

Enzalutamid (Xtandi) na liečbu pacientov s rakovinou prostaty v indikácii nemetastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty (nmCRPC) 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. Nina Královič

* 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 podania dňa 30.7.2022. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 31.7.2022), t.j. termín 7.12.2022.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Xtandi aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný v hodnotenej indikácii. Liek Xtandi v hodnotenej indikácii 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 prostaty (CP) je druhým najčastejším zhubným ochorením mužov. Riziko ochorenia stúpa s vekom, len malá časť vzniká na dedičnom podklade, ostatné rizikové faktory ostávajú nejasné. Na Slovensku sa každoročne zistí okolo 2000 prípadov CP, pričom okolo 700 pacientov s CP ročne zomiera.

CP je zväčša asymptomatická, respektíve sa môže prejavovať nešpecifickými urologickými problémami. Ochorenie u bezpríznakových pacientov býva odhalené vďaka skríningu hladín špecifického prostatického antigénu (PSA). U pacientov s príznakmi môže ísť už o lokálne pokročilé alebo metastatické štádium CP. V pokročilej forme CP najčastejšie metastázuje do kostí.

V súčasnosti je liečba CP manažovaná rôzne na základe rizika, pokročilosti ochorenia a želania pacienta. Medzi možnosti patrí aktívne sledovanie pacienta, radikálna prostatektómia, radiačná terapia, brachyterapia, hormonálna terapia, chemoterapia. Androgén deprivačná terapia (ATD) sa využíva s cieľom znížiť hladiny testosterónu na kastročnú úroveň, čo má za následok spomalenie rastu nádorových buniek prostaty. Po čase ale u časti pacientov dochádza k progresii ochorenia napriek kastročným hladinám testosterónu, vtedy hovoríme o kastročne rezistentnom karcinóme prostaty (CRPC).

Liečivo enzalutamid (liek Xtandi) je určené pre dospelých mužov s rakovinou prostaty. EMA¹ schválila použitie lieku Xtandi v krajinách Európskej únie 21.6.2013 (marketing authorisation), rozšírenie indikácie na pacientov s vysokorizikovým nmCRPC bolo schválené 20.9.2018. Xtandi je aktuálne zaradený v Zozname kategorizovaných liekov, držiteľ registrácie podal žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny dňa 30.7.2022 a žiada o kategorizáciu balenia veľkosti 112(4x28) filmom obalených tabliet x 40 mg a rozšírenie indikácie na ďalšie skupiny pacientov. **Predmetom tohto hodnotenia je indikácia vysokorizikového nmCRPC.** Držiteľ registrácie žiada o indikáciu enzalutamidu v kombinácii s androgén-deprivačnou terapiou (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 enzalutamid (liek Xtandi) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v populácii pacientov s nmCRPC 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 – Inklúzne kritéria pre zaradenie do hodnotenia

| | |
|---|---|
| <p>Populácia (z angl. Population)</p> | <p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muži so zhubným nádorom predstojnice-prostaty • MKCH-10²: C61. • MeSH³: Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant <p>Populácia podľa EMA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí muži s vysoko rizikovým, nemetastázujúcim karcinómom prostaty rezistentným na kastráciu (nmCRPC). <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s nmCRPC v kombinácii s androgénnou depriváčnou liečbou (ADT), u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia, s časom zdvojenia prostatického špecifického antigénu (PSADT) ≤ 10 mesiacov. • Liečba je hradená do času, kedy dôjde k rádiografickej progresii ochorenia alebo do rozvoja neprijateľnej toxicity. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. |
| <p>Intervencia (z angl. Intervention)</p> | <p>Enzalutamid + ADT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enzalutamid (ENZA) je nesteroidný inhibítor androgénneho receptora (AR). Cez AR dochádza k stimulácii rastu nádorových buniek, ENZA inhibuje rast nádorových buniek tým, že kompetitívne inhibuje väzbu androgénov na AR. • ENZA sa užíva perorálne v dávke 160 mg raz denne • Liečba sa podáva v kombinácii s androgén-depriváčnou terapiou (ADT) <p>MeSH: enzalutamide</p> |
| <p>Komparátor (z angl. Control)</p> | <p>ADT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia na dosiahnutie kastračných hladín testosterónu • Chirurgická kastrácia – bilaterálna orchiektómia. DR predpokladá zastúpenie < 5 %. • Medikamentózna kastrácia pomocou agonistov GnRH degarelix, leuprorelín, goserelín, triptorelín. • Lieková ADT sa podáva v depotnej forme alebo vo forme implantátu pomocou subkutánnej alebo intramuskulárnej injekcie. <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 <p>MeSH: apalutamide, degarelix, triptorelin, goserelin, leuprorelin</p> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov stredne závažnej a závažnej AD na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</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) |

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

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

| | |
|--|---|
| | <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • MFS (z angl. metastasis-free survival; prežívanie bez metastáz) • Čas do progresie PSA • Čas do prvého užitia novej antineoplastickej liečby <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. Health Related Quality of Life; kvalita života v súvislosti so zdravím) merané cez dotazníky EQ-5D⁴, EORTC-QLQ-PR25⁵ a FACT-P⁶ <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p> |
| Bezpečnosť | <p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiadúce účinky (z angl. serious adverse events) • Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events). <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2. <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p> |
| Dizajn štúdií (z angl. Study design) | |
| Klinická účinnosť | <p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs)</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> |
| Bezpečnosť | <p>RCTs</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p> |
| Ekonomické hodnotenie | <p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p> |
| Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty | <p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p> |

⁴ EQ-5D je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol. Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén, pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov, výsledkom je päťciferný kód.

⁵ EORTC-QLQ-PR25 je dotazník kvality života pre pacientov s rakovinou prostaty vytvorený EORTC (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer; Európska organizácia pre výskum a liečbu rakoviny) obsahujúci 25 otázok v 6 doménach.

⁶ FACT-P z angl. Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate je dotazník kvality života dizajnovaný pre mužov s rakovinou prostaty.

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO⁷ a EAU⁸ a odporúčania UpToDate.
- Súhrne 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 (NICE⁹, SÚKL¹⁰).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC¹¹, IQWiG¹², CADTH¹³, HAS¹⁴, ZIN¹⁵).
- 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.

⁷ [ESMO](#) z angl. European Society for Medical Oncology

⁸ [EAU](#) z angl. European Association of Urology

⁹ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

¹⁰ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv

¹¹ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium

¹² [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

¹³ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

¹⁴ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé

¹⁵ [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.