolo pacientovi ponúknuté jeden zo 4 cytotoxických chemoterapeutických režimov v kontrolnom ramene). Pacienti nemohli mať HER2+ BC a aktívny zápalový BC. Do štúdie neboli zaradení pacienti, ktorí mali preukázanú progresiu ochorenia počas liečby chemoterapiou s platinovými derivátmi podávanou pre laBC a mBC s výnimkou platiny v (neo)adjuvantnom režime v kombinácii rádioterapiou. Do štúdie neboli zaradení pacienti s metastázami v CNS, s výnimkou pacientov s adekvátne liečenými mozgovými metastázami zdokumentovanými základným CT alebo MRI, ktoré od predchádzajúcich vyšetrení nesprogreďovali a ktoré si nevyžadujú kortikosteroidy (okrem prednizónu ≤ 5 mg/deň alebo ekvivalentu) na liečbu symptómov CNS.

Opis populácie zo štúdií [38]

V štúdií EMBRACA bol v patientskej populácii s úmyslom liečiť (z angl. Intention to Treat, ITT) priemerný vek pacientov v ramene s TALA 47,5 rokov a v ramene s chemoterapiou 49,4 rokov, pričom pacientov vo veku <50 rokov bolo 63,4 % a 46,5 %, v zodpovedajúcom ramene. Zastúpenie žien bolo v ramene s TALA 98,6 % a v ramene s chemoterapiou 97,9 %. Percentuálny podiel pacientov s mBC bol v ramene s TALA 94,4 % a v ramene s chemoterapiou 93,8 %, podiel pacientov s laBC bol 5,2 % a 6,2 %. Podrobný popis populácie v štúdií je na obrázku nižšie (Obrázok 3).

Obrázok 3: Charakteristika ITT patientskej populácie v štúdiu EMBRACA

Characteristic	Talazoparib Group (N=287)	Standard-Therapy Group (N=144)
Age — yr		
Median	45	50
Range	27.0–84.0	24.0–88.0
Age <50 yr — no. (%)	182 (63.4)	67 (46.5)
Female sex — %	98.6	97.9
ECOG performance status score — %†		
0	53.3	58.3
1	44.3	39.6
2	2.1	1.4
Breast cancer stage — no. (%)‡		
Locally advanced	15 (5.2)	9 (6.2)
Metastatic	271 (94.4)	135 (93.8)
Measurable disease assessed by investigator — no. (%)	219 (76.3)	114 (79.2)
History of CNS metastases — no. (%)	43 (15.0)	20 (13.9)
Visceral disease — no. (%)	200 (69.7)	103 (71.5)
Hormone-receptor status — no. (%)		
Triple-negative	130 (45.3)	60 (41.7)
Hormone-receptor-positive	157 (54.7)	84 (58.3)
BRCA status — no. (%)§		
BRCA1-positive	133 (46.3)	63 (43.8)
BRCA2-positive	154 (53.7)	81 (56.2)

Zdroj: [38]

4.2.4. Čas analýzy dát

V štúdiu EMBRACA boli dva termíny zberu dát (z angl. Data Cut-off, DCO). DCO pre PFS bolo vykonané k 09/2017 s mediánom sledovania 11,2 mesiacov v oboch ramenách po vzniku 269 udalostí (progresia alebo smrť pacienta). Finálne DCO bolo vykonané k 09/2019 s mediánom sledovania 44,9 mesiacov v ramene s TALA a 36,8 mesiacov v ramene s chemoterapiou. Pri finálnom DCO boli vyhodnotené OS, kvalita života a bezpečnosť [35, 38].

4.3. Výsledky účinnosti

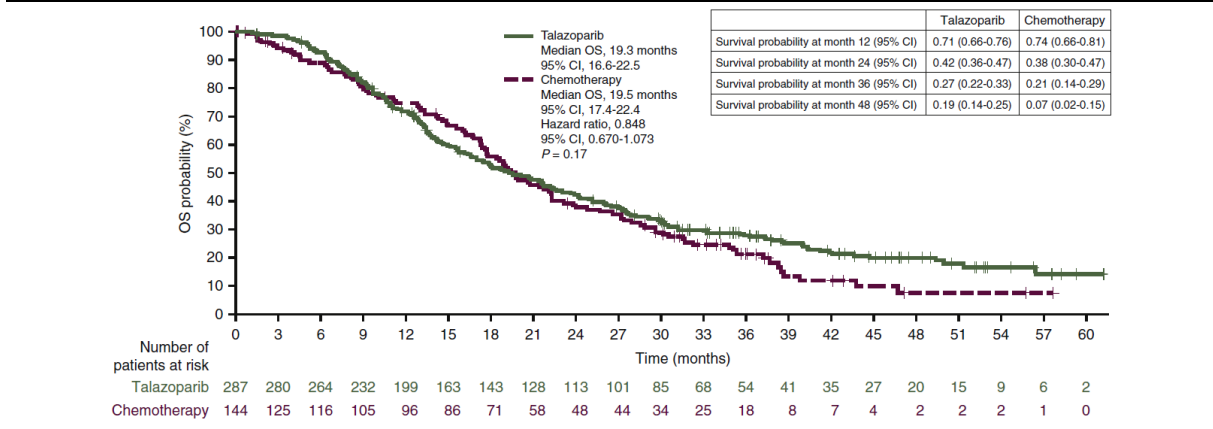
4.3.1. Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS) [16, 35]

Pri finálnom DCO štúdie EMBRACA bol medián sledovania pre rameno TALA 44,9 mesiacov (95 % CI⁶ 37,9 – 47,0) a pre rameno s chemoterapeutickým režimom 36,8 mesiacov (95% CI 34,3 – 43,0). Kaplan-Meierove (KM) krivky s dátami OS v celkovej populácii ITT sú zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 4). Pomer rizík (z angl. Hazard Ratio, HR) pre OS v ramene s TALA voči chemoterapii bol 0,848 (95 % CI 0,670 – 1,073; P = 0,17). Medián OS pre rameno s TALA bol 19,3 mesiacov (95 % CI 16,6 – 22,5) a pre rameno s chemoterapiou bol 19,5 mesiacov (95 % CI 17,4 – 22,4). Pri finálnom DCO došlo k úmrtiu 324 pacientov, v ramene s TALA došlo k úmrtiu 75,3 % (n = 216) pacientov a v ramene s chemoterapiou 75,0 % (n = 108) pacientov. Analýza vopred špecifikovaných podskupín ukázala obdobné výsledky pre tieto podskupiny ako analýza celej populácie.

⁶ CI - interval spoľahlivosti, z angl. Confidence Interval

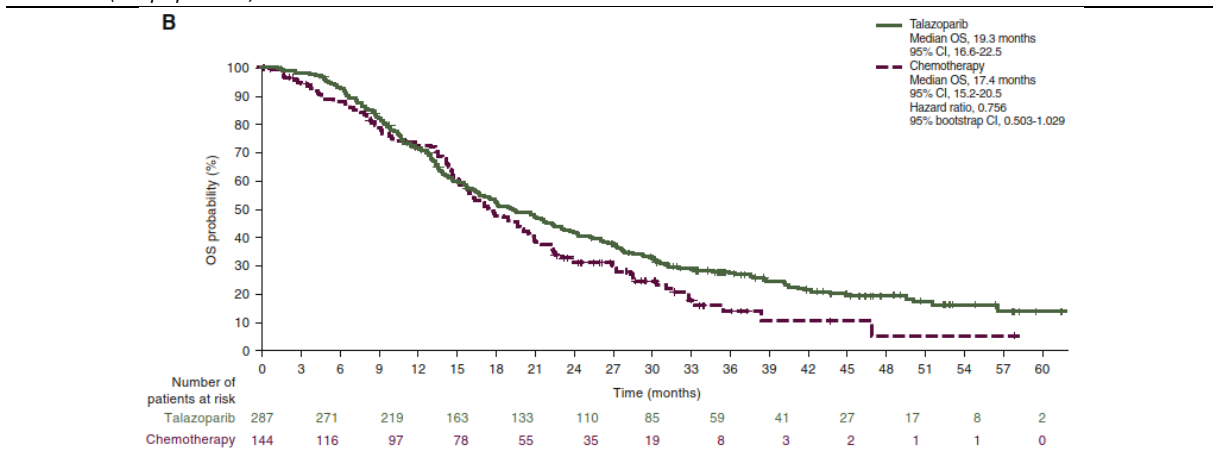
Obrázok 4: KM krivky OS zo štúdie EMBRACA (ITT populácia), finálna analýza OS



Zdroj: [35]

Z dôvodu významného rozdielu medzi ramenami v zastúpení ďalšieho inhibítora PARP (olaparibu) v následnej liečbe (rameno s TALA 2,8 % a rameno s chemoterapiou 25,0 %) bola vykonaná dodatočná analýza pomocou metódy RPSFTM (z angl. Rank-preserving Structured Failure Time Model). Pomocou tejto metódy boli upravené údaje OS s ohľadom na nasledujúcu liečbu PARP inhibítormi a/alebo platinovými derivátmi. Po úprave s ohľadom iba na následnú liečbu PARP inhibítormi dosiahol TALA voči chemoterapii HR 0,820 (95% bootstrap CI 0,617 – 1,047). Po úprave s ohľadom na obe tieto liečby dosiahol TALA voči chemoterapii HR 0,756 (95% bootstrap CI 0,503 – 1,029). K-M krivky prežívania po úprave s ohľadom na obe tieto následné liečby sú zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 5).

Obrázok 5: KM krivky OS adjustované metódou RPSFTM na následnú liečbu PARP inhibítormi a/alebo karboplatinovými derivátmi (ITT populácia)



Zdroj: [35]

4.3.2. Morbidita (D0005, D0006, D0011)

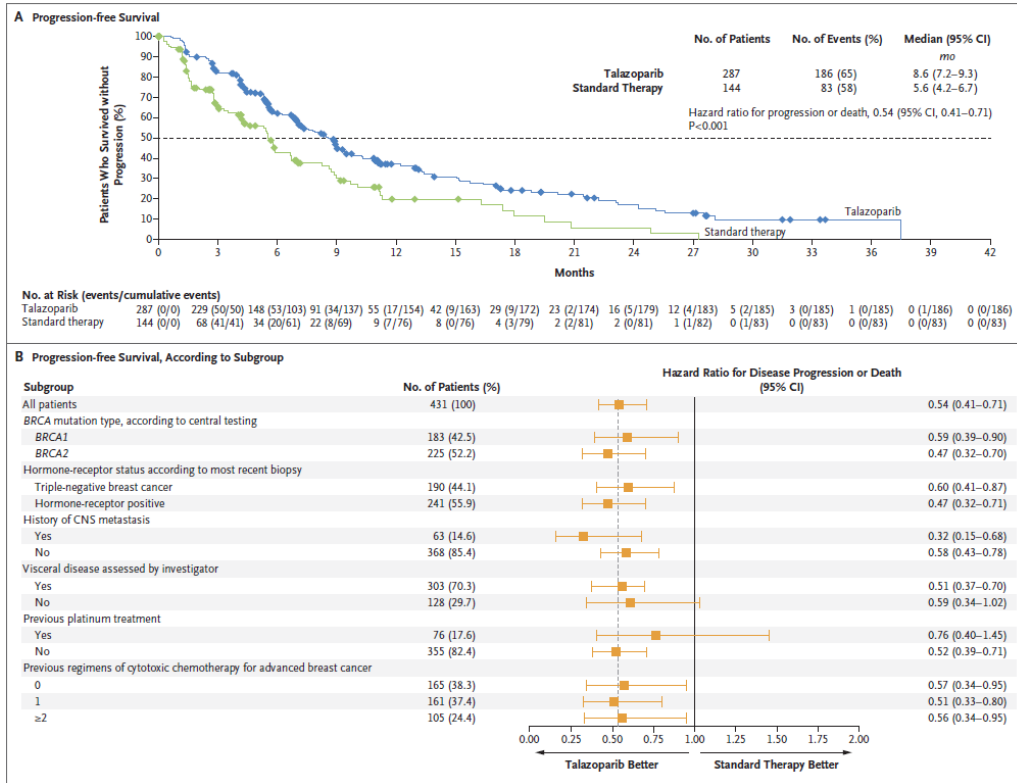
Prežívanie bez progresie (PFS) [16, 38]

Primárnym ukazovateľom štúdie EMBRACA bolo PFS a finálne vyhodnotenie bolo vykonané pri mediáne sledovania 11,2 mesiacov, po dosiahnutí viac ako 269 udalostí. KM krivky s dátami PFS v celkovej populácii ITT sú na obrázku nižšie (Obrázok 6). Medián PFS v ramene TALA bol 8,6 mesiacov (95 % CI 7,2 – 9,3) a v ramene s chemoterapiou 5,6 mesiacov (95 % CI 4,2 – 6,7). HR pre PFS v ramene TALA voči chemoterapii bolo 0,54 (95 % CI 0,41 – 0,71; $p < 0,001$).

Výsledky pre podskupiny pacientov, ktoré sú relevantné pre indikáciu tohto hodnotenia (HR+/HER2- a TNBC) v rámci exploratívnej analýzy, sú uvedené na obrázku nižšie (Obrázok 7). U pacientov s TNBC v ramene s TALA ($n = 130$) bol medián PFS 5,8 mesiacov (95 % CI 5,3 – 7,7) a v ramene s chemoterapiou ($n = 60$) bol medián PFS

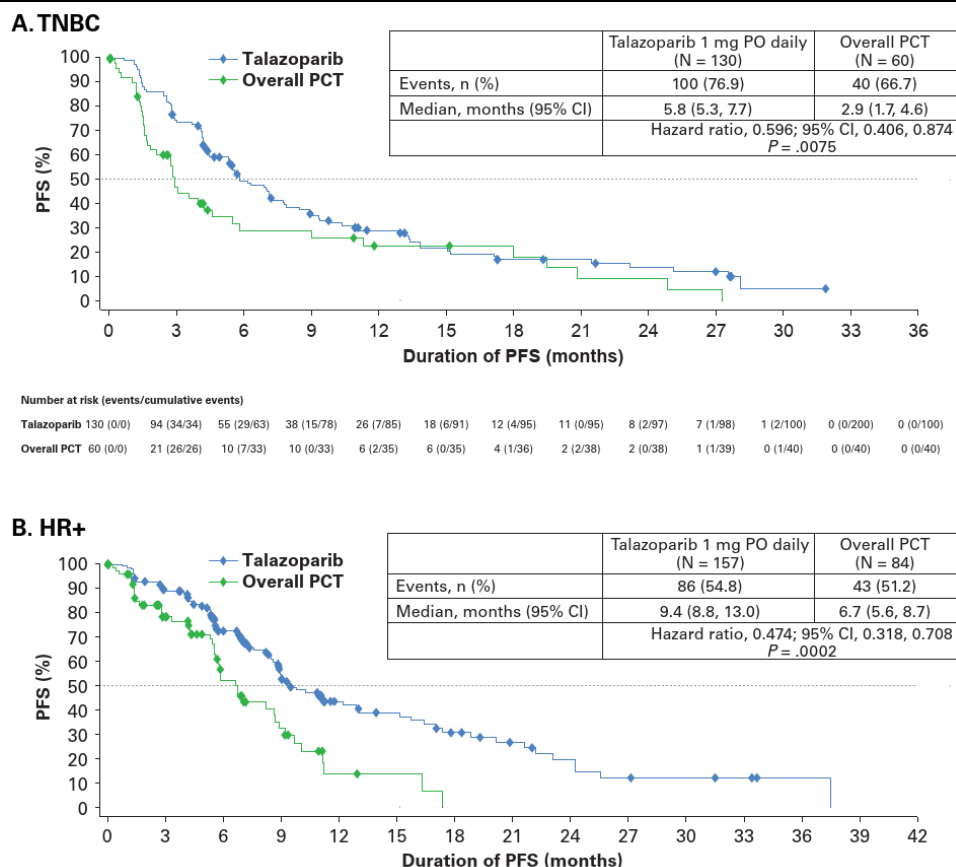
2,9 mesiacov (95 % CI 1,7 – 4,6). HR pre PFS u pacientov s TNBC v ramene TALA voči chemoterapii bolo 0,596 (95 % CI 0,406 – 0,874; $p = 0,0075$). U pacientov s HR+/HER2- v ramene s TALA ($n = 157$) bol medián PFS 9,4 mesiacov (95 % CI 8,8 – 13,0) a v ramene s chemoterapiou 6,7 mesiacov (95 % CI 5,6 – 8,7). HR pre PFS u pacientov s HR+/HER2- v ramene TALA voči chemoterapii bolo 0,474 (95 % CI 0,318 – 0,708; $p = 0,002$) [16, 39].

Obrázok 6: A - KM krivky PFS zo štúdie EMBRACA (ITT populácia), B - Analýza PFS v podskupinách v štúdiu EMBRACA



Zdroj: [38]

Obrázok 7: KM krivky PFS zo štúdie EMBRACA: A – pacienti s TNBC, B – pacienti HR+/HER2-



Zdroj: [16, 39]

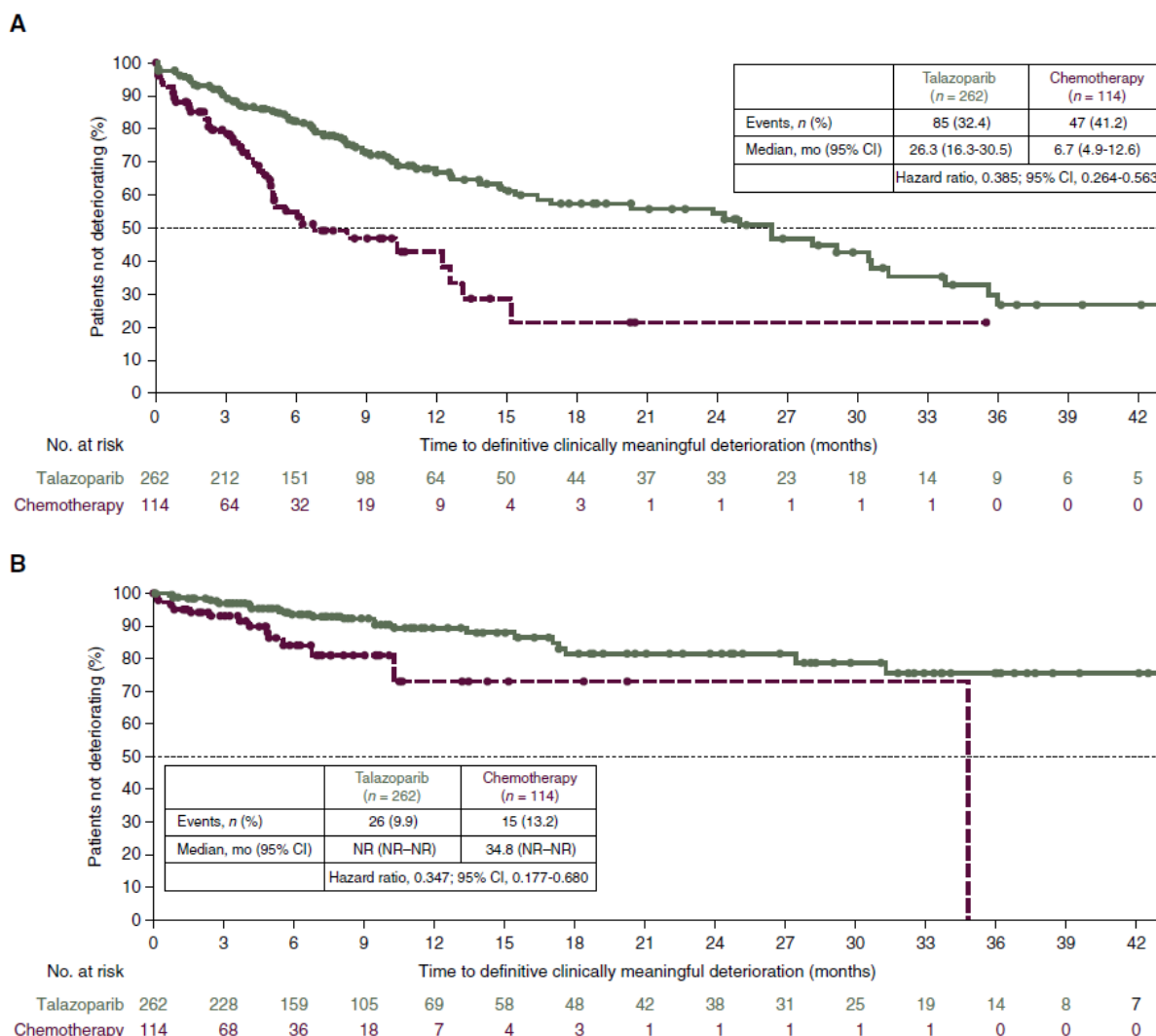
4.3.3. Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života na základe dotazníka EORTC QLQ-C30 [16, 35]

Podľa dotazníka EORTC QLQ-C30 pri finálnej analýze v ramene s TALA bolo dosiahnuté zlepšenie GHS o +2,1 (95 % CI 0,1 – 4,1) bodu a zhoršenie v ramene s chemoterapiou o –5,7 (95 % CI –10,0 až –1,4) bodu, rozdiel bol štatisticky významný ($p = 0,001$). V ramene s TALA bol medián času do klinicky relevantného zhoršenia kvality života, teda TTD, 26,3 mesiacov (95 % CI 16,3 – 30,5) a v ramene s chemoterapiou bol medián TTD 6,7 mesiacov (95 % CI 4,9 – 12,6). HR pre TTD v ramene s TALA voči chemoterapii bol 0,385 (95 % CI 0,264 – 0,563). KM krivka s dátami o čase do TTD na základe dotazníka EORTC QLQ-C30 v štúdií EMBRACA je na obrázku nižšie (Obrázok 8 - A).

