

**Enzalutamid (Xtandi) na liečbu dospelých mužov s metastatickým,
hormonálne citlivým karcinómom prostaty (mHSPC) v kombinácii s
androgénnou depriváčnou terapiou**
projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 26250; ATC skupina: L02BB04; ŠÚKL kód: 5396C).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 7.12.2022*

Vedúci projektu: MUDr. Matej Palenčár

Tím projektu: Mgr. Viktor Varga, PhD., Daniel Kozák, M.Sc.

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 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 enzalutamid (Xtandi) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 04.08.2022. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 30.07.2022), t.j. termín 11.12.2022.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Xtandi aktuálne v tejto indikácii **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Xtandi je práve **v procese schvaľovania. Hodnotenie** pre liek Xtandi zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 7.12.2022** na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26250>

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Xtandi. 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:

Rakovina predstojnice (predstojnej žľazy, prostaty) (ďalej len PC) je po rakovine kože celosvetovo najrozšírenejším druhom rakoviny postihujúcej mužskú populáciu. PC sa vyznačuje abnormálnou proliferáciou buniek predstojnice, čoho výsledkom je jej výrazné zväčšenie. V odhadovaných 78% prípadov je ochorenie diagnostikované lokálne – len v rámci predstojnice, bez rozšírených metastáz (nemetastázujúce štádium). Metastázujúce štádium (18%) môže byť charakterizované ako mierne rozšírené (metastázy v blízkych lymfatických uzlinách) alebo výrazne rozšírené (metastázy aj vo vzdialenejších častiach tela).

Mnohé PC v počiatočnom štádiu sú závislé od androgénov (pohlavné hormóny), takže zníženie ich množstva v tele alebo blokovanie ich účinku môže byť vhodným spôsobom terapie. Z tohto dôvodu zostáva aj v súčasnosti základnou terapiou PC androgénová depriváčna terapia (ADT) – farmakologická alebo chirurgická, ktorá zabezpečuje zníženie sérového testosterónu na kastročné hladiny (<20-50ng/dl) a tým spomalenie šírenia rakoviny. V prípade, že počas takejto terapie dochádza k ustúpeniu symptómov sa táto forma PC označuje ako hormonálne senzitívny karcinóm prostaty (HSPC) a zvyčajne trvá 2-3 roky. Po tomto čase si však PC na absenciu androgénov zvykne a HSPC sprogreduje do CRPC (kastročne rezistentný karcinóm prostaty).

Enzalutamid je perorálny inhibítor androgénneho receptora (AR), ktorý ovplyvňuje viaceré elementy v jeho signálnej dráhe. Zabraňuje naviazaniu androgénov na ich receptor a tiež jeho prechodu do bunkového jadra, takže potláča tvorbu nových rakovinových buniek.

Enzalutamid bol registrovaný EMA¹ (EMA/H/C/002639) dňa 21.6.2013 v indikácii liečby dospelých mužov s metastázujúcim CRPC, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo po liečbe docetaxelom. Následne prebehlo rozšírenie zoznamu indikácií ešte trikrát, v indikácii týkajúcej sa tohto hodnotenia bol registrovaný dňa 25.2.2021. Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie lieku Xtandi do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 30.7.2022 a žiada o registráciu balenia veľkosti 112 filmom obalených tabliet x 40 mg enzalutamidu (na perorálne použitie).

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 enzalutamid (liek Xtandi) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii mHSPC účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa liečivo enzalutamid (liek Xtandi) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva enzalutamid (liek Xtandi)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Liečba dospelých mužov s metastatickým, hormonálne citlivým karcinómom prostaty (mHSPC) v kombinácii s androgénnou depriváčnou terapiou. MKCH-10²: C61. <p>MeSH³: Prostatic neoplasms, Androgen antagonists, Castration</p> <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> Liečba dospelých mužov s metastatickým, hormonálne citlivým karcinómom prostaty (mHSPC) v kombinácii s androgénnou depriváčnou terapiou. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Liečba dospelých mužov s metastatickým, hormonálne citlivým karcinómom prostaty (mHSPC) v kombinácii s androgénnou depriváčnou terapiou. Liečba je hrazená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia.
Intervencia (z angl. Intervention)	<p>Enzalutamid + ADT</p> <ul style="list-style-type: none"> Enzalutamid je perorálny inhibítor androgénneho receptora, ktorý má znižovať proliferáciu nádorových buniek prostaty, má indukovať zánik nádorových buniek a regresiu nádoru. Enzalutamid sa užíva v tabletovej forme perorálne v dávke 160 mg (štyri 40 mg filmom obalené tablety) 1x denne počas celého trvania liečby. Liečba sa používa v kombinácii s ADT <p>MeSH³: Androgen receptor antagonists, Neoplasms, enzalutamide</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>Apalutamid + ADT</p> <ul style="list-style-type: none"> Apalutamid (APA) je nesteroidný inhibítor AR APA sa užíva perorálne v dávke 240 mg raz denne Liečba sa podáva v kombinácii s ADT MeSH³: apalutamide, abiraterone, <p>Abiraterón + prednizón/prednizolón</p> <ul style="list-style-type: none"> Znižuje hladinu sérového testosterónu a iných androgénov na úroveň nižšiu než je hladina, ktorá sa dosahuje použitím samotných analógov LHRH alebo orchiektómie blokovaním biosyntézy androgénov (inhibíciou enzýmu CYP17) <p>Docetaxel + ADT</p> <ul style="list-style-type: none"> Antineoplastická liečba, cytostatikum Používaný ako infúzny koncentrát v kombinácii s ADT (a prednizónom/prednizolónom alebo bez nich) Odporúčaná dávka docetaxelu je 75 mg/m² každé 3 týždne v 6 cykloch Liečba sa podáva v kombinácii s ADT <p>MeSH³: apalutamide, abiraterone, docetaxel</p> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov vysokorizikového mHSPC na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	

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

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

Klinická účinnosť	Mortalita <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) Morbidity <ul style="list-style-type: none"> • PFS (progression free survival; prežívanie do progresie) Kvalita života <ul style="list-style-type: none"> • Quality-of-life response rate Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov: <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov: <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu
Bezpečnosť	RCTs Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
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

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA⁴-ESMO a odporúčania UpToDate
- Súhrnne charakteristiky liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov; PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL⁵)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁶, IQWiG⁷, CADTH⁸, HAS⁹, ZIN¹⁰)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

⁴ [EHA](#) z angl. European Hematology Association.

⁵ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁶ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁷ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

⁸ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

⁹ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹⁰ [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 klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.