



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ  
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ  
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Talzenna

0,1 mg capsule, hard x 30 (bottle)

0,25 mg capsule, hard x 30 (bottle)

INN Talazoparib

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Терапевтично показание       | В комбинация с ензалутамид за лечение на възрастни пациенти с метастатичен резистентен на кастрация карцином на простатата (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC), при които химиотерапията не е клинично показана.                                               |
| Начало - край на процедурата | 17.05.2025 г. - 12.12.2025 г.                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Окончателно решение          | Добавяне на ново терапевтично показание в Приложение 2 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл. 5 от Закона за лечебните заведения и заплащане от НЗОК извън стойността на оказваните медицински услуги. |



**РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ**  
**НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ**  
**НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ**



**Резюме на доклад относно клинична и фармакоикономическа оценка  
на здравната технология за лекарствения продукт Talzenna®**

**Здравен проблем**

Ракът на простатата е една от най-разпространените форми на рак при мъжете - 2-рата най-често диагностицирана след рака на белия дроб и най-честата в над половината от страните в света, ако бъдат изключени немеланомните кожни злокачествени заболявания. Той представлява 5-тата водеща причина за смъртност, свързана с рак при мъжете на глобално ниво, и 8-мата по честота причина за смърт от рак като цяло.

Въпреки добрата обща прогноза, между 10% и 20% от пациентите развиват резистентен на кастрация рак на простатата (CRPC) в рамките на 5 години. Това е форма на напреднало заболяване, при която прогресията продължава, въпреки поддържането на тестостерона на нива, характерни за кастрация. Преходът към метастатичен CRPC най-често настъпва след прогресия от по-ранни стадии. Между 65% и 72,6% от пациентите достигат до mCRPC от метастатичен чувствителен на кастрация рак на простатата (CSPC), а между 26,2% и 35% - от неметастатичен CRPC. При mCSPC средното време до развитие на mCRPC е приблизително 1,3 години, докато при nmCRPC около 1/3 от пациентите прогресират до метастатична форма в рамките на 2 години.

В ранните си стадии карциномът на простатата обикновено протича без симптоми и често остава незабелязан. При напреднало заболяване обаче пациентите могат да изпитат различни клинични прояви, като затруднено уриниране, наличие на кръв в урината или спермата, еректилна дисфункция, слабост или изтръпване в краката и стъпалата, както и болка в зони, засегнати от метастази. Костите са основното място на метастазиране при рак на простатата - около 84% от пациентите с mCRPC имат костни метастази при диагностицирането. Други чести локализации включват белия и черния дроб. mCRPC се свързва с най-лошата прогноза сред напредналите форми на заболяването, като реални клинични данни сочат медиана на OS < 4 години. Местоположението на метастазите също има значение - пациенти с метастази в черния дроб или белия дроб показват по-кратка преживяемост в сравнение с тези, при които метастазите са ограничени до костите.

Рисковите фактори за развитие на карцином на простатата включват както генетични, така и свързани с начина на живот и околната среда влияния. Сред установените рискови фактори са: напредналата възраст, фамилната анамнеза за заболяването, определени генетични мутации, като BRCA1 и BRCA2, синдромът на Линч. Освен това, някои фактори от начина на живот, като тютюнопушене, наднормено тегло, хранителни навици, прекомерен прием на мултивитамици, както и консумация на млечни продукти и калций, също са свързани с повишен риск от развитие на заболяването.

Когато се установи в ранен стадий, заболяването е до голяма степен лечимо и обикновено се повлиява добре от конвенционални терапевтични подходи, като хормонална



**РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ**  
**НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ**  
**НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ**



терапия (включително андрогенна депривация и нова хормонална терапия), лъчева терапия и хирургия. Поради зависимостта на карцинома от андрогенната сигнализация, хормоналното лечение играе централна роля в терапията.

Целта на лечението при пациенти с mCRPC е да се удължи преживяемостта, да се забави прогресията на заболяването и да се облекчат свързаните с тумора симптоми, като същевременно се минимизират страничните ефекти от терапията.

#### **Епидемиологични данни**

Според GLOBOCAN, през 2022 г. в България са регистрирани 3 122 нови случая на рак на простатата при мъжете, което представлява 17,8% от всички онкологични случаи при мъжката популация. Смъртността е 6,9%, или 1 302 случая, а 5-годишната болестност възлиза на 11 306 случая, което се равнява на 340,3 на 100 000 души.

#### **Данни за ефикасност**

Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на talazoparib са анализирани в многоцентровото, рандомизирано, двойно-сляпо, фаза III проучване TALAPRO-2, което сравнява talazoparib + enzalutamide спрямо плацебо + enzalutamide при пациенти с mCRPC, които не са получавали предходна химиотерапия за метастатично заболяване. Резултатите показват значително удължаване на преживяемостта без рентгенографска прогресия (radiographic progression-free survival, rPFS) при комбинацията, независимо от HRR-мутационния статус. Комбинираната терапия с talazoparib + enzalutamide води до значимо удължаване на времето до окончателно клинично значимо влошаване на общия здравен статус (GHS) и качеството на живот (QoL) в сравнение с плацебо + enzalutamide - съответно 30,8 месеца срещу 25 месеца, като разликата е статистически значима. Въпреки това, не се наблюдават клинично значими разлики между двете групи по отношение на самото ниво на GHS и QoL, уринарните симптоми и усещането за умора. От гледна точка на здравно-икономическата ефективност, комбинираната терапия с talazoparib + enzalutamide води до значимо увеличение на качествено коригираните години живот (QALY) в сравнение със стандартната терапия. Прогресията на заболяването при mCRPC е свързана с увеличено използване на здравни ресурси (HRU), а забавянето на тази прогресия чрез ефективна терапия като тази може потенциално да намали нуждата от интензивни медицински интервенции и свързаните с тях разходи.