Podľa dotazníka EORTC QLQ-BR23 pri finálnej analýze TTD v ramene TALA bolo dosiahnuté štatisticky významné zlepšenie o –4,9 (95 % CI –6,5 až –3,2) a v ramene s chemoterapiou zmena +0,1 (95 % CI –3,2 – +3,5), ktorá nebola štatisticky významná ($p = 0,009$). V ramene s TALA nebol medián TTD dosiahnutý (z angl. Not Reached, NR) a v ramene s chemoterapiou bol medián TTD 34,8 mesiacov (95 % CI NR – NR). HR pre TTD v ramene s TALA voči chemoterapii bol 0,347 (95 % CI 0,177 – 0,680). KM krivka s dátami o TTD na základe dotazníka EORTC QLQ-BR23 v štúdií EMBRACA je na obrázku nižšie (Obrázok 8 - B).

Obrázok 8: KM krivky TTD zo štúdie EMBRACA: A - v GHS v dotazníku EORTC QLQ-C30, B – na stupnici symptómov prsníka v dotazníku EORTC QLQ-BR23



Vysvetlivky: CI neboli upravené pre multiplicitu a nemali by sa používať na odvodenie konečných účinkov liečby.

Zdroj: [37]

4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií [36]

Bezpečnosť TALA bola hodnotená na základe klinickej štúdie EMBRACA, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí užívali TALA alebo inú protokolom určenú intervenciu bez ohľadu priradenia (286 pacientov v ramene s TALA a 126 pacientov v ramene s chemoterapiou).

Hodnotené ukazovatele [35, 36]

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí (z angl. adverse events, AEs):

- AEs stupňa 1, 2, 3 alebo 4,
- AE súvisiace s liečbou (z angl. Treatment-emergent AEs, TEAEs),
- Závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious AEs, SAEs),
- Hematologické TEAEs,
- AEs, ktoré viedli k predčasnému ukončeniu liečby.

AEs bola akákoľvek neobvyklá medicínska udalosť, napr. prejav, symptóm, choroba, ochorenie alebo zranenie. Stupne AEs boli vyhodnotené na základe Všeobecných terminologických kritérií AEs verzia 4.03 (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03, CTCAE v4.03) Národného Onkologického ústavu (z angl. National Cancer Institute, NCI) Spojených štátov Amerických [40].

TEAEs boli definované ako AEs vyskytujúce sa medzi prvou dávkou liečiva a 30 dní po poslednej dávke liečiva alebo dňom pred začatím následnej liečby, podľa toho, čo nastalo skôr. Za TEAEs boli považované AEs, ktoré neboli pozorované pred liečbou alebo udalosti, ktoré sa zhoršili v porovnaní so stavom pred liečbou. Závažnosť bola odstupňovaná na základe kritérií CTCAE NCI v4.03 [40].

SAE boli definované ako AEs, ktoré viedli k nasledujúcim udalostiam: smrť; potreba hospitalizácie alebo jej predĺženia; ohrozenie života (bezprostredné riziko úmrtia); trvalé alebo významné spôsobenie postihnutia; vrodená abnormalita alebo dôležitá medicínska udalosť (z angl. Important Medical Event, IME).

Hematologické TEAEs boli vyhodnotené na základe Všeobecných kritérií toxicity pre AEs verzia 4,03 (Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 4.03) NCI [40]. Reportované boli stupne toxicity 3 (ťažká) a 4 (potenciálne život ohrozujúca) na základe hematologických laboratórnych parametrov, ak k nim došlo aspoň u 1 účastníka. Do úvahy boli brané nasledovné parametre: hemoglobín (g/l), leukocyty (10^6 buniek/l), lymfocyty (10^6 buniek/l), neutrofilny (10^6 buniek/l) a krvné doštičky (10^9 buniek na liter). Zmena hladín sa porovnávala s východiskovými hodnotami.

4.5. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Výsledky bezpečnosti z finálneho vyhodnotenia štúdie EMBRACA sú zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 9). Akékoľvek AE sa vyskytli v ramene s TALA u 98,6 % pacientov (n = 282) a v ramene s chemoterapiou u 97,6 % (n = 123) pacientov. SAEs sa vyskytli u 35,3 % (n = 101) pacientov v ramene s TALA a u 31,0 % (n = 39) pacientov liečených chemoterapiou. AEs, ktoré viedli k ukončeniu liečby, sa vyskytli v ramene s TALA u 7,7 % (n = 22) pacientov a v ramene s chemoterapiou u 9,5 % (n = 12) pacientov.

Podrobné informácie k nehematologickým AEs v štúdiu EMBRACA sú na obrázku nižšie (Obrázok 10). Najčastejšími nehematologickými AEs (s výskytom u viac ako 30 % pacientov) boli v ramene s TALA únava, nevoľnosť a bolesť hlavy a v ramene s chemoterapeutickým režimom nevoľnosť a únava.

Podrobné výsledky kvýskytu hematologických TEAEs (miera toxicity) sú na obrázku nižšie (Obrázok 11). Hematologické TEAEs stupňa 3 alebo 4 sa vyskytli u 70,3 % (n = 201) pacientov v ramene s TALA a u 51,6 % (n = 65) pacientov v ramene s chemoterapiou. Medzi najčastejšie hematologické AEs (s výskytom u viac ako 20 % pacientov) patrila v ramene s TALA anémia, neutropénia a trombocytopenia a v ramene s chemoterapiou neutropénia.

Obrázok 9: Bezpečnosť v štúdií EMBRACA

	Talazoparib (N = 286)	Chemotherapy (N = 126)
	Number of patients (%)	
Any AE	282 (98.6)	123 (97.6)
Serious AE	101 (35.3)	39 (31.0)
Serious and drug-related AE	30 (10.5)	11 (8.7)
Grade 3 or 4 serious AE	81 (28.3)	34 (27.0)
AE resulting in permanent drug discontinuation ^b	22 (7.7)	12 (9.5)

Zdroj: [35]

Obrázok 10: Výskyt všetkých nehematologických TEAEs pri finálnom hodnotení výsledkov štúdie EMBRACA

	Talazoparib (N = 286)					Chemotherapy (N = 126)				
	Any event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Non-hematologic TEAEs,^a n (%)										
Fatigue	147 (51.4)	81 (28.3)	59 (20.6)	7 (2.4)	0	54 (42.9)	32 (25.4)	18 (14.3)	4 (3.2)	0
Nausea	142 (49.7)	98 (34.3)	43 (15.0)	1 (0.3)	0	60 (47.6)	34 (27.0)	24 (19.0)	2 (1.6)	0
Headache	97 (33.9)	68 (23.8)	24 (8.4)	5 (1.7)	0	29 (23.0)	20 (15.9)	7 (5.6)	2 (1.6)	0
Alopecia	78 (27.3)	69 (24.1)	9 (3.1)	0	0	35 (27.8)	25 (19.8)	10 (7.9)	0	0
Vomiting	76 (26.6)	47 (16.4)	22 (7.7)	7 (2.4)	0	30 (23.8)	15 (11.9)	12 (9.5)	3 (2.4)	0
Diarrhea	67 (23.4)	50 (17.5)	15 (5.2)	2 (0.7)	0	34 (27.0)	14 (11.1)	13 (10.3)	7 (5.6)	0
Constipation	67 (23.4)	45 (15.7)	21 (7.3)	1 (0.3)	0	28 (22.2)	16 (12.7)	12 (9.5)	0	0
Back pain	67 (23.4)	39 (13.6)	21 (7.3)	7 (2.4)	0	20 (15.9)	12 (9.5)	6 (4.8)	2 (1.6)	0
Cough	65 (22.7)	44 (15.4)	19 (6.6)	2 (0.7)	0	20 (15.9)	17 (13.5)	3 (2.4)	0	0
Decreased appetite	62 (21.7)	45 (15.7)	16 (5.6)	1 (0.3)	0	28 (22.2)	19 (15.1)	8 (6.3)	1 (0.8)	0
Dyspnea	53 (18.5)	29 (10.1)	17 (5.9)	7 (2.4)	0	19 (15.1)	12 (9.5)	4 (3.2)	3 (2.4)	0
Pulmonary embolism	9 (3.1)	0	0	7 (2.4)	2 (0.7)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0
Pleural effusion	6 (2.1)	0	1 (0.3)	5 (1.7)	0	11 (8.7)	1 (0.8)	5 (4.0)	5 (4.0)	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	4 (1.4)	3 (1.0)	0	1 (0.3)	0	28 (22.2)	11 (8.7)	13 (10.3)	4 (3.2)	0

All non-hematologic AEs in ≥20% of patients or grade 3 or 4 AEs in ≥2.4% of patients.

Zdroj: [35]

Obrázok 11: Miera toxicity (hematologické AEs) v štúdiu EMBRACA

	Talazoparib (N = 286)			Chemotherapy (N = 126)		
	Any event	Grade 3	Grade 4	Any event	Grade 3	Grade 4
Patients with ≥ 1 hematologic TEAE ^a , n (%)	201 (70.3)			65 (51.6)		
Patients with ≥ 1 cluster TEAE, n (%)	200 (69.9)	142 (49.7)	19 (6.6)	64 (50.8)	29 (23.0)	19 (15.1)
ANEMIA	157 (54.9)	113 (39.5)	2 (0.7)	24 (19.0)	5 (4.0)	1 (0.8)
NEUTROPENIA	103 (36.0)	53 (18.5)	11 (3.8)	54 (42.9)	25 (19.8)	19 (15.1)
THROMBOCYTOPENIA	81 (28.3)	32 (11.2)	10 (3.5)	10 (7.9)	2 (1.6)	0
LEUKOPENIA	55 (19.2)	19 (6.6)	2 (0.7)	17 (13.5)	8 (6.3)	3 (2.4)
LYMPHOPENIA	23 (8.0)	11 (3.8)	0	4 (3.2)	0	1 (0.8)
Febrile neutropenia	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.8)	0	1 (0.8)

Zdroj: [35]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [17]

U pacientov liečených TALA bola hlásená myelosupresia pozostávajúca z anémie, leukopénie/neutropénie a/alebo trombocytopenie. U pacientov užívajúcich talazoparib je potrebné vykonať opatrenia spojené s rutinným monitorovaním hematologických parametrov.

U pacientov užívajúcich inhibítory PARP vrátane TALA bol hlásený myelodysplastický syndróm/akútna myeloblastová leukémia (MDS/AML). Na začiatku liečby sa má urobiť kompletne vyšetrenie krvného obrazu a počas liečby sa má mesačne monitorovať kvôli príznakom hematologickej toxicity. Ak sa potvrdí MDS/AML, talazoparib sa má vysadiť.

4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.6.1. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia EMBRACA

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu EMBRACA považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu TALA voči chemoterapii. Externá hodnotiacia skupina (z angl. External Assessment Group, EAG) pre NICE konštatovala adekvátnu randomizáciu, rovnomerné rozdelenie pacientov v jednotlivých ramenách a analýzu ITT populácie. Neočakávané nerovnosti medzi ramenami videla EAG v ramene s chemoterapiou, kde väčšie množstvo pacientov (18/144, 12,5 %) stiahlo súhlas s účasťou v štúdiu oproti ramenu s TALA (1/287, 0,3 %). Štúdia EMBRACA mala nezasepený dizajn štúdie. Primárny cieľový ukazovateľ PFS bol však hodnotený zasepeným nezávislým centrálnym hodnotením a OS je objektívnym ukazovateľom, a preto ich EAG nepovažuje za skreslené. Hodnotenie kvality života a bezpečnosti mohli byť podľa EAG skreslené nezasepeným dizajnom štúdie. Podľa EAG nie sú náznaky, že by neboli reportované všetky získané výsledky. Autori štúdie uviedli konflikt záujmov, nakoľko štúdia bola sponzorovaná DR [41, str. 317].

Pri hodnotení štatistického prístupu použitého na analýzu v štúdiu EMBRACA považovala EAG patientske populácie za jasne definované a vopred špecifikované a výpočet veľkosti vzorky za primeraný. Zmeny v protokole štúdie zhodnotila ako opodstatnené. EAG zhodnotila prístup k analýze pacientmi reportovaných výsledkov (kvalita

života), AEs a prístup k doplneniu chýbajúcich dát za adekvátne. EAG nepovažuje použitie HR pre hodnotenie OS za adekvátne, nakoľko je porušený predpoklad zachovania proporcionality rizík (z angl. Proportional Hazards, PH). HR považuje za spoľahlivé len v prípade, ak sú dáta pre intervenciu a komparátor proporčné v čase. EAG považuje PH pre OS za porušené, nakoľko krivky OS pre TALA a chemoterapiu sa dvakrát prekrížili (Obrázok 4). EAG poukazuje na skutočnosť, že v niektorých analýzach HR OS je numericky v prospech ramena s TALA, pričom medián OS je vyšší v ramene s chemoterapeutickým režimom. EAG z týchto dôvodov považovalo výsledky OS zo štúdie EMBRACA za neisté [41, str. 271, 287, 318].

Externá validita

Klinická štúdia EMBRACA

Externú validitu štúdie EMBRACA považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Do štúdie boli zapojení pacienti so zárodočnými mutáciami BRCA1/2 a HR+/HER2-BC alebo TNBC v súlade s navrhovaným IO. V inklúzných kritériách štúdie bola podmienka zaradenia pacientov s rádiologicky alebo operačne neliečiteľným laBC a/alebo mBC, a tiež výkonnostný stav ≤ 2 podľa ECOG, čo nie je špecifikované v navrhovanom IO. Na základe exklúzných kritérií boli zo štúdie vylúčení aj pacienti s metastázami v mozgu a pacienti predliečení platinovými derivátmi, u ktorých môže byť účinok liečby odlišný v reálnej klinickej praxi. Dôkaz pre populáciu pacientov s výkonnostným stavom > 2 podľa ECOG nie je známy. Preto, v súlade s kritériami štúdie, navrhujeme upraviť IO pre pacientov s neresektovateľným laBC alebo mBC a výkonnostným stavom ≤ 2 podľa ECOG. V štúdiu bol TALA a chemoterapeutický režim podávaný v 1., 2. aj ďalšej línii liečby laBC a mBC v súlade s navrhovanou indikáciou. Podľa vyjadrení odborníkov a výsledkov predpokladá EAG závislosť účinku TALA na základe hormonálneho typu ochorenia a línie liečby. Výsledky pre ITT populáciu preto nemusia úplne reflektovať účinnosť pri jednotlivých typoch ochorenia a líniiach liečby [41, str. 234]. Navrhovanou podmienkou indikácie TALA je predchádzajúca endokrinná liečba alebo musí byť pre pacienta nevhodná pri HR+/HER2- BC, táto podmienka však nebola inklúznym kritériom štúdie.

Nezahrnutie karboplatiny v ramene s chemoterapeutickým režimom znižuje externú validitu štúdie EMBRACA. DR používa štúdiu EMBRACA ako jediný dôkaz o účinnosti TALA voči chemoterapii. Výsledky štúdie teda nemusia plne odrážať reálnu klinickú prax na Slovensku, kde je použitie karboplatiny liečebnou možnosťou. DR však navrhol úpravu indikačného obmedzenia reflektujúcu túto skutočnosť.

V súčasnej klinickej praxi sú pacienti s HR+/HER2- mBC v prvej línii liečby väčšinou liečení inhibítormi CDK4/6 (potvrdené aj klinickou odborníčkou). V štúdiu EMBRACA je uvedené, že pacienti mali predchádzajúcu liečbu na báze hormonálnej terapie, bez špecifikácie podielu pacientov s predchádzajúcou liečbou inhibítormi CDK4/6. Prenositeľnosť výsledkov štúdie na populáciu pacientov na Slovensku môže byť preto spojená s neistotou.

4.6.2. Prebiehajúce štúdie

Neboli identifikované relevantné prebiehajúce štúdie.

4.6.3. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k úpravám PICO. Inhibítory DCK4/6 v kombinácii s endokrinnou terapiou na základe odpovede DR na výzvu na opravu č. 1 nepovažujeme za relevantné komparátory. Diskusia k relevantným komparátorom a režimom, ktoré nepovažujeme za relevantných komparátorov, je v kapitolách 3.9 a 3.10. Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

4.6.4. Sumár výsledkov a ich interpretácia

TALA preukázal prínos v porovnaní s chemoterapeutickým režimom zloženým z liečiv kapecitabín, gemcitabín, vinorelbín a eribulín a v porovnaní s kombináciou EVEX. DR nedodal relevantné porovnanie TALA s karboplatinou a navrhol úpravu indikačného obmedzenia, diskutovanú v časti 3.8. DR nedodal porovnanie voči kombinácii EVEX, avšak predpokladáme s neistotou rovnakú účinnosť EVEX ako pri kapecitabíne.

Porovnanie s chemoterapeutickým režimom

TALA neprekázal prínos v OS a preukázal prínos v PFS v porovnaní s chemoterapeutickým režimom, pri ktorom mohli byť použité liečivá kapecitabín, gemcitabín, vinorelbín alebo eribulín v monoterapii podľa voľby lekára.

Pri finálnom DCO štúdie EMBRACA bol medián sledovania pre rameno TALA 44,9 mesiacov a pre rameno s chemoterapeutickým režimom bol 36,8 mesiacov. TALA nedosiahol štatisticky významné zlepšenie v OS voči chemoterapii s HR 0,848 (95 % CI 0,670 – 1,073; P = 0,17). Medián OS pre rameno s TALA bol 19,3 mesiacov (95 % CI 16,6 – 22,5) a pre rameno s chemoterapiou bol 19,5 mesiacov (95 % CI 17,4 – 22,4). Pri finálnom DCO došlo k úmrtiu 324 pacientov, v ramene s TALA došlo k udalosti u 75,3 % (n = 216) pacientov a v ramene s chemoterapiou u 75,0 % (n = 108) pacientov. TALA neprekázal štatisticky významný prínos v OS voči chemoterapii ani po očistení dát o následnú liečbu PARP inhibítormi a platinovými derivátmi.

Finálne vyhodnotenie PFS s štúdií EMBRACA bolo vykonané pri mediáne sledovania 11,2 mesiacov po dosiahnutí viac ako 288 udalostí (progresia ochorenia). TALA dosiahol štatisticky významné zlepšenie v PFS voči chemoterapii s HR 0,54 (95 % CI 0,41 – 0,71; p < 0,001). Medián PFS v ramene TALA bol 8,6 mesiacov (95 % CI 7,2 – 9,3) a v ramene s chemoterapiou 5,6 mesiacov (95 % CI 4,2 – 6,7).

