

## Darolutamid (NUBEQA) v kombinácii s androgénnou depriváčnou terapiou na liečbu vysokorizikového nemetastatického kastročne-rezistentného karcinómu prostaty projektový protokol

**Typ projektu:** Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie (Číslo žiadosti: 23979; ATC skupina: L02BB06; ŠÚKL kód: 4306D).

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

**Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia:** do 25.10.2022\*

**Vedúci projektu:** MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC

**Tím projektu:** Lucia Grajcarová, M.Sc., Dominika Harmanová, B.Sc. (Hons)

**Protokol publikovaný dňa:** 15.07.2022

\*Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý nastane 130 dní po tom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 7, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo darolutamid (Nubeqa) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 17.06.2022. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 18.6.2022), t.j. termín 25.10.2022.

### Upozornenie pre pacienta!

Liek NUBEQA aktuálne **nie je** na Slovensku preplácaný. Liek NUBEQA je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek NUBEQA zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) predbežne **do 25.10.2022** na webovom sídle inštitútu ([www.niho.sk](http://www.niho.sk)). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/23979>.

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

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

### Problematika:

Karcinóm prostaty je celosvetovo druhé najčastejšie zhubné nádorové ochorenie mužov. Najčastejšie postihuje jedincov vo vyššom veku – viac ako polovica prípadov rakoviny prostaty vzniká u mužov starších ako 70 rokov. Na Slovensku je karcinóm prostaty najčastejšou mužskou urologickou malignitou.

Nemetastatický kastračne-rezistentný karcinóm prostaty (z angl. nmCRPC, non-metastatic castration resistant prostate cancer) tvorí približne 7% z celkového počtu zhubných nádorov prostaty. Je definovaný progresiou ochorenia napriek prítomnosti kastračnej hladiny testosterónu (ako dôsledku medikamentózných alebo chirurgických androgén-deprivačných terapií, ADT) pri absencii detegovateľných metastáz. nmCRPC je vysokorizikový, ak dochádza k zdvojnásobeniu hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA) v plazme jedinca v období do 10 mesiacov. nmCRPC je aktuálne nevyliciteľné ochorenie. Medián celkového prežívania sú 4 roky. Priebeh nmCRPC býva zvyčajne asymptomatický do progresie do metastatickej fázy ochorenia. Progresia do metastatickej fázy ochorenia je hlavnou príčinou morbiditu a mortality u mužov s karcinómom prostaty. Existujúca nekuratívna liečba sa preto zameriava na oddialenie rozvoja metastáz, a tak zvýšenie kvality života a predĺženie celkového prežívania.

Nekuratívne liečivo darolutamid (liek NUBEQA) je určené pre dospelých mužov s nmCRPC, u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia. EMA<sup>1</sup> schválila použitie lieku NUBEQA v krajinách Európskej únie 27.3.2020 (marketing authorisation). Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie lieku NUBEQA do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 31.3.2022 a žiada o registráciu balenia veľkosti 112 tabliet x 300 mg. Balenie obsahuje filmom obalené tablety na perorálne použitie. Držiteľ registrácie žiada o indikáciu darolutamidu v kombinácii s ADT.

### Cieľ:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie ministerstva vo veci kategorizácie. Podklad bude pozostávať z jedného hodnotenia.

### Výskumné otázky:

1. Je liečivo darolutamid (liek NUBEQA) v kombinácii s androgénou deprivačnou terapiou v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii vysokorizikového nemetastatického karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Splňa liečivo darolutamid (liek NUBEQA) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva darolutamid (liek NUBEQA)?

---

<sup>1</sup> EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí muži s nemetastatickým kastročne-rezistentným karcinómom prostaty (z angl. nmCRPC), u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia.</li> <li>• MKCH-10<sup>2</sup>: C61.-</li> <li>• MeSH<sup>3</sup>: Prostatic Neoplasms</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí muži s nmCRPC, u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí muži s nmCRPC, u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia s časom zdvojenia prostatického špecifického antigénu (z angl. prostate specific antigen doubling time, PSADT) ≤ 10 mesiacov.</li> </ul>
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Darolutamid</b> je inhibítorom androgénneho receptora (AR; antiandrogén), ktorý znižuje proliferáciu nádorových buniek prostaty.</li> <li>• Darolutamid sa užíva v tabletovej forme perorálne v dávke 600 mg (dve 300 mg tablety) 2x denne počas celého trvania liečby.</li> <li>• DR žiada o kategorizáciu liečiva <b>v kombinácii s androgénnou depriváčnou terapiou (ADT)</b>.</li> </ul> <p>MeSH: darolutamide</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ADT</b> reprezentovaná liekmi (chemická kastrácia) s účinnými látkami degarelix, leuprorelín, goserelín alebo triptorelín.</li> <li>• <b>Apalutamid</b> (liek Erleada s liečivom apalutamid bude zaradený do Zoznamu kategorizovaných liekov od 1.7.12022).</li> </ul> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov vysokorizikového nmCRPC na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: degarelix, leuprolide, goserelin, triptorelin, apalutamide</p>
<b>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</b>	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>MFS</b> (z angl. metastasis-free survival; prežívanie bez metastáz)</li> <li>• <b>TPP</b> (z angl. time to pain progression; čas do progresie bolesti)</li> <li>• <b>CYTOC</b> (z angl. time to initiation of first cytotoxic chemotherapy for prostate cancer; čas do začatia prvej cytotoxickej chemoterapie karcinómu prostaty)</li> <li>• <b>SSE</b> (z angl. time to first symptomatic skeletal event; čas do prvej symptomatickej kostnej príhody)</li> </ul> <p>Kvalita života</p>

<sup>2</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

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

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> merané cez EORTC QLQ-C30<sup>4</sup> a EORTC QLQ-PR25<sup>5</sup>.</li> </ul> <p><b>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</b></p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nežiadúce účinky stupňa 1 a 2</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs)</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie (Network) Meta-analýzy</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie (Network) Meta-analýzy</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálne, patientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

<sup>4</sup> EORTC QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; dotazník má 30 otázok).

<sup>5</sup> EORTC QLQ-PR25 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou prostaty (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Prostate Cancer Module; dotazník má 25 otázok).

## Metodický postup

### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Klinické postupy vypracované EHA<sup>6</sup>-ESMO a odporúčania UpToDate
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach zahraničných relevantných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií
- Vstupy od odborných spoločností
- Vstupy od patientskych organizácií

### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL<sup>7</sup>)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC<sup>8</sup>, IQWiG<sup>9</sup>, CADTH<sup>10</sup>, HAS<sup>11</sup>, ZIN<sup>12</sup>)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)

### Ekonomické hodnotenie

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

### Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od odborných spoločností
- Vstupy od patientskych organizácií
- Výsledky hodnotenia

---

<sup>6</sup> [EHA](#) z angl. European Hematology Association.

<sup>7</sup> [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

<sup>8</sup> [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

<sup>9</sup> [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

<sup>10</sup> [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

<sup>11</sup> [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

<sup>12</sup> [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

## **Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:**

### **Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?**

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

### **Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?**

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

### **Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?**

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