#### **Данни за безопасност**

Най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР), наблюдавани при пациенти, получаващи talazoparib, са: анемия, умора, гадене, неутропения, тромбоцитопения и намален апетит. НЛР от  $\geq 3$  степен, които се срещат най-често, включват: анемия, неутропения и тромбоцитопения. Най-честите причини за намаляване на дозата на talazoparib са: анемия, намалени нива на неутрофили и тромбоцити. Най-честата причина за



**РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ**  
**НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ**  
**НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ**



прекратяване на лечението е анемия. Тези резултати показват, че макар и ефикасна, терапията с talazoparib изисква внимателен контрол на хематологичните показатели и адаптиране на дозите при нужда.

Общият профил на безопасност на Talzena® при възрастни пациенти с mCRPC е добре проучен и съответства на наличните данни от предишни изследвания с talazoparib като монотерапия. При комбинираното приложение с enzalutamide обаче се наблюдава повишена честота на хематологична токсичност, най-вече анемия, включително от висока степен. Докато анемията е добре известна и честа НЛР на talazoparib, тя не е типична за enzalutamide, което показва, че основният риск произтича от добавянето на talazoparib.

Освен анемия, сред най-често съобщаваните НЛР при комбинираната терапия са неутропения, умора и тромбоцитопения. При реакции от степен  $\geq 3$  най-чести са анемията и неутропенията, които обикновено подлежат на овладяване.

#### Данни за сравнителни алтернативи

Основните сравнителни алтернативи на talazoparib са: enzalutamide и olaparib + abiraterone acetate + prednisolone, както и abiraterone acetate + prednisolone и docetaxel + prednisolone.

#### Фармакоикономически показатели

**Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване**

Публикувани са положителни оценки от HAS (Франция) и от SMC (Шотландия). Според IQWiG и GBA (Германия), допълнителната полза не е доказана.

#### Приложен анализ

Проведен е фармакоикономически анализ от типа разход-ефективност (CEA) за оценка на разходната ефективност на talazoparib + enzalutamide като 1 L лечение на възрастни пациенти с mCRPC, при които химиотерапията не е клинично показана. Перспективата е тази на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт е 5 години. Сравнителни алтернативи са: enzalutamide и olaparib + abiraterone acetate + prednisolone. Здравните ползи за пациентите в приложения модел са измерени като QALY и LY. Резултатите са дисконтирани с 3,5%. Разработен е partitioned survival model - анализ на разделни състояния (с 1-месечна продължителност на цикъла, с корекция на полуцикъл по отношение на ефект и стойност) с 3 здравни състояния: „rPFS”, „progressive disease“ (PD) - „прогресия на заболяването“ и „смърт“. Разходната ефективност на сравняваните терапии е оценена посредством изчисляване на ICER (лв./ LY). Методи за оценка на несигурността са вероятностен и еднопосочен анализ на чувствителността.



**РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ**  
**НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ**  
**НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ**



Според резултатите, talazoparib + enzalutamide е разходно-ефективна терапия спрямо olaparib + abiraterone acetate, тъй като стойностите на разходите за 1 спечелена rPFS година живот и 1 спечелена QALY са под прага на рентабилност.

**Разходи, включени в анализа**

В модела са включени разходи за оценяваната здравна технология и сравнителните алтернативи.

**Анализ на подгрупи**

-

**Анализ на бюджетното въздействие**

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледна точка на заплащащата институция - НЗОК, съответно всички разходи, които не се заплащат от НЗОК, са изключени от анализа. Времевият хоризонт за анализа на бюджетно въздействие е 5 години. Броят на пациентите е 13 през първата година и достига до 140 през петата година. Анализът на бюджетното въздействие е разработен в 2 сценария: Сценарий 1 - „Свят с“ новата технология, и Сценарий 2 - „Свят без“ новата технология. В настоящия анализ на бюджетното въздействие са включени разходи за фармакотерапия с оценяваната терапия и сравнителните алтернативи. Резултатите са представени 2 варианта - без включени отстъпки и с включени отстъпки.

Според резултатите, реимбурсирането на оценяваното показание mCRPC при Вариант 1 (при изчисления на разходите за здравните технологии без включени отстъпки) води до добавени разходи за заплащащата институция. Включването на показание mCRPC при Вариант 2 (при изчисления на разходите за здравните технологии с включени отстъпки) също води до добавени разходи за заплащащата институция. Въпреки това, терапевтичната комбинация talazoparib + enzalutamide е с доказана ефективност, приемлив профил на безопасност и управляемо бюджетно въздействие, отговарящо на принципите на стойностно-базирано здравеопазване, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

**Заклучение**

Почти всички пациенти с mCRPC развиват резистентност към настоящите терапии и заболяването започва да прогресира. Освен това, химиотерапията често води до влошено QoL, което подчертава необходимостта от нови терапевтични стратегии, способни да осигурят по-добър контрол на заболяването без допълнително влошаване на благосъстоянието на пациента.

Talazoparib + enzalutamide е разходно-ефективна терапия спрямо olaparib + abiraterone acetate, тъй като стойностите на разходите за 1 спечелена rPFS година живот и 1 спечелена QALY са под прага на рентабилност.



**РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ**  
**НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ**  
**НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ**



Анализът на бюджетно въздействие показва, че се очаква повишаване на бюджета за прогнозния брой пациенти в следващите 5 години, което е съпроводено с ползи за пациентите от лечението с комбинираната терапия.