Výsledky mortality a morbidit v populácii ITT považuje NIHO na základe vysokého výskytu udalostí za dostatočne zrelé a pri PFS za štatisticky a klinicky významné.

Pri porovnaní kvality života podľa dotazníka EORTC QLQ-C30 bolo pri finálnej analýze v ramene s TALA dosiahnuté zlepšenie kvality života GHS +2,1 (95 % CI 0,1 – 4,1) a zhoršenie v ramene s chemoterapiou o –5,7 (95 % CI -10,0 až -1,4), rozdiel bol štatisticky významný (p = 0,001). V ramene s TALA bol medián TTD, teda čas do klinicky významného zhoršenia kvality života, 26,3 mesiacov (95 % CI 16,3 – 30,5) a v ramene s chemoterapiou 6,7 mesiacov (95 % CI 4,9 – 12,6). HR pre TTD v ramene s TALA voči chemoterapii bol 0,385 (95 % CI 0,264 – 0,563).

Z pohľadu bezpečnosti došlo v oboch ramenách k podobnému výskytu AEs. Najčastejšími AEs (s výskytom u viac ako 30 % pacientov) v ramene s TALA boli anémia, nevoľnosť, únava, neutropénia a bolesť hlavy a v ramene s chemoterapeutickým režimom nevoľnosť, únava a neutropénia.

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu EMBRACA považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu TALA voči chemoterapii. Štúdia mala adekvátnu randomizáciu, rovnomerné rozdelenie pacientov v jednotlivých ramenách, analýza bola vykonaná u ITT populácie. Limitáciou z hľadiska internej validity je nezaslepený dizajn štúdie, ktorý mohol ovplyvniť výsledky bezpečnosti a kvality života, nakoľko ide o ukazovatele reportované pacientmi. Limitáciou je aj porušenie PH pri OS, preto porovnanie OS TALA voči chemoterapii s použitím HR nepovažujeme za spoľahlivé. Externú validitu štúdie EMBRACA považujeme za limitovanú vzhľadom na inklúzne kritériá štúdie. Do štúdie mohli byť zaradení len pacienti s rádiologicky a operačne neliečiteľným laBC a alebo mBC a tiež len s výkonnostným stavom ≤ 2 podľa ECOG, čo nie je zohľadnené v požadovanom indikačnom obmedzení úhrady v slovenskom kontexte.

Možnosť liečby karboplatinou nebola povolená v štúdií EMBRACA v ramene s chemoterapiou. DR po výzve na opravu č. 1 nedodal porovnanie TALA voči karboplatine, navrhol však úpravu indikačného obmedzenia, ktorá je diskutovaná v časti 3.8.

Porovnanie s kombináciou EVEX

DR v odpovedi na výzvu č. 1 nepredložil dôkaz o účinnosti TALA v porovnaní s EVEX. V hodnotení liečiva olaparib č. 71B v podobnej indikácii [42] na výzvu ohľadom dodania porovnania účinnosti olaparibu voči kombinácii EVEX dodal DR lieku Lynparza výsledky štúdie BOLERO-6 (NCT01783444) [43], v ktorej sa porovnávala účinnosť kombinácie EVEX a kapecitabínu. Na základe výsledkov tejto štúdie predpokladáme rovnakú účinnosť kombinácie EVEX a kapecitabínu, ktorý bol zahrnutý v ramene s chemoterapeutickým režimom v štúdií EMBRACA. Tento predpoklad je spojený s neistotou.

BOLERO-6 bola otvorená, randomizovaná, štúdia fázy 2, zameraná na hodnotenie účinkov liečby u postmenopauzálnych žien s pokročilou rakovinou prsníka, ktorá progredovala počas liečby nesteroidnými

inhibítormi aromatázy. V rámci štúdie boli pacientky randomizované do troch rôznych liečebných ramien. Prvý režim pozostával z lieku everolimus (10 mg denne) v kombinácii s exemestánom (25 mg denne). Druhý režim zahŕňal samotný everolimus (10 mg denne) a tretí režim pozostával zo samotného kapecitabínu (1250 mg/m² dvakrát denne). Štúdia porovnávala účinnosť v ukazovateľoch PFS, OS a hodnotila aj bezpečnosť jednotlivých intervencií. Do štúdie bolo zaradených celkovo 309 postmenopauzálnych žien s HR+/HER2- mBC. Z týchto žien dostalo 104 EVEX; 103 len everolimus; a 102 len kapecitabín. Neprihliadalo sa na stav gBRCAm. Medián sledovania od randomizácie po DCO (1. júna 2017) bol 37,6 mesiaca. Pacientky boli väčšinou kaukazského pôvodu (75 %, 83 %, 89 %). Pacientky boli liečené v predchádzajúcej línii väčšinou chemoterapiou v (neo)adjuvantnej liečbe (45 %, 42 %, 54 %).

Kombinácia EVEX v klinickej štúdii BOLERO-6 nepreukázala štatistický významný rozdiel voči kapecitabínu v ukazovateľoch mortality a morbidity. Na základe týchto výsledkov predpokladáme, že TALA by v porovnaní s EVEX dosiahol podobné výsledky ako dosiahol voči chemoterapeutickému režimu v štúdii EMBRACA, ktorý obsahoval kapecitabín v 44 % zastúpení. Medián OS bol v štúdii BOLERO-6 23,1 mesiaca pri EVEX oproti 25,6 mesiaca pri liečbe kapecitabínom. Medián PFS bol 8,4 mesiaca pri liečbe EVEX v porovnaní s 9,6 mesiaca pri liečbe kapecitabínom. EVEX voči kapecitabínu dosiahol v upravených výsledkoch zohľadňujúcich vysoké informatívne cenzurovanie HR OS = 1,19 (90 % CI: 0,88 - 1,62) a HR PFS = 1,15 (90 % CI: 0,86 - 1,52). Výsledky EVEX boli numericky horšie. Neboli však pozorované štatisticky významné rozdiely v účinku. Skúmaná populácia a základné charakteristiky pacientiek medzi štúdiami BOLERO-6 a EMBRACA sa líšili. Predpoklad podobnej účinnosti medzi EVEX a chemoterapeutickým režimom v predmetnej populácii pacientov, a tým aj predpokladaný prínos TALA voči EVEX, je z dôvodu heterogenity pacientov medzi štúdiami a absencie relevantných priamych alebo nepriamych porovnaní TALA voči EVEX spojený s významnou neistotou.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti

TALA pri požadovanej výške úhrady ■■■ € za 1 mg balenie a ■■■ € za 0,25 mg balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol TALA voči chemoterapii ICUR vo výške ■■■ €/QALY (■■■ QALY), pričom prahová hodnota bola 60 622 €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa nastavenia NIHO dosahuje TALA voči chemoterapii ICUR vo výške 1,04 mil. €/QALY, pričom prahová hodnota je 40 415 €/QALY. TALA dosahuje klinický prínos voči chemoterapii ■■■ QALY s inkrementálnymi nákladmi vo výške ■■■ €. Nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu (ani pri nulovej úhrade by nebola dosiahnutá nákladová efektívnosť) podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. z dôvodu nepreukázaného prínosu TALA v OS a vysokých nákladov na testovanie mutácií BRCA1/2, ktoré je podmienkou pre úhradu lieku. Nakoľko nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu za liek Talzenna pre splnenie legislatívnych požiadaviek, k neistote sa nevyjadrujeme.

V kapitole 5 hodnotíme nákladovú efektívnosť TALA v porovnaní s chemoterapeutickým režimom zloženým z liečiv kapecitabín, gemcitabín, vinorelbín a eribulín na základe výsledkov štúdie EMBRACA. Nehodnotíme nákladovú efektívnosť voči komparátoru everolimus-exemestán (EVEX), nakoľko jeho celkové náklady na liečbu sú vyššie a očakáva sa, že bude mať rovnakú účinnosť ako menej nákladné liečby. Nehodnotíme nákladovú efektívnosť voči komparátoru karboplatina, nakoľko DR nedodal porovnanie TALA voči karboplatine a navrhuje úpravu indikačného obmedzenia.

5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. Partition Survival Model, PSM). Model má 3 stavy – pred progresiou, po progresii a smrť. Dĺžka jedného cyklu je 3 týždne. V rámci stavu pred progresiou pacienti absolvujú liečbu TALA alebo chemoterapeutickým režimom. Presuny medzi stavmi sú dané PFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené z finálnych výsledkov štúdie EMBRACA. DR predložil porovnanie s komparátorom chemoterapeutický mix zložený z liečiv zahrnutých v štúdiu EMBRACA.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** typ modelu. PSM model je v onkológii štandardne používaný prístup v ekonomických hodnoteniach. NICE akceptoval predloženie rovnakého ekonomického modelu ako na Slovensku [41, str. 287].
- **Akceptujeme** porovnanie s predloženými komparátormi.
 - **Akceptujeme** nedodanie porovnania s karboplatinou. V odpovedi na výzvu na opravu č. 1 DR nedodal porovnanie TALA s karboplatinou a zároveň navrhol úpravu IO tak, aby sa TALA podával

len pacientom, ktorí sú nevhodní alebo kontraindikovaní na karboplatinu, a preto nebudeme hodnotiť jeho nákladovú efektívnosť voči karboplatine.

- **Akceptujeme** nedodanie porovnania s kombináciou EVEX. V odpovedi na výzvu na opravu č. 1 DR nedodal porovnanie TALA s kombináciou EVEX. Nákladovú efektívnosť voči komparátoru EVEX nebudeme hodnotiť, nakoľko jeho celkové náklady na liečbu sú trojnásobne vyššie ako na liečbe chemoterapeutickým režimom a očakáva sa, že bude mať rovnakú účinnosť ako menej nákladné liečby. Podrobná diskusia k porovnaniu účinnosti TALA a kombinácie EVEX je v kapitole 4.6.4.
- **Akceptujeme** porovnanie účinnosti TALA voči chemoterapeutickému mixu vzhľadom na predpokladaný porovnateľný účinok. Výsledky štúdie EMBRACA reportujú výsledky súhrnne pre všetky liečivá a vzhľadom na malý počet pacientov liečených vinorelbínom a eribulínom by použitie individuálnych výsledkov liečiv predstavovalo významnú neistotu.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Priemerný počiatkový vek v modeli bol 48,1 roka, váha 69,5 kg a povrch tela (z angl. Body Surface Area, BSA) 1,8 m² (prebrané zo štúdie EMBRACA). Zvolený bol časový horizont 20 rokov a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady. Model nepracuje s podielom mužov a žien.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**. **Akceptujeme** použitie časového horizontu 20 rokov. **Neakceptujeme** nezpracovanie podielu žien do modelu. Podrobnú argumentáciu uvádzame nižšie:

- Model pracuje so všeobecnou úmrtnosťou bez zohľadňovania pomeru mužov a žien, hoci ženy tvoria významnú časť pacientov s BC. V modeli sme do všeobecnej úmrtnosti aplikovali podiel žien (98,37 %) zo štúdie EMBRACA. Podrobný opis je nižšie v kapitole 5.2.4.
- **Akceptujeme** horizont modelovania s ohľadom na charakter ochorenia a skutočnosť, že na konci horizontu 20 r. je nažive minimálny počet pacientov (menej ako 1 %).

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Do modelu vstupujú výsledky DCO k 09/2017 pre PFS a k 09/2019 z finálnej analýzy pre OS zo štúdie EMBRACA, z ktorých DR odvodzuje prínos TALA v porovnaní s chemoterapiou. V modeli boli použité dáta OS pre ITT populáciu bez adjustácie podľa následnej liečby. DR predpokladá rovnakú účinnosť liečiv v chemoterapeutickom režime a jeho zloženie má vplyv len na náklady za chemoterapiu a nie na účinnosť. Do FEM vstupujú AE odvodené z výsledkov štúdie EMBRACA, DR do úvahy berie AE 3 a 4 stupňa, ktoré sa vyskytli v jednom ramene aspoň u 5 % pacientov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**. Podrobnejšia diskusia je v bodoch nižšie.

- **Akceptujeme s neistotou** použitie výsledkov a AEs štúdie EMBRACA a predpoklad o rovnakej účinnosti liečiv v chemoterapeutickom režime. Výrazná neistota vyplýva z neistého klinického prínosu kvôli závažným problémom v externej validite štúdie EMBRACA. V porovnanom ramene chýbali v terapeutickom mixe komparátory karboplatina a EVEX, ktoré sú štandardom liečby na Slovensku. Existuje preto riziko, že pacienti v klinickej praxi budú mať inú odpoveď na liečbu, ako bola pozorovaná v štúdiu.
- **Akceptujeme** použitie neadjustovaných dát OS vzhľadom na nastavenie rovnakej účinnosti v oboch ramenách, viac v časti 5.2.4.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

Pri OS DR v základnom scenári používa log-normálnu parametrizáciu pre TALA a Weibullovu parametrizáciu pre chemoterapeutický režim, modelované osobitne pre obe ramená. Na základe Akaikeho informačného kritéria (z angl. Akaike Information Criterion, AIC) a Bayesiankeho informačného kritéria (z angl. Bayesian Information Criterion, BIC) vychádza log-normálna parametrizácia pre TALA a Weibullova parametrizácia pre chemoterapiu ako najpriaznivejšia. DR odôvodňuje výber parametrizácií najnižšími hodnotami AIC a BIC (Tabuľka 5, Tabuľka 6) a vizuálnou zhodou s Kaplan-Meierovými (KM) krivkami. OS je v modeli limitované všeobecnou úmrtnosťou bez

zohľadnenia pohlavia cez minimum medzi zvolenou parametrizáciou a všeobecnou mortalitou (t.j. výber nižšieho podielu pacientov nažive). Nižšie sú zobrazené KM krivky s parametrizáciou OS pre TALA (Obrázok 12) a OS pre chemoterapiu (Obrázok 13). Samostatné KM krivky so zvolenými parametrizáciami DR pre TALA aj chemoterapiu počas zvoleného časového horizontu 20 rokov sú na obrázku nižšie (Obrázok 14).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme prínos TALA voči chemoterapii v OS. **Akceptujeme** výber log-normálnej parametrizácie pre rameno s TALA. **Neakceptujeme** všeobecnú úmrtnosť bez zohľadnenia pohlavia. Podrobnú argumentáciu uvádzame v bodoch nižšie

- **Neakceptujeme** prínos TALA voči chemoterapii, nakoľko TALA nepreukázal štatisticky významný ani numerický prínos v OS voči chemoterapii. Podrobné výsledky OS sú popísané v časti 4.3.1 a podrobná diskusia k interpretácii výsledkov v časti 4.6.4. V modeli sme preto nastavili OS ramena s chemoterapiou na rovnaké ako pri TALA. Tento postup je v súlade s Metodickou príručkou MZ SR, ktorá odporúča totožné nastavenie ukazovateľa pre intervenciu a komparátor v prípade štatisticky nepreukázaného prínosu [44, str. 14]. Podobný postup bol zvolený aj v hodnotení NICE, kde sa EAG aj komisia zhodli na hodnotení TALA bez prínosu na celkovom prežívaní v porovnaní s chemoterapiou. Pri tomto postupe nastavili pre rameno s chemoterapiou OS podľa ramena TALA [20]. Táto zmena viedla k zvýšeniu ICUR TALA voči chemoterapii o 140,9-tisíc €/QALY a zníženiu inkrementálneho QALY o [redacted] a poklesu prahovej hodnoty na 40 415 €/QALY.
- **Akceptujeme** výber log-normálnej parametrizácie pre OS v ramene s TALA, ktorú sme v nastavení NIHO použili aj pre rameno s chemoterapiou. Log-normálna parametrizácia má najnižšie hodnoty AIC a BIC kritérií a má najlepšiu vizuálnu zhodu s KM krivkou.
- **Akceptujeme s neistotou** spôsob limitácie OS. Preferujeme spôsob limitácie OS cez porovnanie miery rizika alebo pravdepodobnosti smrti, pričom sa vyberá väčšia hodnota z parametrizácie a všeobecnej úmrtnosti v danom cykle. Spôsob, ktorý použil DR, nezohľadňuje to, že vo vyššom veku sa viac umiera z iných dôvodov než z predmetného ochorenia. Avšak v čase, kedy by bolo potrebné využiť mieru rizika či pravdepodobnosť úmrtia zo všeobecnej mortality namiesto zvolenej parametrizácie, je nažive malý počet pacientov. Preto predpokladáme malý dopad na ICUR a akceptujeme nastavenie DR s neistotou.
- **Neakceptujeme** všeobecnú úmrtnosť bez zohľadnenia pohlavia. DR použil v modeli úmrtnostné tabuľky z roku 2022. Aktualizovali sme všeobecnú úmrtnosť, nakoľko v čase hodnotenia boli dostupné novšie úmrtnostné tabuľky z roku 2023. Do všeobecnej úmrtnosti sme zapracovali vážený podiel žien podľa štúdie EMBRACA (98,37 %). Podiel žien v štúdii EMBRACA je, podľa dát NCZI z roku 2022, podobný podielu žien s BC na Slovensku (98,37 % vs. 98,34 %) [45]. Aktualizácia a úprava úmrtnostných tabuliek na pomery zo štúdie EMBRACA nemala vplyv na ICUR TALA voči chemoterapii.

Tabuľka 5: Kritériá AIC a BIC pre OS v ramene TALA

Parametrizácia	AIC	BIC
Weibullova		
<u>Log-normálna</u>		
Log-logistická		
Exponenciálna		
Generalizovaná gamma		
Gompertzova		

Zdroj: [16]

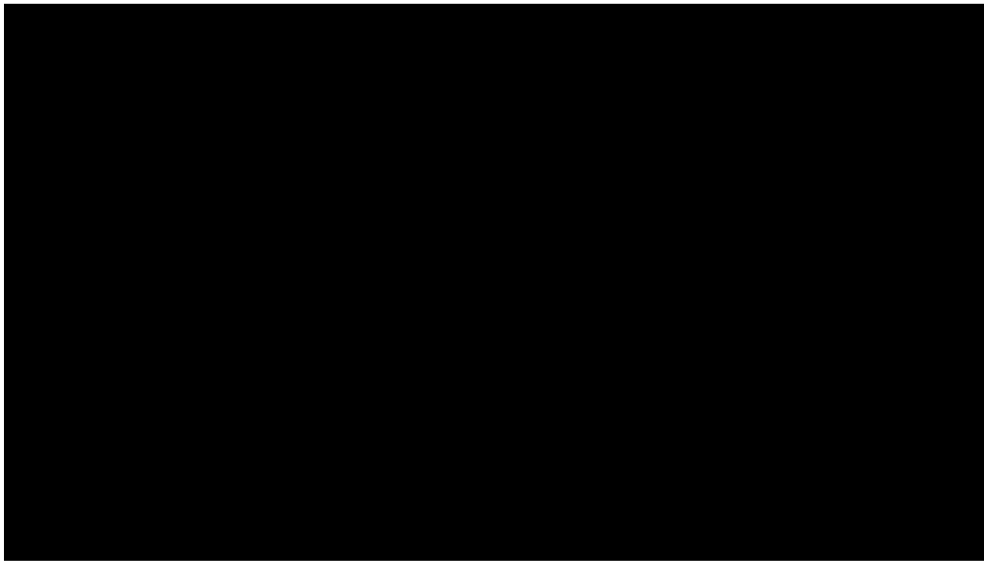
Tabuľka 6: Kritériá AIC a BIC pre OS v ramene s chemoterapiou

Parametrizácia	AIC	BIC
Weibullova		
<u>Log-normálna</u>		
Log-logistická		
Exponenciálna		
Generalizovaná gamma		
Gompertzova		

* Generalizované rozdelenie gamma nie je možné použiť z dôvodu nekonvergenzie

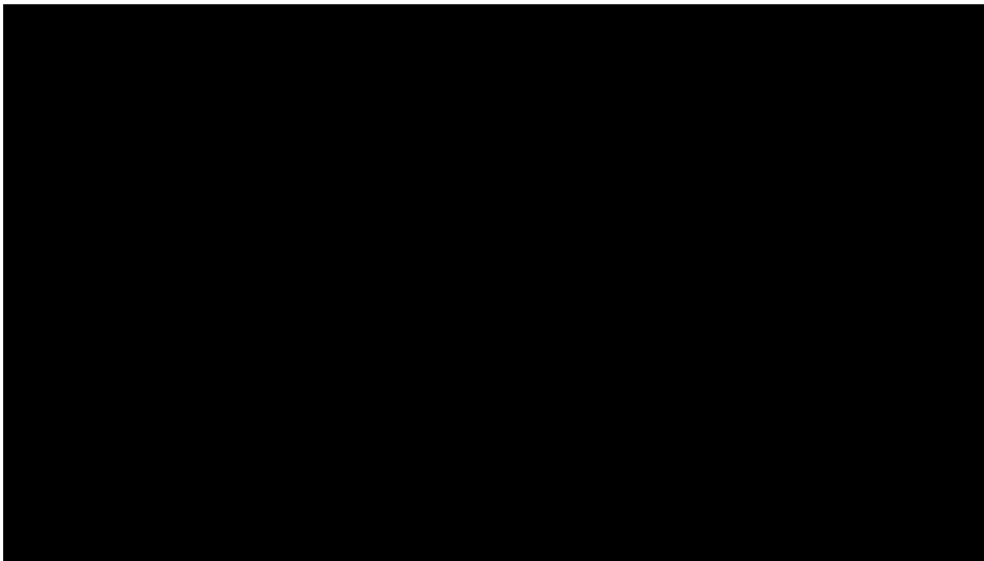
Zdroj: [16]

Obrázok 12: Prehľad parametrizácií v ramene TALA v ukazovateli OS



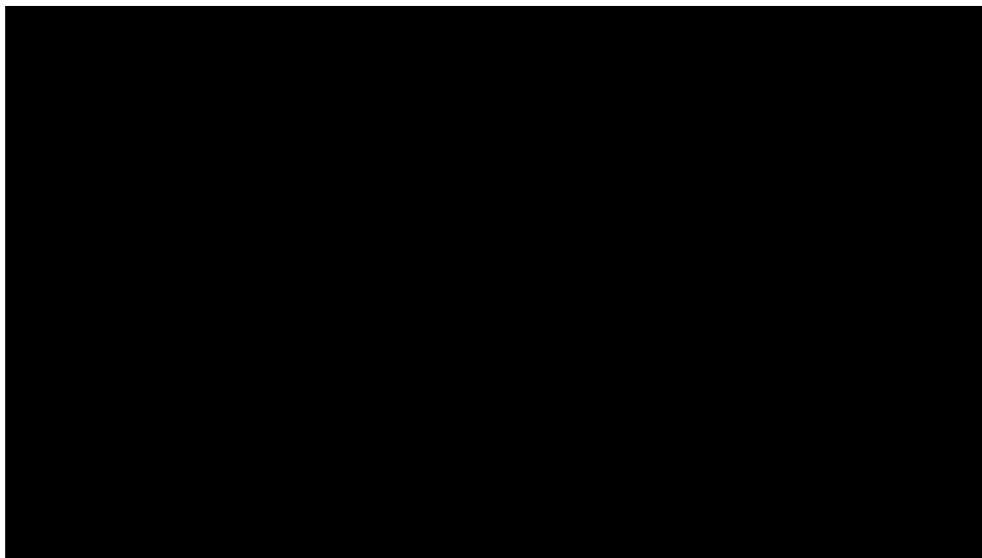
Zdroj: NIHO úprava podľa modelu dodaného DR

Obrázok 13: Prehľad parametrizácií v ramene s chemoterapiou v ukazovateli OS



Zdroj: [16]

Obrázok 14: KM krivky a vybrané parametrizácie pre TALA a chemoterapiu v ukazovateli OS v časovom horizonte 20 rokov



Vysvetlivky: krivka TALA Fitted je v scenári NIHO vo FEM aplikovaná aj pre rameno s chemoterapeutickým režimom

Zdroj: NIHO úprava podľa modelu dodaného DR

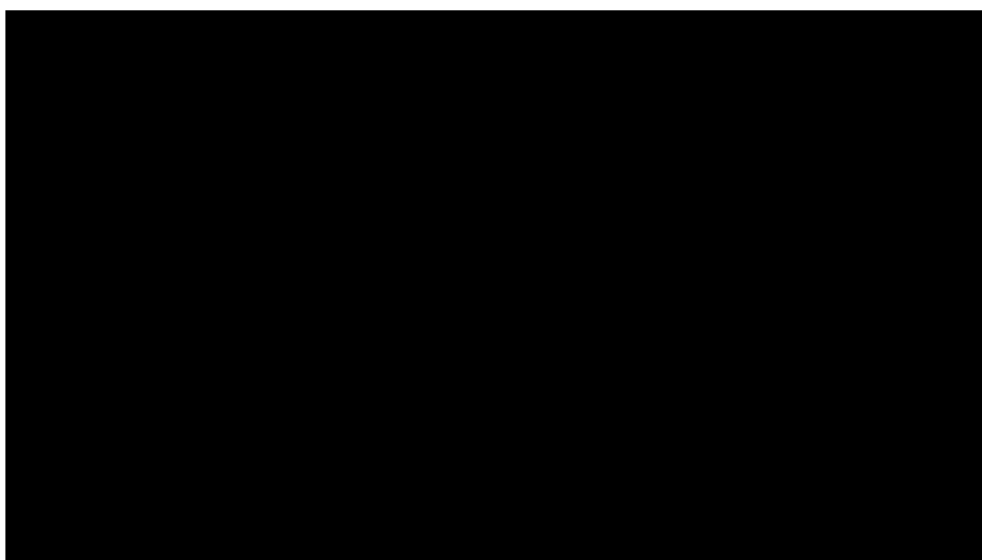
Prežívanie bez progresie

Pri PFS boli aplikované výsledky z DCO k 09/2017 zo štúdie EMBRACA a DR v základnom scenári zvolil pre obe ramená KM krivky PFS, nakoľko ich považoval za dostatočne zrelé.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme použitie KM kriviek pre modelovanie PFS pre TALA aj chemoterapiu. PFS v modeli nie je limitované OS, avšak PFS klesá strmšie ako OS, preto nepredpokladáme prekříženie týchto kriviek. Nastavenie DR považujeme za konzervatívne vzhľadom na ostrý pokles PFS v ramene TALA.

Obrázok 15: KM krivky pre TALA a chemoterapiu v ukazovateli PFS



Zdroj: NIHO úprava podľa modelu dodaného DR

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos TALA časom nevyprchá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme** vzhľadom na zrelosť dát a nastavenie rovnakého OS pre TALA a chemoterapiu v nastavení NIHO.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty kvality života uvedené v tabuľke nižšie, v závislosti od stavu pacienta (Tabuľka 7). Údaje pred progresiou pochádzajú zo štúdie EMBRACA a po progresii z publikácie Lambert-Obry et al., 2018 [46]. Keďže zber bol vykonaný dotazníkom EORTC QLQ-C30, hodnoty boli pretransformované na EQ-5D-3L. Kvalita života bez progresie je odlišná pre rameno s TALA a pre rameno s chemoterapiou. V modeli boli aplikované disutility pre AEs stupňa 3 a 4, ktoré sa vyskytli aspoň v jednom ramene u 5 % pacientov. Hodnoty pre disutility aj so zdrojom sú zobrazené v tabuľke nižšie (Tabuľka 7). DR predpokladá rovnaké trvanie pre všetky AEs v dĺžke 2 týždne.

Tabuľka 7: Prehľad kvality života podľa stavu a disutility AEs použité vo FEM

Zdravotný stav	Hodnota kvality života		Zdroj
	TALA	Chemoterapia	
Bez progresie	0,750	0,687	EMBRACA [16]
Po progresii	0,650	0,650	Lambert-Obry et al., 2018 [46]
AEs	Disutilita	Trvanie	Zdroj
Anémia	0,314	2 týždne	Lloyd et al., 2008 [47]
Hnačka	0,103	2 týždne	Lloyd et al., 2006 [48]
Leukopénia	0,150	2 týždne	Predpoklad: rovnaká ako neutropénia
Neutropénia	0,150	2 týždne	Lloyd et al., 2006 [48]
Trombocytopenia	0,150	2 týždne	Predpoklad: rovnaká ako neutropénia

Zdroj: [16]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme použitie odlišných hodnôt kvality života pre TALA a pre chemoterapiu pred progresiou. Neakceptujeme nezpracovanie poklesu hodnôt kvality života s rastúcim vekom. Ostatné nastavenia **akceptujeme**. Podrobnú argumentáciu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** použitie nižšej hodnoty kvality života pre rameno s chemoterapiou ako pre rameno s TALA. Štúdia EMBRACA mala nezaslepený dizajn, ktorý mohol skresliť hodnotenie kvality života reportovanej pacientmi. V scenári NIHO sme použili hodnoty kvality života pred progresiou z ramena TALA aj pre rameno s chemoterapiou, v súlade s postupom NICE [20]. Táto zmena viedla k zvýšeniu ICUR TALA voči chemoterapii o 8-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** nezpracovanie poklesu hodnôt kvality života v dôsledku rastúceho veku. Do modelu bol zapracovaný prístup podľa Ara a Brazier, 2010 [49]. Táto zmena viedla k zvýšeniu ICUR TALA voči chemoterapii o 1,4-tisíc €/QALY.

5.2.6. Náklady

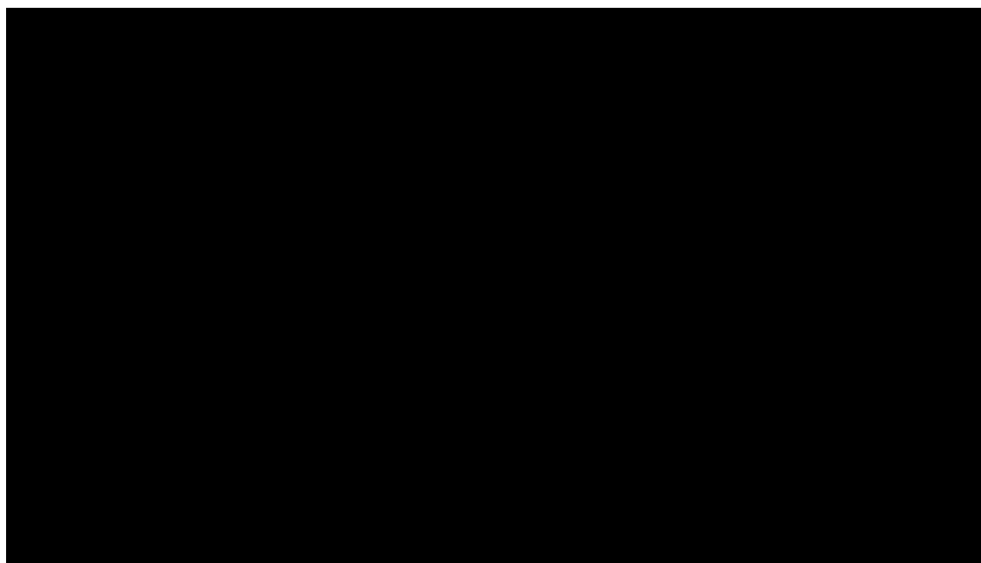
Čas na liečbe (z angl. Time on Treatment, ToT)

Pri ToT boli aplikované výsledky z finálnej analýzy z 09/2019 zo štúdie EMBRACA a DR v základnom scenári zvolil pre obe ramená KM krivky ToT ohraničené PFS. Krivky ToT pre TALA a chemoterapiu sú na obrázku nižšie (Obrázok 16).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme použitie KM kriviek pre ukazovateľ ToT ohraničený PFS v súlade s NICE [20].

Obrázok 16: KM krivky pre TALA a chemoterapiu v ukazovateli ToT



Zdroj: NIHO úprava podľa modelu dodaného DR

Náklady na lieky

DR použil náklady na balenia liekov podľa 04/2024 zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, nakoľko úhrady za lieky vo FEM v ZKL k 04/2024 sú zhodné s aktualizovaným ZKL k 09/2024.

Náklady na TALA

V základnom scenári použil DR vo FEM percentuálne zastúpenie pacientov na odporúčanej dávke TALA (1 mg/deň) a na znížených dávkach (0,75 mg/deň, 0,50 mg/deň a 0,25 mg/deň) podľa štúdie EMBRACA (Tabuľka 8). Podiel pacientov na jednotlivých dávkach TALA ovplyvňuje len náklady a neovplyvňuje účinok liečby.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Tabuľka 8: Zastúpenie pacientov na jednotlivých dávkach TALA vo FEM

Dávka liečiva	Percentuálny podiel
TALA 1 mg	
TALA 0,75 mg	
TALA 0,50 mg	
TALA 0,25 mg	

Zdroj: Model dodaný DR

Náklady na komparátor

V základnom scenári je použitý podiel jednotlivých liečiv v chemoterapeutickom režime zo štúdie EMBRACA, ktorý má vplyv výhradne na náklady bez ovplyvnenia účinnosti. Vo FEM je pri výpočte nákladov za chemoterapiu použitá relatívna intenzita dávky (z angl. Relative Dose Intensity, RDI) pre jednotlivé liečivá na základe dát zo štúdie EMBRACA. Podiel liečiv a ich RDI v základnom scenári DR sú zobrazené v tabuľke nižšie (Tabuľka 9).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú argumentáciu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** zloženie chemoterapie zo štúdie EMBRACA, keďže nemusí zodpovedať klinickej praxi na Slovensku. Preferujeme použitie dát z NCZI, podľa ktorých bolo v roku 2022 s diagnózou BC (d. g. C50) liečených kapecitabínom 574 pacientov, 267 pacientov vinorelbínom, 158 pacientov gemcitabínom a 56

pacientov eribulínom. Použitie dát NCZI predstavuje neistotu, nakoľko zahŕňa aj pacientky s iným typom BC, avšak predpokladáme, že aj napriek tomu lepšie reflektuje prax liečby na Slovensku. Percentuálny podiel jednotlivých liečiv v NIHO preferovanom scenári je v tabuľke nižšie. Táto zmena má vplyv len na náklady za chemoterapiu a viedla k zvýšeniu ICUR TALA voči chemoterapii o 7,6-tisíc €/QALY.

- **Neakceptujeme** RDI pre vinorelbín, nakoľko sa nám zdá nízke a vzhľadom na malý počet pacientov liečených vinorelbínom v štúdiu (9 pacientov) aj za nespoľahlivé. Hodnotu RDI pre vinorelbín sme vo FEM upravili podľa váženého priemeru zastúpenia ostatných liečiv v chemoterapii podľa NIHO. Táto zmena mala zanedbateľne malý vplyv na ICUR TALA voči chemoterapii.

Tabuľka 9: Podiel liečiv v chemoterapeutickom režime a ich RDI v základnom scenári vo FEM

Liečivo	Percentuálny podiel	RDI
Kapecitabín		
Eribulín		
Gemcitabín		
Vinorelbín		

Zdroj: Model dodaný DR

Tabuľka 10: Podiel liečiv v chemoterapeutickom režime a ich RDI v scenári NIHO vo FEM

Liečivo	Percentuálny podiel	RDI
Kapecitabín	54,41 %	
Eribulín	5,31 %	
Gemcitabín	14,98 %	
Vinorelbín	25,31 %	

Zdroj: NIHO výpočet

Náklady na následnú liečbu

Pri percentuálnom zastúpení jednotlivých liekov pre následnú liečbu vychádzal DR zo štúdie EMBRACA. Keďže liečivá olaparib a talazoparib nie sú na Slovensku hradené z VZP, ich podiely nastavil na nulu. Podiel cisplatiny DR pripočítal ku karboplatine, nakoľko v ZKL nie sú zaradené deriváty cisplatiny. Zastúpenie týchto liekov DR pomerne rozdelil medzi ostatné lieky, ktoré sú hradené, pre zachovanie rovnakého celkového súčtu. Súčet liečiv v následnej liečbe po TALA bol 219,5 % a 191,6 % po chemoterapii, nakoľko po progresii mohli pacienti dostať viaceré lieky alebo ich kombinácie. V modeli DR predpokladá, že liečba nasledujúca po progresii trvá až do smrti pacienta a sú tak zahrnuté všetky nasledujúce línie liečby.

Tabuľka 11: Zloženie následnej liečby v štúdiu EMBRACA a upravené zloženie použité vo FEM

	Zloženie v štúdiu EMBRACA		Upravené zloženie použité vo FEM	
	TALA	Chemoterapia	TALA	Chemoterapia
Cytotoxická chemoterapia				
Karboplatina	38,7 %	34,0 %		
Kapecitabín	33,8 %	15,3 %		
Gemcitabín	27,2 %	25,7 %		
Eribulín	26,1 %	18,1 %		
Paklitaxel	22,3 %	19,4 %		
Vinorelbín	13,9 %	9,0 %		
Cisplatina	10,1 %	6,9 %		
Cyklofosfamid	8,7 %	9,7 %		
CDK4/6 inhibítor				
Palbociklib	13,6 %	10,4 %		
Hormonálna liečba				
Fulvestrant	12,2 %	11,8 %		
Letrozol	10,1 %	6,3 %		
PARP inhibítor				
Olaparib	2,8 %	25,0 %		
Talazoparib	0,0 %	0,0 %		
Spolu	219,5 %	191,6 %		

Zdroj: [16]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Podrobnú argumentáciu uvádzame v nižšie:

- Zloženie následnej liečby podľa štúdie EMBRACA **akceptujeme**, jej použitie vo FEM však predstavuje **neistotu**, že nemusí zodpovedať v slovenskej praxi.

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na zdravotný stav, AEs, genetické testovanie mutácií BRCA1/2 a terminálnu starostlivosť použil NIHO hodnotenie 30C [1]. DR predpokladá, že 100 % pacientov v ramene s TALA a 0 % v ramene s chemoterapiou podstúpi testovanie BRCA1/2. Na výkony spojené s podaním liekov použil DR databázu jednotkových nákladov MZ SR z 01/2022. DR predpokladal odlišné náklady na 1. podanie a pre následné podania liečiv.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme úhradu na testovanie zárodočných mutácií BRCA1/2. **Neakceptujeme** podiel pacientov vyžadujúcich si testovanie BRCA1/2 a započítanie nákladov na testovanie. Podrobnú argumentáciu uvádzame v nižšie:

- **Akceptujeme** použitie priemernej úhrady 3 519,93 € za testovanie zárodočných mutácií BRCA1/2, nakoľko tieto DR použil v súlade s hodnotením NIHO lieku olaparib (30C) [1].
- **Neakceptujeme** 100 % podiel pacientov vyžadujúcich si testovanie BRCA1/2 pred predpísaním liečby TALA. Podľa vstupu odborníčky sú pacientky s TNBC relatívne často testované, pričom odhaduje, že viac ako 60 % už má k dispozícii výsledok BRCA1/2 testovania. Pacientky s HR+/HER2- BC sú kvôli indikácii testovania testované v menšej miere a predpokladá, že menej ako 30 % pacientov má k dispozícii výsledky v tejto fáze liečby. Podiel pacientov vyžadujúcich si BRCA1/2 testovanie sme vo FEM upravili na 64,78 %. Tento podiel bol vypočítaný váženým podielom HR+/HER2- a TNBC pacientov podľa DR (použitého pri výpočte pacientov v dopade na rozpočet) a vstupu odborníčky. Táto zmena viedla k zníženiu ICUR TALA voči chemoterapii o 3,6-tisíc €/QALY.
- Pri výpočte nákladov na testovanie BRCA1/2 sme zahrnuli počet pacientov, ktorí musia byť testovaní na zachytenie 1 pacienta s BRCA1/2 mutáciou v predmetnej populácii (tzv. Number Needed to Treat, NNT) v súlade s NIHO hodnoteniami č. 30C a 71B. Nakoľko sa nám nepodarilo identifikovať tento údaj zo štúdie EMBRACA, použili sme NNT z klinickej štúdie olaparibu OlympiAD v podobnej indikácii. Vo FEM sme použili NNT 8,13 (=1/0,123). Táto hodnota je obrátenou hodnotou predpokladanej prevalencie BRCA mutácií v predmetnej populácii, pričom údaj 0,123 vychádza z hodnotenia NIHO č. 30C [1]. Táto zmena viedla k zvýšeniu ICUR TALA voči chemoterapii o 72,8-tisíc €/QALY.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR nezahrnul náklady na odpad, teda za nespotrebované zvyšky liekov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme nezahrnutie nákladov na odpad pre intervenciu. **Akceptujeme** nepoužitie nákladov za odpad pri liečbe chemoterapiou. Podrobnú argumentáciu uvádzame v nižšie:

- Nastavenie **neakceptujeme**. V súlade s Metodickou príručkou MZ SR [44] sme do FEM zapracovali náklady na odpad pre TALA za obe balenia zvlášť, podľa zastúpenia liečených pacientov. Náklady za odpad pre TALA bol vypočítané podľa nasledujúceho vzorca:

$$\text{náklady za odpad lieku} = \frac{\text{náklady na liek s diskontáciou}}{\text{náklady na liek bez diskontácie}} \times \text{úhrada za polovicu balenia lieku}$$

Táto zmena viedla k zvýšeniu ICUR TALA voči chemoterapii o 1,8-tisíc €/QALY.

- **Akceptujeme** nepoužitie nákladov za odpad pri chemoterapii, nakoľko ide o i.v. lieky podávané v špecializovaných ambulanciách alebo p.o. lieky s relatívne nízkymi úhradami. Nezahrnutie nákladov za odpad pri chemoterapii považujeme za konzervatívny prístup.

5.2.7. Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Prahová hodnota

Výsledok základného scenára predloženého DR ukazuje, že TALA je nákladovo efektívny voči chemoterapii pri požadovanej úhrade, avšak s odlišnou hodnotou prahovej hodnoty, ktorú DR odvodzoval z hrubého domáceho produktu v bežných cenách a stredného stavu počtu obyvateľov podľa Štatistického úradu SR za rok 2022. Pri výpočtoch prahovej hodnoty NIHO vychádza z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ [50] a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“ [51]. Tento postup zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z. Podľa tohto prístupu je HDP na osobu 20 207,48 €, a teda prahová hodnota pri $0 < \text{inkrement QALY} < 0,33$ je 40 414,95 €/QALY (dvojnásobok HDP) a prahová hodnota pri inkrementálnom $\text{QALY} \geq 0,33$ je 60 622,43 €/QALY (trojnásobok HDP).

Fungovanie modelu

DR predložil FEM, ktorý výsledok prepočítava cez makro. Pre aplikáciu zmien do modelu a ich premietnutie do výsledkov bolo potrebné spustiť analýzu cez makro v hárku Results. Model fungoval rýchlo a bez zjavných problémov.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme FEM dodaný v neverejnej časti kategorizačného portálu MZ s dátami z DCO 09/2017 pre PFS a z finálneho DCO pre OS, ToT, kvalitu života a AEs. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 12). TALA je v základnom scenári nákladovo efektívny voči chemoterapii s ICUR ■■■-tisíc €/QALY a inkrementálnym QALY ■■■.

Tabuľka 12: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	TALA	Chemoterapia
roky života (nediskontované)	■■■	■■■
QALY		
bez progresie	■■■	■■■
po progresii		
spolu		
Náklady		
na lieky	■■■	■■■
podanie liekov		
následná liečba		
manažment ochorenia bez progresie		
manažment ochorenia po progresii		
testovanie BRCA		
terminálna starostlivosť		
na nežiaduce udalosti		
Celkové náklady	■■■	■■■
Inkrementálne QALY		■■■
Inkrementálne náklady TALA vs.		■■■
ICUR		■■■
Prahová hodnota – násobok		3
Prahová hodnota		60 622,48 €/QALY

Zdroj: NIHO úprava podľa modelu dodaného DR

5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

Identifikovali sme viacero nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Pre modelovanie OS sme vo FEM použili parametrizovanú krivku TALA aj pre rameno s chemoterapiou. Na základe výsledkov EMBRACA TALA nepreukázal štatisticky významné zlepšenie a dosiahol numericky horší medián OS v porovnaní s chemoterapiou. TALA nepreukázal prínos v OS ani po očistení dát o následnú liečbu PARP inhibítormi a platinovými derivátmi.
- Aktualizovali sme úmrtnostné tabuľky z roku 2022 na rok 2023 a zapracovali sme podiel žien zo štúdie EMBRACA pre všeobecnú úmrtnosť.
- Zjednotili sme hodnoty kvality života pred progresiou na 0,750 pre TALA a chemoterapiu.
- Do modelu sme zapracovali pokles hodnôt kvality života v dôsledku rastúceho veku.
- Upravili sme podiel liečiv v chemoterapeutickom mixe podľa dát z NCZI na 54,41 % pre kapecitabín, na 5,31 % pre eribulín, na 14,98 % pre gemcitabín a 25,31 % pre vinorelbín.
- Upravili sme RDI vinorelbínu podľa váženého priemeru RDI ostatných liečiv v chemoterapii zo štúdie EMBRACA.
- Upravili sme percentuálny podiel pacientov vyžadujúcich si testovanie mutácií BRCA1/2 zo 100% na 64,78 %.
- Do výpočtu nákladov na testovanie BRCA1/2 sme zahrnuli počet pacientov, ktorí musia byť testovaní na zachytenie 1 pacienta s BRCA1/2 mutáciou v predmetnej populácii (NNT).
- Do FEM sme zapracovali náklady na nespotrebovanú časť balenia lieku Talzenna.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, TALA dosahuje ICUR **1 038 660 €/QALY** a inkrementálne QALY ████ voči chemoterapii, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s chemoterapiou je 40 414,95 €/QALY). Podrobné výsledky analýzy nákladovej efektívnosti TALA voči chemoterapii je v tabuľke nižšie (Tabuľka 13). V analýze nákladovej efektívnosti nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu za liek Talzenna pre splnenie legislatívnych požiadaviek. Aj pri nulovej úhrade za balenie lieku Talzenna dosahuje TALA voči chemoterapii ICUR vo výške 495-tisíc €/QALY pri prahovej hodnote 40 414,95 €/QALY.

Tabuľka 13: Nákladová efektívnosť TALA voči chemoterapii podľa NIHO

Výsledky	TALA	Chemoterapia
roky života (nediskontované)		
QALY		
bez progresie		
po progresii		
spolu		
Náklady		
na lieky		
podanie liekov		
následná liečba		
manažment ochorenia bez progresie		
manažment ochorenia po progresii		
testovanie BRCA		
terminálna starostlivosť		
na nežiaduce udalosti		
Celkové náklady		
Inkrementálne QALY		
Inkrementálne náklady TALA vs.		
ICUR		1 038 660 €
Prahová hodnota – násobok		2
Prahová hodnota		40 415 €/QALY

Zdroj: Výpočty NIHO

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Nakoľko nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu za liek Talzenna pre splnenie legislatívnych požiadaviek, k neistote sa nevyjadrujeme.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet

V analýze nákladovej efektívnosti nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., preto nie je možné stanoviť ani vplyv na rozpočet lieku Talzenna v nastavení NIHO pri tejto úhrade.

Pri DR požadovanej úhrade za liek Talzenna a pri ostatných nastaveniach NIHO odhadujeme sumárnu úhradu z VZP za liek Talzenna v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ mil. €, hrubý dopad vo výške ■■■ mil. € a čistý dopad vo výške ■■■ mil. €. V hrubom dopade sú zahrnuté dodatočné náklady na testovanie mutácií BRCA1/2 vo výške ■■■ mil. €, keďže je podmienkou uhrádzania lieku Talzenna.

Významná neistota v dopade na rozpočet vyplýva z odhadu počtu pacientov vhodných na liečbu TALA a nahrádzanej liečby. V súčasnosti prebieha konanie kategorizácie lieku Lynparza (liečivo olaparib) s ID 31568 v podobnej indikácii. V prípade kategorizácie lieku Lynparza by došlo k poklesu trhového podielu lieku Talzenna, a teda aj dopadu na rozpočet, avšak náklady na testovanie by zostali rovnaké.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR predložil dopad na rozpočet (z angl. Budget Impact Analysis, BIA) zahrnutý vo FEM pre 0. rok (rok podania žiadosti = 2024) a 5 nasledujúcich rokov od kategorizácie TALA, ktorú DR predpokladá od 1/2025. DR predpokladá, že liek TALA nahrádza chemoterapeutický režim v zložení podľa štúdie EMBRACA.

Náklady na liečbu a trvanie liečby

DR používa ročné cykly. Vo výpočtoch je počet pacientov v 1. až 5. roku od začiatku liečby vynásobený nákladmi na liečbu v priebehu daného roka, v ktorých je zohľadnené zotrvanie na liečbe podľa kriviek ToT vo FEM. Pri výpočtoch pracuje DR s rovnakým dávkovaním a nákladmi za lieky ako vo FEM.

Počet pacientov vhodných na liečbu TALA podľa DR

Všetci pacienti vhodní na liečbu vstupujú k začiatku ročného cyklu so začiatkom v 01/2025. DR odvodil dáta o prevalencii a incidencii ochorenia, odhadované počty pacientov a trhový podiel TALA z hodnotenia NIHO 30C liečiva olaparib v podobnej indikácii [1].

V čase podania žiadosti (0. rok) je podľa odhadov DR liečených 12 pacientov liekom Talzenna v tzv. „výnimkovom režime“. V 0. roku pre nich nepočíta s nákladmi na liek, s nákladmi na ich liečbu počíta od 1. roku kategorizácie TALA.

DR podľa výpočtov predpokladá 31 prevalentných pacientov ročne a 31 - 32 incidentných pacientov s mBC ročne, ktorí môžu byť liečení TALA. Podrobný výpočet pacientov vhodných na liečbu TALA z prevalentného a incidentného ramena je v tabuľke nižšie (Tabuľka 14).

DR predpokladá 85 % podiel TALA na trhu v 1. roku kategorizácie a 95 % v nasledujúce roky. DR predpokladá vysoký podiel na trhu, nakoľko by sa jednalo o prvý PARP inhibítor preplácaný z VZP v danej indikácii.

Tabuľka 14: Výpočet pacientov vhodných na liečbu TALA podľa DR

Prevalencia						
	Podiel	Počet				
Počet prevalentných pacientov s diagnostikovaným BC	-	35 121				
HER2 negatívni pacienti	86 %	30 204				
Podiel pacientov v štádiu I-III	90,30 %	27 274				
Podiel pacientov s gBRCAm	9,70 %	2 646				
Pacienti progredujúci do metastatického štádia (IV)	1,28 %	34				
z toho HR+	82,60 %	28				
z nich predtým liečení hormonálnou terapiou	91 %	25				
z toho HR- (TNBC)	17,40 %	6				
z nich predtým liečení antracyklínom/taxánom	87,00%	5				
SPOLU vhodní na liečbu/rok		31				
Incidenca						
	Podiel	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Pacienti s novo-diagnostikovaným BC - ženy		3 797	3 816	3 838	3 861	3 881
Pacienti s novo-diagnostikovaným BC - muži		31	32	32	32	32
Pacienti s novo-diagnostikovaným BC - spolu		3 828	3 848	3 870	3 893	3 913
Pacienti s novo-diagnostikovaným BC v štádiu IV	9,7 %	371	373	375	378	380
HER2 negatívni pacienti	86,0 %	319	321	323	325	326
Pacienti s gBRCAm (vhodní na liečbu)	9,7 %	31	31	31	32	32
Výpočet pacientov						
	0. rok	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Trhový podiel TALA		85 %	95 %	95 %	95 %	95 %
Pacienti začínajúci liečbu TALA z incidentného ramena		26	30	30	30	30
Pacienti začínajúci liečbu TALA z prevalentného ramena		26	29	29	29	29
SPOLU pacienti začínajúci liečbu TALA	12	52	59	59	59	59
Pacienti začínajúci liečbu chemoterapiou z incidentného ramena		5	2	2	2	2
Pacienti začínajúci liečbu chemoterapiou z prevalentného ramena*		5	2	2	2	2
SPOLU pacienti začínajúci liečbu chemoterapiou		9	3	3	3	3

* na základe trhového podielu TALA

Zdroj: NIHO úprava podľa modelu dodaného DR

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhadový dopad na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 15: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, pri kategorizácii TALA k 01/2025

	0. rok 2024	1. rok 2025	2. rok 2026	3. rok 2027	4. rok 2028	5. rok 2029
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia						
Celkový počet pacientov	■	■	■	■	■	■
Hrubý dopad lieku TALA pri požadovanej úhrade (■ €/balenie a ■ €/balenie)	■	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (chemoterapeutický mix)	■	■	■	■	■	■
Čistý dopad lieku TALA	■	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO úprava podľa modelu dodaného DR

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Náklady na liečbu a trvanie liečby

Neakceptujeme spôsob modelovania dopadu na rozpočet a zloženie nahrádzanej liečby. Podrobnú argumentáciu uvádzame v bodoch nižšie:

- Preferujeme modelovanie dopadu na rozpočet s mesačnými cyklami pohybu pacientov v modeli. V súlade s Metodickou príručkou MZ SR preferujeme použitie nezaokrúhlených počtov pacientov a projekciu zotrvania liečby v dopade na rozpočet z údajov vo FEM [44]. Model sme preto upravili na cykly s trvaním 1 mesiaca a zotrvanie pacientov na liečbe priamo závislé na krivkách ToT z FEM.
- **Neakceptujeme** zloženie nahrádzanej liečby. V modeli sme upravili zloženie chemoterapeutického režimu podľa dát NCZI. Zloženie chemoterapeutického režimu v nastavení NIHO je diskutované v časti 5.2.6. Nahrádzaná liečba nezahŕňa karboplatinu a kombináciu EVEX, čo predstavuje neistotu. Do modelu vstupuje náklad na nahrádzanú liečbu upravený na podľa váženého podielu na 1 mesiac.

Počet pacientov vhodných na liečbu TALA podľa DR

Neakceptujeme predpoklady o počte pacientov vhodných na liečbu TALA a zloženie nahrádzanej liečby bez zahrnutia kombinácie EVEX. **Akceptujeme** predpoklady o trhovom podiele TALA. Podrobnú argumentáciu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR nedodal relevantné porovnanie TALA s karboplatinou. Karboplatina pritom preukázala klinický prínos u pacientov s gBRCAm, preto DR navrhol úpravu IO tak, aby bola liečba TALA možná len pre pacientov, ktorí nie sú vhodní na liečbu karboplatinou v súlade s hodnotením klinického prínosu v časti 4.1. V NIHO nastavení sme upravili cieľovú populáciu tak, aby zahŕňala iba pacientov, ktorým liečba karboplatinou nebola indikovaná – ide o 43 % pacientov v 1. línii metastatického TNBC podľa odhadu odborníčky a 92 % v 2. – 3. línii HR+/HER2- mBC na základe údajov vychádzajúcich z prieskumu Pharm-In [52].
- DR v odpovedi na výzvu č. 1 uviedol, že liečba TALA by mala v súlade s odporúčaniami nasledovať až po liečbe ET ± CDK4/6 inhibítormi. Tento predpoklad vo výpočte cieľovej populácie nezohľadnil. Navrhli sme úpravu IO tak, aby bola liečba TALA možná iba pre pacientov, ktorí už nie sú vhodní na liečbu ET ± CDK4/6 inhibítormi. V NIHO nastavení sme upravili cieľovú populáciu tak, aby zahŕňala iba pacientov, ktorí podstúpili liečbu ET ± CDK4/6 inhibítormi a pokračovali na následnej liečbe. Používame zjednodušený predpoklad, že všetci pacienti boli liečení ET ± CDK4/6 inhibítormi. Predpoklad vychádza z medzinárodných odporúčaní ESMO, ktoré odporúčajú liečbu aspoň dvomi líniami hormonálnej terapie pre metastatické ochorenie pred podaním chemoterapie [17]. Predpoklad je aj v súlade s hodnotením NIHO č. 71B, kde sme predpokladali, že CDK4/6 inhibítory budú užívať všetci pacienti v 1. línii liečby HR+/HER2-mBC [53, 54]. Ďalej predpokladáme, že z týchto pacientov 77 % pokračuje na následnej liečbe. Podiel vychádza z finálnej analýzy štúdie MONARCH-3, kde 77 % pacientov, ktorí ukončili liečbu abemaciclibom, pokračovalo v následnej liečbe [55].
- DR pri výpočte pacientov predpokladá len liečbu pacientov mBC a nezohľadňuje počet pacientov s laBC vhodných na liečbu TALA. Vzhľadom na navrhovanú úpravu IO o doplnenie liečby neresektovateľného laBC a/alebo mBC sme pri výpočte cieľovej populácie brali do úvahy pacientov v štádiách IIIc a IV. V NIHO nastavení sme aplikovali predpoklad, že 90 % pacientov bude v stave so skóre ECOG ≤ 2. V odbornej literatúre sme neidentifikovali relevantný údaj pre tento podiel. S týmto nastavením je preto spojená neistota.
- Na základe Metodickej príručky MZ SR [44] sme rozdelili populáciu nasledovne:
 - Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (PSVL), teda pacienti spĺňajúci IO už v čase zaradenia intervencie do ZKL,
 - Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL), teda pacienti, ktorí v čase zaradenia lieku do ZKL nespĺňali IO (nemali ešte ochorenie alebo ochorenie mali a nespĺňali niektoré z kritérií IO), ale v priebehu daného obdobia začnú spĺňať IO (budú napríklad medzičasom novodiagnostikovaní v predmetnom štádiu, sprogredujú do tohto štádia, zlyhá im predošlá liečba a pod.).
- Za PSVL považujeme 12 pacientov, ktorí sú v čase žiadosti o kategorizáciu liečenia v „režime na výnimky“, nakoľko pri zaradení lieku Talzenna do ZKL im bude táto liečba preplácaná z VZP.
- V rámci PBVL rozlišujeme dve skupiny pacientov.
 - Prevalentní pacienti (Tabuľka 16):

- Pacienti v súčasnosti v štádiách I-IIIb spĺňajúci IO, pri ktorých predpokladáme, že 1,28 % pacientov sprogreduje do štádií IIIc-IV v priebehu roka a mohli by nastúpiť na liečbu TALA.
- Pacienti v súčasnosti v štádiách IIIc-IV na liečbe iným liekom alebo liečebnou kombináciou, pri ktorých je predpoklad, že sprogredujú na súčasnej liečbe v priebehu roka a mohli by nastúpiť na liečbu TALA (g). Z dôvodu vysokej variability tejto pravdepodobnosti v jednotlivých líniiach liečby (podľa odborníčky sa s rastúcou líniou liečby skracuje čas odpovede na ňu) sme vychádzali z dát zo štúdie EMBRACA. V štúdi EMBRACA 76,4 % pacientov pokračovalo na následnú liečbu v ľubovoľnej línii po liečbe chemoterapiou [38, Table 1], preto sme v modeli dopadu na rozpočet použili predpoklad, že 70 % pacientov nastúpi na nasledujúcu liečbu a môže byť liečených TALA. Táto hodnota je tiež podporená KM dátami PFS zo štúdie EMBRACA, podľa ktorých po 12 mesiacoch sprogredovalo alebo zomrelo približne ■■■ % pacientov v ramene s TALA a ■■■ % v ramene s chemoterapiou.
- S ohľadom na ľubovoľnú líniu liečby TALA v IO nepredpokladáme, že by z týchto pacientov ubúdalo.
- Incidentní pacienti (Tabuľka 17):
 - Pacienti, ktorým je novodiagnostikovaný BC v štádiu IIIc alebo IV spĺňajúci IO, ktorým by mohla byť hneď predpísaná liečba TALA.
- Pri výpočtoch PBVL z prevalentného aj incidentného ramena boli aplikované kritériá IO.. Predpokladáme, že 100 % pacientov s HR+ BC bude predliečených hormonálnou terapiou alebo je považovaných za nevhodných na túto terapiu v súlade s IO. V súlade s DR tiež predpokladáme, že 87 % pacientov s TNBC bolo predtým liečených antracyklínom/taxánom. Vzhľadom na navrhovanú úpravu IO sme aplikovali aj podiel pacientov nevhodných na liečbu karboplatinou, ktorí môžu byť liečení TALA.
- Akceptujeme predpokladaný trhoví podiel TALA s 85 % podielom v prvý rok od kategorizácie a 95 % v následné roky. Evidujeme však, že v súčasnosti je prebieha hodnotenie lieku Lynparza (liečivo olaparib) s ID 31568 v podobnej indikácii. V prípade kategorizácie lieku Lynparza by došlo k poklesu trhového podielu lieku Talzenna, nakoľko by sa jednalo o druhý kategorizovaný PARP inhibítor na trhu.
- Predpokladaný počet pacientov vhodných na liečbu TALA je v tabuľkách nižšie (Tabuľka 18).

Tabuľka 16: Výpočet pacientov vhodných na liečbu TALA z prevalentného ramena – čiastkový výpočet PBVL

	Podiel	Počet	Zdroj
Celková prevalencia BC		35 121	[1, 16]
z toho HER2-	86,00 %	30 204	[1, 16]
z toho pacienti s gBRCA1/2	9,70 %	2 930	[56, 57]
a v štádiu I-II	81,65 %	2 392	[56, 57]
b v štádiu III	8,81 %	258	[56, 57]
c z toho IIIa + IIIb	66,67 %	172	[56, 57]
d z toho IIIc	33,33 %	86	[56, 57]
e v štádiu IV	6,90 %	202	[56, 57]
Medzisúččet I-IIIb (a + c)		2 564	
z toho HR+	82,60 %	2 118	[1, 16]
z toho predliečených ET ± inhib. CDK4/6	100,00 %	2 118	NIHO predpoklad
z toho nevhodní na liečbu karboplatinou	91,93 %	1 947	[52]
z toho HR- (TNBC)	17,40 %	446	[1, 16]
z toho predtým liečených antracyklínom/taxánom	87,00 %	388	[1, 16]
z toho nevhodní na liečbu karboplatinou	42,86 %	166	[52]
f z nich sprogredujú do IIIc a IV štádia v priebehu roka	1,28 %	27	
Medzisúččet IIIc-IV (d + e)		288	
z toho HR+	82,60 %	238	[1, 16]
z toho predliečených ET ± inhib. CDK4/6	100,00 %	238	NIHO predpoklad
z toho nevhodní na liečbu karboplatinou	91,93 %	219	[52]
z toho HR- (TNBC)	17,40 %	50	[1, 16]
z toho predtým liečených antracyklínom/taxánom	87,00 %	44	[1, 16]
z toho nevhodní na liečbu karboplatinou	91,93 %	19	[52]
g z nich pokračujú na následnú liečbu počas roka	70,00 %	197	NIHO predpoklad*
Spolu f + g		224	
z toho v stave ECOG ≤2	90 %	202	
h Medzisúččet Vhodní pacienti z prevalentného ramena/rok		202	

* na základe štúdie EMBRACA

Zdroj: Výpočty NIHO

Tabuľka 17: Výpočet pacientov vhodných na liečbu TALA z incidentného ramena – čiastkový výpočet PBVL

	Podiel	Počet					Zdroj
		2025	2026	2027	2028	2029	
Novodiagnostikovaný BC - ženy		3 797	3 816	3 838	3 861	3 881	[1, 16]
Novodiagnostikovaný BC - muži		31	32	32	32	32	[1, 16]
z toho novodiagnostikovaný BC v štádiu III	11,00 %	435	438	440	443	445	NIHO výpočet [58, str. 247]
i z toho IIIc	33,33 %	145	146	147	148	148	[56, 57]
j z toho novodiagnostikovaný BC v štádiu IV	7,00 %	268	269	271	272	274	NIHO výpočet [58, str. 247]
Spolu novodiagnostikovaný BC IIIc-IV (i+j)		413	415	417	420	422	
z toho HER2-	86,00 %	355	357	359	361	363	[1, 16]
z toho pacienti s gBRCA1/2	9,70 %	34	35	35	35	35	[1, 16]
z toho HR+	82,60 %	28	29	29	29	29	[1, 16]
z toho predliečených ET ± inhib. CDK4/6	100,00 %	28	29	29	29	29	NIHO predpoklad
k z toho nevhodných na liečbu karboplatinou	91,93 %	26	26	26	27	27	[52]
z toho HR- (TNBC)	17,40 %	6	6	6	6	6	[1, 16]
z toho predtým liečených antracyklínom/taxánom	87,00 %	5	5	5	5	5	[1, 16]
l z toho nevhodných na liečbu karboplatinou	42,86 %	2	2	2	2	2	[52]
Spolu k + l		28	29	29	29	29	
z toho v stave ECOG ≤2	90 %	26	26	26	26	26	NIHO predpoklad
m Vhodní pacienti z incidentného ramena/rok		26	26	26	26	26	

Vysvetlivky: z dôvodu zaokrúhľovania na celé čísla pri výpočtoch nemusia výsledky zodpovedať vstupným číslam

Zdroj: Výpočty NIHO

Tabuľka 18: Predpokladané počty PSVL a PBVL pre BIA lieku TALA

	2025	2026	2027	2028	2029
Penetrácia	85 %	95 %	95 %	95 %	95 %
PBVL	193	216	216	216	217
PSVL	12	-	-	-	-

Zdroj: Výpočty NIHO

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

V analýze nákladovej efektívnosti nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu (ani pri nulovej úhrade by nebola dosiahnutá nákladová efektívnosť) podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., preto nie je možné stanoviť ani vplyv na rozpočet v scenári NIHO. Podrobnosti sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 19).

Pri DR požadovanej úhrade za liek Talzenna a pri ostatných nastaveniach NIHO odhadujeme sumárnu úhradu z VZP za liek Talzenna v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. €, hrubý dopad vo výške ■ mil. € a čistý dopad vo výške ■ mil. €. V hrubom dopade sú zahrnuté dodatočné náklady na testovanie mutácií BRCA1/2 vo výške ■ mil. €, keďže je podmienkou uhrádzania lieku Talzenna.

Významná neistota v dopade na rozpočet vyplýva z odhadu počtu pacientov vhodných na liečbu TALA a nahrádzanej liečby. V súčasnosti prebieha konanie kategorizácie lieku Lynparza (liečivo olaparib) s ID 31568 v podobnej indikácii. V prípade kategorizácie lieku Lynparza by došlo k poklesu trhového podielu lieku Talzenna, a teda aj dopadu na rozpočet, avšak náklady na testovanie by zostali rovnaké.

Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO

	2025*	2026	2027	2028	2029
Počet začínajúcich pacientov	193	216	216	216	217
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia z ramena intervencie	12	117	164	187	189
Celkový počet pacientov	205	333	380	403	406
Náklady na liek TALA pri požadovanej úhrade (■ €/balenie a ■ €/balenie)	■	■	■	■	■
Náklady na testovanie BRCA1/2**	■	■	■	■	■
Hrubý dopad (náklady na liek a testovanie BRCA1/2)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (chemoterapeutický mix)	■	■	■	■	■
Čistý dopad (náklady na liek a testovanie BRCA1/2)	■	■	■	■	■

* predpokladáme zaradenie lieku Talzenna do ZKL k 01/2025, teda kalendárne roky sú zhodné s plávajúcimi rokmi

** z dôvodu IO lieku Talzenna a vysokých nákladov sú v čistom dopade na rozpočet zahrnuté aj náklady na testovanie BRCA1/2 pacientov, ktorí by bez kategorizácie lieku neboli testovaní

Zdroj: Výpočty NIHO

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1. Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Klinické dáta preukazujú prínos TALA v dlhšom prežívaní bez zhoršenia ochorenia v porovnaní s chemoterapiou, avšak bez preukázaného prínosu v celkovom prežívaní. Neboli identifikované výrazné potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie TALA, z pohľadu bezpečnosti sme neidentifikovali významné riziká. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie.

Odborníčka považuje signifikantné prežívanie bez progresie na úrovni 3 mesiacov pri TALA za klinicky významné. Klinický benefit liečby popisuje ako vyšší v porovnaní s chemoterapiou. Pri liečbe TALA podľa odborníčky dominuje hematologická toxicita, ktorá je predikovatelná a zvládateľná v rukách klinického onkológa.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Podľa vstupu odborníčky aktuálne nemáme dostupný kategorizovaný liek pre špecifickú podskupinu pacientov s prítomnosťou zárodočných mutácií BRCA1/2, hoci sú PARP inhibítory (talazoparib a olaparib) odporúčané postupmi ESMO. Pacientky, ktoré vedia o tom, že sú nositeľkami patologického variantu génov BRCA, sa na liečbu PARP inhibítormi aktívne dopytujú a žiadajú o ňu, keďže vo verejne prístupných zdrojoch je uvádzané, že sú v ich prípade odporúčané. Absencia štandardnej úhrady pre liečbu PARP inhibítormi môže teda vytvárať tlak na onkológov zo strany pacienta a mať dopad na vzťah lekár – pacient.

7.1.3. Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie TALA ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 5.4.

Testovanie zárodočných mutácií BRCA1/2 môže byť prekážkou v prístupe pacientov k liečbe TALA, keďže ich potvrdenie je podmienkou pre indikáciu na liečbu. Podľa vyjadrenia OZ Amazonky by si zvýšenie miery testovania mutácií BRCA1/2 vyžadovalo ďalšie zdroje z VZP, keďže toto testovanie je finančne náročné.

TALA sa užíva p.o. formou tablety raz denne čo v porovnaní s väčšinou chemoterapeutík podávaných i.v. infúziami môže znížiť potrebu lekárskeho dohľadu a hospitalizácie.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)

Väčšina chemoterapeutík sa podáva i.v. pomocou infúzie a vyžaduje si aj prípadné odborné monitorovanie a vyšetrenia. Podľa OZ Amazonky je pri infúznom podávaní chemoterapie nutná častejšia návšteva zdravotníckych zariadení s takmer celodenným pobytom v nemocnici (odber krvi, kontrola klinického onkológa, podanie infúzie), čo tiež negatívne ovplyvňuje psychický stav a kvalitu života pacientky. Podľa nich je výhodou TALA dávkovanie, ktoré predstavuje len 1 tabletku raz za deň. Nie je nutná infúzia, ani podávanie väčšieho počtu tabliet viackrát denne.

Odborníčka potvrdila, že liečba spadá do kompetencie klinického onkológa. Vzhľadom na p.o. formu užívania TALA sú kontroly na začiatku liečby častejšie a následne podľa stavu pacienta. Na základe vstupu odborníčky predpokladáme nižšiu organizačnú záťaž zdravotníckych pracovníkov spojenú s podávaním liečby a následným lekárske dohľadom, ktorý je väčšinou potrebný po infúznom podaní. Zaradením lieku Talzenna do ZKL sa môže zvýšiť dopyt pacientov po genetickom vyšetrení mutácií BRCA1/2 a zvýšiť záťaž na odborníkov v tejto oblasti, nakoľko na indikáciu liečby TALA je potrebné potvrdenie prítomnosti týchto mutácií. Podľa OZ Amazonky aj v súčasnosti na genetické vyšetrenie čakajú pacientky mesiac až niekoľko mesiacov.

Liečba podľa odborníčky TALA vykazuje aj nižší stupeň potreby prerušenia oproti chemoterapii, relatívne časté sú redukcie dávky (66 %). Dlhodobé liečenie pacienta na jednej liečbe môže taktiež prispieť k zníženej záťaži zdravotníckych zariadení a odborníkov a tiež k zníženej záťaži pre samotného pacienta.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu IO má vhodnosť liečby posúdiť a predpísať onkológ. Liečba TALA sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov so zárodočnými mutáciami BRCA1/2, ktorí majú HER2-negatívny laBC alebo mBC. 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.

Súčasťou návrhu úpravy IO navrhujeme doplnenie špecifikácie, že sa má jednať o neresektovateľný laBC a mBC a tiež doplniť podmienku výkonnostného stavu pacienta ≤ 2 podľa ECOG, vzhľadom na inklúzne kritériá štúdie EMBRACA.

Odborníčka potvrdila, že by liečivo mali predpisovať onkológovia. Klinická odborníčka sa vyjadrila, že liečivo TALA by sa nemalo podávať, pokiaľ pacient sprogredoval na liečbe pokročilého ochorenia platinovým derivátom, resp. nastal relaps ochorenia v priebehu 6 mesiacov po neoadjuvantnej alebo adjuvantnej liečbe platinovým derivátom.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1. Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Podľa vyjadrenia OZ Amazonky pacienti očakávajú ovplyvnenie bežných aktivít v menšej miere v porovnaní s chemoterapiou a možnosť viesť viac kvalitný život. Pacientky, často aj mladé matky nezaopatrených detí, vyjadrili nádej na život. Podľa nich by mal liek predstavovať menšiu toxicitu organizmu, menej časté návštevy u lekára ako pri chemoterapii. Očakávajú dokonca zaradenie do pracovného procesu, čo má okrem ekonomických benefitov aj psychologické benefity pre pacientku, rodinu a v konečnom dôsledku celú spoločnosť. V porovnaní s nežiaducimi udalosťami pri chemoterapii očakávajú, že pacient má väčšiu pravdepodobnosť ostať v pracovnom procese a byť menej negatívne ovplyvnený liečbou. Zlepšenie kvality života, ktoré liek zabezpečuje, znamená podľa pacientov aj lepšie zapojenie sa do pracovného procesu.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Podľa OZ Amazonky pacientky s BC so zárodočnými mutáciami BRCA1/2 nemajú v súčasnosti dobrý prístup k terapiám, nakoľko práve PARP inhibítory (talazoparib) pre ne predstavujú cieleňú liečbu. Pacientkam je liečba PARP inhibítormi preplácaná len vo „výnimkovom režime“ a aj po odporúčaní onkológom je liečba často poisťovňami zamietnutá. Pacientky si liečbu preto hradia z vlastného vrecka, požičiavajú si od rodiny alebo známych, prípadne organizujú zbierky na jej úhradu. Podľa organizácie by významne pomohla kategorizácia viacerých PARP inhibítorm (olaparib aj talazoparib). Tieto lieky považujú za zameniteľné a keďže pri liečbe nimi sú prítomné odlišné nežiaduce udalosti, pacienti by si mohli vybrať na základe preferencií (napr. alopecia vs. nevoľnosť). Podľa OZ by k lepšiemu prístupu k liečivu určite pomohla kategorizácia hodnoteného lieku a jeho preplácanie z VZP pre všetkých pacientov, ktorým dané liečivo môže pomôcť a sú na liečbu indikovaní ošetrojúcim onkológom.

7.3.3. Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

Podľa pacientskej organizácie sa príbuzní mnohokrát musia o pacientky starať, najmä pri pokročilom ochorení, keď nedokážu zvládať bežné aktivity samé pacientky. Takíto opatrovatelia sú často nútení si znižovať pracovné úväzky. Sú to partneri, deti, alebo iní rodinní príslušníci. V závislosti od stavu pacienta a pokročilosti ochorenia pomáhajú opatrovatelia pri bežných aktivitách (upratovanie, nakupovanie, varenie), starostlivosti o deti, až po základné hygienické úkony (umývanie, toaleta), kŕmenie a polohovanie pacienta. Pacienti v malej miere využívajú mobilný hospic, alebo podobné služby.

OZ uviedlo aj prípad pacientky Martiny: O pacientku sa počas celej liečby staral manžel, prispôbil si pracovný čas, aby ju mohol vozit' k lekárovi a staral sa o tri malé deti. Patientka si po zamietnutí „výnimky“ ZP sama hradí iný PARP inhibítorm (olaparib). Patientke liečivo v jej živote zmenilo veľmi veľa, nielen sa jej zlepšil zdravotný stav – zmenšenie metastáz, ale dokáže byť plnohodnotnou matkou pre tri maloleté deti. Cíti sa ako plnohodnotná žena tým, že má vlasy a vládze viesť domácnosť a dokonca pracovať na čiastočný úväzok. Predstava, že by liek nemala a bola na chemoterapii, jej vháňa slzy do očí, najmä keď možnosti liečby jej ochorenia „už“ nie je veľa. Prináša jej to nádej do života, že bude predsa len ešte nejaký čas vidieť vyrastať deti.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Vzhľadom na absentujúci vstup pacientov pre túto otázku neboli identifikované pre túto otázku žiadne špecifické aspekty. Predpokladáme, že pacienti by mali porozumieť príznakom ochorenia, nežiaducim účinkom lieku, dĺžke, dávkovaniu a podstate liečby a v čom im dané liečivo môže zlepšiť kvalitu života.

7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

Liek TALA je indikovaný dospelým pacientom. Pacienti musia mať na schválenie liečby TALA geneticky potvrdené patologické mutácie BRCA1/2 a podtyp ochorenia (HER2-).

BC s mutáciami BRCA1/2 je často diagnostikovaný aj mladým pacientkam. Ženy vo fertilnom veku nesmú počas užívania lieku Talzenna otehotnieť a nesmú byť na začiatku liečby gravidné. Pred liečbou sa má všetkým ženám vo fertilnom veku urobiť tehotenský test. U pacientiek sa počas liečby Talzennou a aspoň 7 mesiacov po dokončení liečby vyžaduje vysokoúčinná metóda antikoncepcie. Keďže sa u pacientiek s karcinómom prsníka používanie hormonálnej antikoncepcie neodporúča, majú sa použiť dve nehormonálne a doplnkové antikoncepčné metódy. Mužskí pacienti so ženskými partnerkami vo fertilnom veku alebo gravidnými partnerkami majú byť poučení, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby Talzennou a aspoň 4 mesiace po poslednej dávke (aj ak sú po vazektómii). Talzenna môže ovplyvniť fertilitu mužov vo fertilnom veku [17].

Autori

Mgr. Kristína Janáková, PhD.

Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

Mgr. Marek Juračka

Lucia Grajcarová, M.Sc.

MUDr. Matej Palenčár

Rola autorov: KJ je autorkou hodnotenia; MJ viedol a MP poskytol supervíziu pre medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4); LŠ viedol a LG poskytla supervíziu pre ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinickí odborníci: MUDr. Bela Mriňáková, PhD., MPH

Pacientske organizácie: OZ Amazonky: MVDr. Markéta Derdáková, PhD.

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Janáková K., Šeliga L., Juračka M., Grajcarová L., Palenčár M.: Liečivo talazoparib (Talzenna) na liečbu dospelých pacientov so zárodočnými mutáciami BRCA1/2, ktorí majú HER2-negatívny lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm prsníka. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 77; 2024; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z.z.

8. Zdroje

- [1] Kráľovičová K., Vince Kážmárová Z., Kozák, D., Palenčár, M.; Liečivo olaparib (Lynparza) v monoterapii v 1. línii liečby lokálne pokročilého alebo metastatického HER2 negatívneho karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 30C; 2022; Bratislava: NIHO. Dostupné 09/2024 z https://niho.sk/wp-content/uploads/2023/02/NIHO_2023_olaparib-Lynparza_HERneg-mBC-BRCA_hodnotenie-30C.pdf
- [2] ESMO; Karcinóm prsníka – Príručka pre pacientov; Dostupné 09/2024 z https://www.noisk.sk/files/2019/2019-06-25-23_53_esmo_pg_breast_rgb_slovak_web.pdf;
- [3] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
- [4] National Cancer Institute: Dictionary of Cancer Terms; Dostupné 09/2024 z <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/her2-negative>
- [5] Mardiak J, Mego M, Palacka P a kol. Karcinóm prsníka. Univerzita Komenského v Bratislave 2012, ISBN: 978-80-223-3233-0; Dostupné 09/2024 z https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sluzby/akademicka_kniznica/PDF/Elektronicke_knihy_LF_UK/Karcinom_prsnika.pdf
- [6] NHS; Overview: Breast cancer in women; Dostupné 09/2024 z <https://www.nhs.uk/conditions/breast-cancer/>
- [7] Breastcancer.org; Metastatic Breast Cancer; Dostupné 09/2024 z <https://www.breastcancer.org/types/metastatic#section-symptoms-and-diagnosis-of-metastatic-breast-cancer>
- [8] MUDr. Soňa Johnová, MUDr. Soňa Hulová; Liečba HR+, HER2- pokročilého/metastatického karcinómu prsníka podľa odporúčaní ESO-ESMO ABC 5; Onkológia (Bratisl.), 2021;16(2):128-134, www.solen.sk
- [9] SEER; Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer; Dostupné 09/2024 z <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
- [10] Dančíková, T.; Karcinóm prsníka a kvalita života ženy. Paliat. med. liec. boles., 2012, 5(2): 54–56.; Dostupné 09/2024 z <https://www.solen.sk/storage/file/article/c14ba6d8a6e851befd1eeddc13e54080.pdf>
- [11] Acheampong T, Kehm RD, Terry MB, Argov EL, Tehranifar P. Incidence Trends of Breast Cancer Molecular Subtypes by Age and Race/Ethnicity in the US From 2010 to 2016. JAMA Netw Open. 2020;3(8):e2013226. Published 2020 Aug 3. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13226.
- [12] Walsh EM, Smith KL, Stearns V. Management of hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer. Semin Oncol. 2020 Aug;47(4):187-200. doi: 10.1053/j.seminoncol.2020.05.010. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32546323; PMCID: PMC7374796.
- [13] Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, Cardoso MJ, Carey LA, Dawood S, Del Mastro L, Denkert C, Fallenberg EM, Francis PA, Gamal-Eldin H, Gelmon K, Geyer CE, Gnant M, Guarneri V, Gupta S, Kim SB, Krug D, Martin M, Meattini I, Morrow M, Janni W, Paluch-Shimon S, Partridge A, Poortmans P, Puztai L, Regan MM, Sparano J, Spanic T, Swain S, Tjulandin S, Toi M, Trapani D, Tutt A, Xu B, Curigliano G, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2024 Feb;35(2):159-182. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38101773.
- [14] Adams M: HER2 low breast cancer expert: Precise diagnosis can lead to personalized treatment; The University of Texas MD Anderson Cancer Center; Dostupné 09/2024 z <https://www.mdanderson.org/cancerwise/her2-low-breast-cancer-expert-precise-diagnosis-can-lead-to-personalized-treatment.h00-159542901.html>
- [15] Gennari A., André F., Barrios C.H. et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Annals of oncology. VOLUME 32, ISSUE 12, P1475-1495, DECEMBER 2021. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/fulltext).
- [16] DR – Pfizer Europe MA EEIG; Farmako-ekonomický rozbor lieku Talzenna 1 mg a 0,25 mg; Dostupné 09/2024 z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/3404> a <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34043>; Plné znenie dodané v neverejnej časti kategorizačného portálu MZ SR
- [17] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Talzenna; Dostupné 09/2024 z https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/talzenna-epar-product-information_sk.pdf

- [18] EMA; Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 23-26 April 2019; Dostupné 09/2024 z <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-23-26-april-2019>
- [19] NCZI; Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy a pohlavia poistenca Dostupné 09/2024 z https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/top_100_liekov/Ucet_poistenca/ucet_poistenca_lieky_2022_ATC.xlsx
- [20] NICE; Technology appraisal guidance, Talazoparib for treating HER2-negative advanced breast cancer with germline BRCA mutations; Dostupné 09/2024 z <https://www.nice.org.uk/guidance/ta952/resources/talazoparib-for-treating-her2negative-advanced-breast-cancer-with-germline-brca-mutations-pdf-82615725642949>
- [21] ŠÚKL; Detail varianty léčivého přípravku TALZENNA (0238526 - 0,25MG CPS DUR 30); Dostupné 09/2024 z https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0238526
- [22] Capecitabine, Hematology and Oncology Associates of Fridericksburg; Dostupné 09/2024 z <https://www.hoafredericksburg.com/capecitabine/>
- [23] Galal H. Elgemeie, Reham A. Mohamed-Ezzat, v New Strategies Targeting Cancer Metabolism, 3.2 Capecitabine; Dostupné 06/2024 z <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/capecitabine>
- [24] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.9.2024 – 30.9.2024; Dostupné 09/2024 z https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/zkl/202409/cast_A_zoznam_liekov_N_k_01_09_2024.xlsx
- [25] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Capecitabine; Dostupné 09/2024 z https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/capecitabine-teva-epar-product-information_sk.pdf
- [26] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Gemcitabine; Dostupné 09/2024 z <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00814345.pdf>
- [27] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Vinorelbine medac; Dostupné 09/2024 z <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00827739.pdf>
- [28] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Navelbine; Dostupné 09/2024 z <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00817267.pdf>
- [29] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Halaven; Dostupné 09/2024 z https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/halaven-epar-product-information_sk.pdf
- [30] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.9.2024 – 30.9.2024 Časť B: Indikačné obmedzenia. Dostupné 09/2024 z https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/zkl/202409/cast_B_ind_obmedzenia_k_01_09_2024.docx
- [31] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Carboplatin; Dostupné 09/2024 z <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00821093.pdf>
- [32] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Everolimus; Dostupné 09/2024 z <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00746273.pdf>
- [33] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Exemestan; Dostupné 09/2024 z https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=595423&dok_sec=7147ac8b88b05b4f19fd372f2839cb19
- [34] Hatem Hussein Soliman et al., Outcomes in BRCA1/2 breast cancer patients treated with everolimus followed by chemotherapy +/- PARP inhibitors. JCO 35, e12569-e12569(2017). DOI:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e12569
- [35] Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, Diab S, Woodward N, Goodwin A, Yerushalmi R, Roché H, Im YH, Eiermann W, Quek RGW, Usari T, Lanzalone S, Czibere A, Blum JL, Martin M, Ettl J. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1526-1535. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2098. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32828825; PMCID: PMC10649377.
- [36] ClinicalTrials.gov; A Study Evaluating Talazoparib (BMN 673), a PARP Inhibitor, in Advanced and/or Metastatic Breast Cancer Patients With BRCA Mutation (EMBRACA Study) (EMBRACA); ClinicalTrials.gov ID NCT01945775; Dostupné 06/2024 z <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01945775?term=NCT01945775&rank=1#study-overview>
- [37] Jennifer K. Litton, Hope S. Rugo, Johannes Ettl, Sara Hurvitz, Anthony Gonçalves, Kyung-Hun Lee, Louis Fehrenbacher, Rinat Yerushalmi, Lida A. Mina, Miguel Martin, Henri Roché, Young-Hyuck Im, Ruben G. W. Quek, Iulia Cristina Tudor, Alison L. Hannah,

- Wolfgang Eiermann, Joanne L. Blum; A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA-mutation; San Antonio Breast Cancer Symposium, December 5-9, 2017; Dostupné 06/2024 z <https://rvmais.iweventos.com.br/temas/gbecam2018/arquivos/palestras/24/15h50%20-%20Sergio%20Simon.pdf>
- [38] Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, Roché H, Im YH, Quek RGW, Markova D, Tudor IC, Hannah AL, Eiermann W, Blum JL. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2018 Aug 23;379(8):753-763. doi: 10.1056/NEJMoa1802905. Epub 2018 Aug 15. PMID: 30110579; PMCID: PMC10600918.
- [39] Eiermann, W., Blum, J.L., 2018. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 379, 753–763. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905>
- [40] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03; U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; Dostupné 09/2024 z https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
- [41] NICE; Talazoparib for treating HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer with germline BRCA1/2- mutations [ID1342] Committee Papers; Dostupné 09/2024 z <https://www.nice.org.uk/guidance/ta952/evidence/draft-guidance-committee-papers-pdf-13311293725>
- [42] Doanová V., Kozák, D., Palenčár M.; Liečivo olaparib (Lynparza) v monoterapii bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC lokálne pokročilého alebo metastatického HER2 negatívneho karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 71A; 2024; Bratislava: NIHO; Dostupné 09/2024 z https://niho.sk/wp-content/uploads/2024/05/NIHO_2024_olaparib-Lynparza_HER2neg-mBC-BRCA_hodnotenie-71B.pdf
- [43] Jerusalem G, et al. Everolimus Plus Exemestane vs Everolimus or Capecitabine Monotherapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer: The BOLERO-6 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 ;4(10):1367-1374.
- [44] Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku; Dostupné 09/2024 z https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomickeho-rozboru-lieku.docx
- [45] IZA; Zhubné nádory prsníka na Slovensku; Epidemiologická analýza a odporúčania pre systémové opatrenia; Dostupné 09/2024 z <https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/IZA/zhubne-nadory-prsnika-SR.pdf>
- [46] Lambert-Obry V, Gouault-Laliberté A, Castonguay A, Zanotti G, Tran T, Mates M, Lemieux J, Chabot P, Prady C, Couture F, Lachaine J. Real-world patient- and caregiver-reported outcomes in advanced breast cancer. *Curr Oncol.* 2018 Aug;25(4):e282-e290. doi: 10.3747/co.25.3765. Epub 2018 Aug 14. PMID: 30111973; PMCID: PMC6092048.
- [47] Lloyd, A., Van Hanswijck De Jonge, P., Doyle, S., Cornes, P., 2008. Health State Utility Scores for Cancer-Related Anemia through Societal and Patient Valuations. *Value in Health* 11, 1178–1185. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00394.x>
- [48] Lloyd, A., Nafees, B., Narewska, J., Dewilde, S., Watkins, J., 2006. Health state utilities for metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer* 95, 683–690. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603326>
- [49] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health.* 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20230546.
- [50] ŠÚSR; Revidované a predbežné ročné údaje HDP v bežných cenách [nu0007rs]; Dostupné 09/2024 z https://datacube.statistics.sk/#/view/sk/VBD_INTERN/nu0007rs/v_nu0007rs_00_00_00_sk
- [51] ŠÚSR; Prehľad stavu a pohybu obyvateľstva - SR-oblasť-kraj-okres, m-v [om7011rr]; Dostupné 09/2024 z https://datacube.statistics.sk/#/view/sk/vbd_dem/om7011rr/v_om7011rr_00_00_00_sk
- [52] Ondrušová, M., Bónová, M., Kyselíková, A; Vybraný manažment liečby a nákladovosť zhubných nádorov prsníka na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2022
- [53] Piovarčí I., Grajcarová L., Palenčár M, Kozák D.; Liečivo abemaciclib (liek Verzenios) v kombinácii s inhibítorom aromatázy v 1. línii liečby u pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 18B; 2023; Bratislava: NIHO.

[54] Piovarčí I., Grajcarová L., Palenčár M., Kozák D.; Liečivo abemaciclib (liek Verzenios) v kombinácii s fulvestrantom v 1. a 2. línii liečby u pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka so skorým nástupom relapsu alebo progresie ochorenia s predchádzajúcou endokrinnou terapiou. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 18C; 2023; Bratislava: NIHO.

[55] Goetz, M.P. et al.; Abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy for HR+, HER2- advanced breast cancer: final overall survival results of MONARCH 3; Annals of Oncology, Volume 35, Issue 8, 718 – 727; Dostupné 09/2024 z [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(24\)00139-X/fulltext#tbl1](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(24)00139-X/fulltext#tbl1)

[56] Seliga L., Kozak D., Palencar M.; Liečivo palbociklib (Ibrance) na liečbu lokálne pokročilého alebo metastázujúceho karcinómu prsníka v kombinácii s fulvestrantom u žien, ktoré podstúpili endokrinnú liečbu. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 15B; 2023; Bratislava: NIHO.

[57] Ondrušová, M., Kyseliová, A., Bónová M.: Analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu palbociklibom v indikácii pokročilého karcinómu prsníka. Bratislava, Pharm-In 2022. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2022

[58] Modrá kniha České Onkologické Společnosti, 24. aktualizace, 2018; ISBN 978-80-86793-44-3

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od odbornej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup klinickej odborníčky

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

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	MUDr. Bela Mriňáková, PhD., MPH
Názov organizácie	I. Onkologická klinika, Onkologický ústav sv. Alžbety, Heydukova 10, Bratislava
Pracovná pozícia	klinický onkológ
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uved'te):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	■
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?	<ol style="list-style-type: none"> Predĺženie prežívania bez progresie ochorenia, predĺženie celkového prežívania, kvalita života pacientok. Ide o liečbu pacientok, ktoré sú predliečené chemoterapiou a hormonálnou terapiou vo vyšších líniiach liečby, za klinicky

<p>2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</p> <p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	<p>významné považujem signifikatné predĺženie prežívania bez progresie, ideálne aj celkového prežívania.</p> <p>3. Miera odporúčania liečiva podľa škály ESMO-MCBS je 3 z 5, liečivo prináša limitovaný klinický prínos.</p>
<p>A0023</p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>1. Bohužiaľ nemáme celoslovenské údaje o novodiagnostikovaných pacientoch v IV.štádiu ochorenia ani relapsoch skorších štádií s patologickými variatmi génov BRCA 1 a 2.Z populačných analýz zo zahraničia je predpoklad 5-10% zastúpenia ,s vyššou tendenciou pri trojito negatívnych nádoroch. Aj vzhľadom na nižšiu vyšetrovanosť germinatívnych patologických variantov génov pri diagnóze karcinómu prsníka je záchytnosť v SR ešte nižšia.</p> <p>2. Liečivo by sa nemalo podávať pokiaľ pacient progredoval na liečbe pokročilého ochorenia platinovým derivátom, resp. nastal relaps ochorenia v priebehu 6 mesiacov po neoadjuvantnej alebo adjuvantnej liečbe platinovým derivátom</p>
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Nemám vedomosť o indikáciách nad rámec SPC</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. A) Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>B) Je genetické testovanie mutácií BRCA1/2 štandardom v diagnostickom postupe? Koľko percent pacientov toto testovanie podstúpi a v ktorej fáze diagnostiky? Aký podiel pacientov by pri zvažovaní liečby hodnotenej intervencie (talazoparib) malo takýto výsledok testovania?</p> <p>2. A) Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi na liečbu HR+/HER2- podtypu ochorenia s BRCA1/2 v 1., 2. a ďalších líniách liečby? Pri chemoterapii opísať aj jednotlivé liečivá, príp. ich kombinácie.</p> <p>B) Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi na liečbu TNBC⁷ podtypu ochorenia</p>	<p>1. A) Pacient je v liečbe klinického onkológa, štandardne ide o pokračovanie liečby metastatického ochorenia, resp. liečba relapsu ochorenia, ktoré bolo predliečené v rámci neoadjuvantnej resp. adjuvantnej liečby. Na definovanie vhodnej subpopulácie pacientov je potrebné vyšetrenie patol. variantov génov BRCA- pri kategorizácii liečiva by bolo potrebné rozšírenie indikačných kritérií vyšetrenia na všetkých pacientov s karcinómom prsníka trojito negatívnym (TNBC) a HR pozitívnym HER 2 negatívnym.</p> <p>B) Vyšetrenie je indikované u pacientok s TNBC vo veku do 60 rokov a pacientkam spĺňajúcim indikačné kritériá vyšetrenia podľa rodinnej a osobnej anamnézy. Podľa analýzy IZA MZSR o karcinóme prsníka existujú v SR značné regionálne rozdiely vo vyšetrení zárodočných mutácií. Aktuálna znalosť o prevalencii variantov génov v populácii metastatického TNBC a HR+HER2- nádoru je nízka. Ako sekundárny efekt rozšírenia indikácii vyšetrenia na danú populáciu by sa identifikovali aj rodinní príslušníci, ktorí môžu byť zatiaľ asymptomatickí nosiči génov a mohli by profitovať z preventívnych opatrení.</p> <p>2. A) hormonálna liečba (inhibitor aromatázy +/- inhibitor CDK 4/6, everolimus + exemestan/fulvestrant, fulvestrant monoterapia, pri mut. PIK3CA fulvestrant+ alpelisib),</p>

⁷ TNBC – podtyp karcinómu prsníka HR-/HER2- (t.j. trojito negatívny)

<p>s BRCA1/2 v 1., 2. a ďalších líniách liečby? Pri chemoterapii opísať aj jednotlivé liečivá, príp. ich kombinácie.</p> <p>C) Podľa odporúčaní ESMO⁸ je pri zárodočných mutáciách BRCA1/2 TNBC v 1. línii uprednostňovaná chemoterapia na báze platiny namiesto terapie taxánmi. Sú režimy na báze platiny preferované v Slovenskej klinickej praxi oproti iným režimom?</p> <p>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v 2. a ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive pre podtypy HR+/HER2- a TNBC)?</p>	<p>Chemoterapia (kapecitabín, vinorelbín, gemcitabín, eribulín, karboplatina, možné aj kombinácie cytostatík, retreatment taxánom- docetaxel/paclitaxel, retreatment antracyklínom vrátane pegylovej formy. Konjugát protilátka cytostatikum (pri HER2 low nádoroch liečba trastuzumab deruxtekanom, TNBC aj HR+HER2- liečba sacituzumab govitekanom) a iné – liečba olaparibom.</p> <p>B) Chemoterapia (kapecitabín, vinorelbín, gemcitabín, eribulín, karboplatina, možné aj kombinácie cytostatík, retreatment taxánom- docetaxel/paclitaxel, retreatment antracyklínom vrátane pegylovej formy. Pri PDL-1 pozitívite kombinácia chemoterapie s imunoterapiou pembrolizumabom, resp. atezolizumab plus nabpaklitaxel, Konjugát protilátka cytostatikum - pri HER2 low nádoroch liečba trastuzumab deruxtekanom, liečba sacituzumab govitekanom a liečba olaparibom.</p> <p>C) Čiastočne- skôr v centrách, kde je viac pacientok, u ktorých je vedomosť o prítomnosti patologického variantu génu BRCA. Vzhľadom na nepretestovanosť populácie má stále podstatná časť pacientov v liečbe taxán, resp. antracyklín. V prípade indikácie platiny tiež v SR bývajú častejšie kombinácie platiny s iným cytostatikom – napríklad paklitaxel/docetaxel + karboplatina, resp. gemcitabín + cisplatina- najmä u pacientok s klinickými prejavmi ochorenia a hrozbou rýchlej progresie.</p> <p>3. Nie, riadime sa odporúčaniami ESMO, ASCO, NCCN</p> <p>4. Liečba podľa dostupnosti vyššie uvedených liekov- preferované liečivá podľa odporúčaní pre danú podskupinu pacientov s najvyššími dosiahnutými PFS, výber aj podľa biomarkerov (PDL1, PIK3CA) a podľa dostupnosti úhrad v SR</p>
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>klinický onkológ- liečba p.o. kontroly na začiatku liečby častejšie, následne dľa stavu</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Aktuálne nemáme dostupný kategorizovaný liek pre danú špecifickú podskupinu pacientov v zmysle prítomnosti patol. variantu génu BRCA. V danej indikácii sú odporúčané lieky talazoparib (ESMO-MCBS hodnotenie 3) a olaparib (ESMO- MCBS hodnotenie 4).</p>
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej</p>	<p>Pacientky, ktoré vedia o tom, že sú nositeľkami patol. variantu génu BRCA sa na liečbu PARP inhibítormi aktívne dotazujú, keďže vo verejne prístupných zdrojoch je uvádzané, že v prípade výskytu patol. variantu génu by liečbu mali absolvovať.</p>

⁸ ESMO - Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology)

predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Klinický onkológ
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> • Hodnotené liečivo preukázalo prínos v prežívaní bez progresie na úrovni 3 mesiacov, nepodarilo sa dosiahnuť signifikantný prínos v celkovom prežívaní • Klinický benefit liečby sa popisuje vyšší ako v prípade chemoterapie (68,6% vs. 36,1%) • Liečba vykazuje nižší stupeň potreby prerušenia oproti chemoterapii. • Pri liečbe dominuje hematologické toxicita, ktorá je predikovateľná a manažovateľná v rukách klinického onkológa, relatívne časté sú redukcie dávky (66%). • Aktuálne nemáme v SR kategorizované liečivo pre pacientky s metastatickým karcinómom prsníka s BRCA1/2. 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup patientskej organizácie

Liečivo talazoparib na liečbu dospelých pacientov so zárodočnými mutáciami BRCA1/2, ktorí majú HER2-negatívny lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm prsníka.

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.</p> <p>Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite, prosím, tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite, prosím, na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu, prosím, nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	MVDr. Markéta Derdáková, PhD.
Názov organizácie	OZ Amazonky

Pracovná pozícia	Členka predsedníctva OZ Amazonky a Národná delegátka (National Delegate) pre Europa Donna (The European Breast Cancer Coalition) Slovensko zodpovedná za pacientskú advokáciu a odbornú informovanosť členiek organizácie formou „evidence based“ medicíny a najnovších vedeckých poznatkov.
Krátky opis organizácie	Pacientská organizácia sústreďujúca ženy s karcinómom prsníka. Vedenie OZ je zastúpené výhradne pacientkami a zabezpečuje pre členky aktivity zlepšujúce ich fyzickú aj psychickú kondíciu a vzájomnú podporu. Dlhodobou misiou je aj meniť a zlepšovať systém poskytovania zdravotnej starostlivosti pre pacientky s karcinómom prsníka: presadzujeme sfunkčnenie štátom riadeného skríningu, angažujeme sa v zabezpečení dostupnosti inovatívnej liečby, chceme, aby bola zabezpečená čo najvyššia kvalita života pacientok aj v pokročilom štádiu choroby.
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Je to súhrn informácií o pacientok. Nezískali sme síce informácie od pacientok, ktorým by onkológ indikoval talazoparib, ale získali sme informácie aj od pacientok s metastatickým karcinómom prsníka a BRCA mutáciami, ktorým onkológ indikoval iný parp inhibitor (Olaparib, ktorý je porovnateľný s navrhovaným liečivom) a liečivo užívajú (formou samoplatcov) v rovnakej indikácii. Ďalšie informácie boli získané štúdiom odborných článkov najnovších výskumov ohľadom inovatívnych liečiv (konferencie ASCO, ESMO, SABCS, odborné karentované publikácie zahŕňajúce publikované klinické štúdia pre posudzované liečivo-EMBRACA). Informácie ohľadom porovnania dvoch parp inhibitorov v liečbe metastatického HER2 negatívneho karcinómu prsníka boli získané z publikácie McCrea a kol. 2021 (McCrea C, Hettle R, Gulati P, Taneja A, Rajora P. Indirect treatment comparison of olaparib and talazoparib in germline BRCA-mutated HER2-negative metastatic breast cancer. J Comp Eff Res. 2021 Sep;10(13):1021-1030). Výsledky Bayesovskej analýzy nepriameho porovnania účinkov liečby olaparibu a talazobaribu poukazujú na rovnakú účinnosť oboch liečiv, ale rozdielne vedľajšie účinky (hematologická toxicita a alopecia pre talazoparib a nausea a vracanie pre Olaparib), čo predstavuje vhodné alternatívy pre pacientky s rozdielnymi vedľajšími účinkami.
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov.
Život s ochorením	
A0005, A0004, H0200 Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?	U každej našej dotazovanej členky došlo k zmene života oproti životu pred chorobou. Mnohé popísali potrebu vyhľadať odborníka- psychológa, psychoterapeuta, psychiatra. Tiež aj odborníkov v sociálnej oblasti, alebo zdravotných pracovníkov, ako sú fyzioterapeuti, prípadne špecialisti (lekári), ktorí riešia následky vedľajších účinkov liečby (neurológ, ortopéd, kardiológ). Veľkou pomocou po psychologickú stránku je aj členstvo v pacientskych organizáciách, ktoré v mnohom suplementujú odbornú pomoc. Väčšina pacientok udáva dlhodobú únavu, v závislosti od stavu ochorenia, ale aj typu liečby sú niektoré dlhodobo PN, na invalidnom dôchodku, iné pracujú na skrátenej úvazok, časť pacientok ostalo vykonávať pracovné aktivity, tak ako pred ochorením, aj keď sa u nich prejavuje výrazná únava, práca a normálne fungovanie v bežnom živote pre nich predstavuje určitú formu odpútania sa od ochorenia prípadne kvôli finančnému zabezpečeniu rodiny (matky samoživiteľky) sú nútené pracovať. Mnohé pacientky s BRCA mutáciami ochorejú v mladom veku často aj pred

	<p>30tkou. Sú to aktívne ženy, ktoré pracujú a starajú sa o maloleté deti. Ako príklad uvádzame prípad pacientky s BRCA mutáciou v metastatickom štádiu.</p> <p>Martina: Vek 37, metastatický karcinóm prsníka, hormonálne pozitívny, Her2 negatívny, BRCA2 pozitívny. V čase ochorenia mala 3 malé deti. Vedela čo toto ochorenie znamená, nakoľko jej naň zomrela stará mama aj mama. Vyhľadala psychológa a nakontaktovala sa na OZ Amazonky, kde našla viaceré odpovede na otázky. Kontaktovala aj Úrad práce a sociálnych vecí, kde jej poradili ako si vybaviť invalidný dôchodok, keďže pracovala ako učiteľka a vykonávať toto povolanie počas liečby a aj po jej absolvovaní nebolo v jej silách. Okrem samotného onkológa a rádioterapeuta vyhľadala aj neurológa – kvôli neuropatii, ktorú získala po chemoterapiách, tiež cievneho lekára, ortopéda kvôli bolesti ramena po operácii, gynekológa – preventívne odstránenie vaječníkov i plastického chirurga. Navštevovala a doteraz navštevuje aj imunologickú ambulanciu, z dôvodu častej chorobnosti.</p>
<p>H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia?</p> <p>Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.</p>	<p>Príbuzní sa mnohokrát musia o pacientky starať, najmä pri pokročilom ochorení, keď nedokážu zvládnuť bežné aktivity samé pacientky. Takýto opatrovatelia sú často nútení si znížiť pracovné úväzky. Sú to partneri, deti, alebo iní rodinní príslušníci. V závislosti od stavu pacienta a pokročilosti ochorenia pomáhajú opatrovatelia pri bežných aktivitách (upratovanie, nakupovanie, varenie), starostlivosti o deti, až po základné hygienické úkony (umývanie, toaleta), kŕmenie a polohovanie pacienta. Pacienti v malej miere využívajú mobilný hospic, alebo podobné služby.</p> <p>Pacientka Martina: O pacientku sa počas celej liečby staral manžel, prispôbil si pracovný čas, aby ju mohol voziť k lekárovi a staral sa o tri malé deti. Keď mala pacientka recidívu, brala asi rok hormonálnu liečbu, pri ďalšej progresii ochorenia jej bol onkológom odporúčaný parp inhibítor, keďže pacientka má germinatívnu BRCA2 mutáciu. Poistovňa jej liečivo na výnimku neschválila. Keď s manželom prepočítali koľko by ich stála platba tohto lieku (3700 Eur mesačne), rozplakali sa. Manžel napriek tomu vedel, že je to nereálne povedal, že liek zaplatia, aj keby mali byť bezdomovci. Všetky úspory na väčšie bývanie investovali do nákupu lieku, podporili ich priatelia a kamaráti, neskôr vypísali verejnú zbierku. Snažili sa zisťovať kde a ako by mohli liek kúpiť čo najvýhodnejšie, obvolávali lekárne, porovnávali ceny. Prežívali a prežívajú veľkú neistotu a frustráciu, nakoľko dlhodobé kupovanie lieku je neudržateľné, už teraz je pre nich náročné zohnať financie a splácať dlžoby.</p>
<p>Diagnostika a cesta pacienta</p>	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavu sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>Väčšina novo diagnostikovaných pacientov absolvuje nasledovné vyšetrenia u daných špecialistov: gynekologické vyšetrenie, ultrazvuk, mamografia, magnetická rezonancia, biopsia, stagingové CT, niekedy PET CT, špecialisti-mamológ, klinický onkológ, klinický genetik, onkochirurg, rádiológ. Dĺžka od prvej návštevy lekára po určenie diagnózy je rôzna v závislosti od toho ako rýchlo pacientka sa snaží problém riešiť, aká je pacientka uvedomelá, alebo aj od možných voľných termínov a lokality kde pacientka na Slovensku žije. Vo väčších mestách, kde sú špecializované onkologické zariadenia a pacientky sú vzdelanejšie a uvedomejšie je to väčšinou rýchlejšie. Doba od cca 1 mesiaca po niekoľko mesiacov až roky. Pri potvrdení germinatívnych mutácií BRCA 1 alebo BRCA2 genetické vyšetrenie trvá od niekoľkých</p>

	<p>týždňov až po niekoľko mesiacov, bol zaznamenaný prípad aj viac ako rok.</p> <p>Pacientka Martina: Sonografia 5/ 2017, do týždňa mamografia a biopsia – invazívny dukatívny Ca, Her 2 – negatív, 6/2017 operácia , 7/ 2017 potvrdenie genetickej mutácie BRCA2, chemoterapia – 3xFEC , 12X Paclitaxel, 2/2018 rádioterapia – hrudná stena 1. sin. 2/2018 Tamoxifen , 9/ 2018 preventívna hysterektómia ,7/ 2021 relaps ochorenia – chemoterapia CBDCA , Taxol /6cyklov/, 11/2021 – Fulvestrant 5/2023 – progresia ochorenia - Zdravotná poisťovňa neschválila parp inhibitor liek Lymparza, 06/2023 – 06/24 – samoplatca lieku Lymparza</p>
<p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rôzni špecialisti diagnostikujú a liečia ochorenie-rádiológ, patológ, mamológ, klinický onkológ, klinický genetik, rádioterapeut, onkochirurg, počas liečby a po liečbe pacienti chodia na vyšetrenia ku klinickému onkológovi, á 3 mesiace po liečbe, neskôr á 6 mesiacov, neskôr á 1 rok v závislosti od typu nádoru atď, počas aktívnej liečby či už adjuvantnej chemoterapie, alebo v metastatickom štádiu chodia pacienti na kontroly väčšinou keď sa podáva liečba. Je to od á 3 týždne po á 3 mesiace v závislosti od liečby a klinického stavu pacienta. Na rádiodiagnostické vyšetrenie pacienti chodia tiež rôzne od á 3 mesiace po á 1 rok a aj viac. V závislosti od progresie ochorenia je nutná aj biopsia prípadne rebiopsia novo vzniknutých metastatických ložísk. Vzorky odoberá rádiológ a následne sú analyzované patológom. 2. V prípade metastatického karcinómu prsníka, ktorý nemá pozitívne HER2 receptory je pacientka na doživotnej liečbe a má obmedzené možnosti, čo do typov liekov so zachovaním dobrej kvality života a tiež aj počtu línii rôznych liečiv. Pri triple negatívnom karcinóme sú u nás pre pacientky schválené len rôzne druhy chemoterapií, pri hormonálne pozitívnom a Her2 negatívnom karcinóme prsníka sú možnosti rozšírené o niekoľko línii hormonálnej liečby v súčasnej dobe už v kombinácii s CDK4-6 inhibítormi. Pre pacientky s BRCA mutáciami existuje ešte možnosť užívania parp inhibítorov (olaparib, talazoparib), ktoré oddialia tak užívanie chemoterapie, prípadne zabezpečia pre pacientky účinnú liečbu s dobrou kvalitou života (v prípade talazoparibu EMBRACA štúdia). Talazoparib predstavuje vhodnú liečbu, keďže sa cielene zameriava na spomínanú BRCA mutáciu a pacientkám zabezpečí lepšiu kvalitu života s menšími toxicitami ako chemoterapia, ktorá má množstvo vedľajších účinkov. Pre pacientky s lokálne pokročilým ochorením, môže toto liečivo napomôcť k zabráneniu návratu ochorenia. 3. Počas liečby chemoterapiou - leukopénia, trombopénia, neutropénia - nedostatok bielych aj červených krviniek, žalúdočné problémy, únava, bolesti kĺbov, svalov, znížený apetít, slabosť, celkovo zhoršená kvalita života, chemo-mozog, depresia, febrilná neutropénia sepsa. Navyiac pri infúznom podávaní chemoterapie je nutná častejšia návšteva zdravotníckeho zariadenia s takmer celodenným pobytom v nemocnici (od oberu krvi, kontrolu u klinického onkológa a následnom podaní infúzie), čo tiež negatívne ovplyvňuje psychický stav a kvalitu života pacientky.
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Určite áno. Čo sa týka cielenej (personalizovanej) liečby ako je aj v prípade karcinómu prsníka s germinatívnymi BRCA mutáciami predstavujú práve Parp inhibitory medzi ktoré patrí liečivo talazoparib (Talzenna) cielenu liečbu, ktorá je presne zameraná na danú mutáciu a tým pádom je vyššia pravdepodobnosť, že bude účinkovať v porovnaní s inými liekmi. V prípade pacientky Martiny bol parp inhibitor (v tomto prípade Olaparib) indikovaný onkologičkou ako liek “šitý na jej</p>

	<p>diagnózu". Zdravotná poisťovňa jej však výnimku neudelila ani po viacerých opakovaných pokusoch, dokonca ani po doložení výsledkov zobrazovacích vyšetrení po určitom čase od začiatku liečby, kt. poukazovali na to, že liek jej zaberá a ochorenie je regresii. Liek, keďže na jej ochorenie zaberá, si takmer rok kupuje ako samoplatca, čo je neúnosné. Taktiež pre pacientky a pacientov by bolo vhodné rozšíriť portfolio parp inhibítorov keďže môžu byť použité medzi sebou, ak druhý parp inhibítor funguje, ale spôsobuje nepríjemné vedľajšie účinky, akými je napríklad nausea, ktorá pri talazoparibe nebula popisovaná až tak závažná ako u olaparibu. K lepšiemu prístupu k liečivu by určite pomohla kategorizácia daného liečiva a následná úhrada poisťovňou pre všetkých pacientov, ktorým dané liečivo môže pomôcť na sú na liečbu indikovaní ošetrojúcim onkológom.</p>
Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva	
<p>H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p>Pacientke Martine liečivo v jej živote zmenilo veľmi veľa, nielen sa jej zlepšil zdravotný stav – zmenšenie metastáz, ale dokáže byť plnohodnotnou matkou pre tri maloleté deti, ako žena sa cíti plnohodnotná v tom napr. že má vlasy a vládze viesť domácnosť, dokonca pracovať na čiastočný úväzok. Predstava, že by liek nemala a bola na chemoterapii jej vháňa slzy do očí, najmä keď možností liečby jej ochorenia „už“ nie je veľa. Prináša to nádej do života, že bude predsa len ešte nejaký čas vidieť vyrastať moje deti.</p> <p>Výhody sú jednoznačné – pacientky majú v prvom rade nádej na život a to často aj mladé pacientky, matky nezaopatrených detí, liek umožňuje menšiu toxicitu organizmu, menej časté návštevy u lekára ako pri chemoterapii, dokonca zaradenie do pracovného procesu čo má okrem ekonomických benefitov aj psychologické benefity pre pacientku, rodinu a v konečnom dôsledku celú spoločnosť.</p>
<p>D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku? <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>Z dotazovaných pacientok z našej patientskej organizácie som nenašla pacientku, ktorá by brala liečivo, alebo o tom vedela, že berie liečivo v klinickej štúdiu a výnimky pacientkám, ktorým to onkológ odporúčal aj napriek preukázanej účinnosti lieku na ich ochorenie (regresia metastáz) neboli opakovane schválené poisťovňou.</p>
<p>C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?</p>	
<p>H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?</p>	

<p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	
Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva	
<p>D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>Z dôvodu menej výrazných nežiaducich účinkov ako chemoterapia, pacient má väčšiu pravdepodobnosť ostať v pracovnom procese a byť menej negatívne ovplyvnený liečbou.</p> <p>Zlepšenie kvality života, ktorú liek zabezpečuje znamená aj lepšie zapojenie sa do pracovného procesu. Pacientka Martina výrazne pocítila aj zlepšenie klinických ťažkostí po nasadení lieku, klesli jej onkomarkery do normy, zmenšili sa metastázy, prestala sa zadychávať, prestal jej tlak za hrudnou kosťou a výrazne sa k lepšiemu zlepšila kvalita života a začala pracovať na čiastočný úväzok.</p>
<p>D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplyva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	<p>Očakávame ovplyvnenie bežných aktivít v menšej miere v porovnaní s chemoterapiou a možnosť viesť viac kvalitný život. Taktiež je výhodou dávkovanie, ktoré predstavuje len 1 tabletku raz za deň. Nie je nutná infúzia, ani podávanie väčšieho počtu tabliet viac krát denne.</p>
<p>F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?</p>	<p>Keďže je očakávaná lepšia kvalita života ako pri liečbe chemoterapiou, očakávajú sa prínosy a menej záťaže pre príbuzných, opatrovateľov ohľadom starostlivosti o pacientov.</p>
Ďalšie problémy	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p> <p>Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.</p>	
Hlavná správa	
<p>Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uvedte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientky a pacienti na Slovensku aj v metastatickom alebo lokálne pokročilom štádiu karcinómu prsníka môžu žiť s týmto ochorením s vysokou kvalitou života aj roky. • Základnou podmienkou je moderná inovatívna liečba, ktorá by mala byť prístupná všetkým, ktorí túto liečbu potrebujú. • V prípade BRCA mutovaných pacientov s karcinómom prsníka, existuje liečba presne cieleňá na túto mutáciu, a to PARP inhibítormi, ktorá je účinná a dokáže zabezpečiť spomínanú vysokú kvalitu života aj pri metastatickej, prípadne lokálne pokročilej chorobe, kde môže dokonca zabrániť návratu ochorenia. • Kategorizácia tohto liečiva je preto pre vyššie spomínané pacientky a pacientov esenciálna, keďže aj na Slovensku si zaslúžime takú istú zdravotnú starostlivosť a tie isté lieky ako majú pacienti s rovnakou diagnózou v okolitých krajinách. 	

- Pacienti by sa o lieky nemali doprosovať, robiť zbierky na poplatky za moderné inovatívne lieky alebo predávať svoje majetky, len aby si mohli zaplatiť liečbu, ktorá im môže zlepšiť kvalitu života, alebo dokonca predĺžiť život.

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva talazoparib v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 01.08.2024	Dátum odpovede: 28.08.2024	
<p>Doplniť porovnanie TALA s relevantnými komparátormi podľa NIHO:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. inhibítormi CDK4/6 v kombinácii s endokrinnou terapiou 2. , exemestánom + everolimom, 3. karboplatinou. <p>Tieto doplniť ako komparátory do FER, dodať aktualizované porovnanie klinickej účinnosti TALA voči nim a aktualizovať model nákladovej efektívnosti a dopadu na rozpočet.</p> <p>V prípade iného výberu komparátorov ako preferuje NIHO, jasne odôvodniť výber.</p>	<p>DR nedodal porovnanie TALA s požadovanými komparátormi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inhibítory CDK4/6 – DR má za to, že v navrhovanom IO majú byť títo pacienti považovaní za nevhodných ma liečbu TALA. Podľa postupov ESMO sa endokrinná terapia v kombinácii s inhibítormi CDK4/6 u všetkých pacientov, ktorí sú pre túto liečbu vhodní a samotná endokrinná terapia sa má použiť, iba ak CDK4/6 nie sú dostupné alebo u vybraných prípadov. 2. Everolimus + exemestán – DR považuje tento režim za vhodný len v prípade neprítomnosti mutácií BRCA1/2 a dodal dáta na základe ktorých deklaruje nízky podiel pacientov liečených touto kombináciou. 3. Karboplatina – DR uviedol, že nie sú štúdie porovnávajúce účinnosť TALA a karboplatiny a nemá k dispozícii ani ich nepriame porovnanie. DR navrhol úpravu IO na základe ktorej by liečba TALA bola hrazená len, ak je liečba režimom s platinovými derivátmi nevhodná alebo kontraindikovaná. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Odpoveď čiastočne akceptujeme, navrhujeme úpravu IO podrobne diskutovanú v časti 3.8. 2. S odpoveďou DR nesúhlasíme. NIHO považuje kombináciu everolimus + exemestán za relevantný komparátor. Podrobná diskusia je v časti 3.9. 3. Odpoveď DR akceptujeme, úprava IO je podrobne diskutovaná v časti 3.8.