



Národný inštitút
pre hodnotu
a technológie
v zdravotníctve

e

Hodnotenie
č. 6 /2022

Liečivo DAR (Nubeqa) na liečbu kastračne rezistentného nemetastatického karcinómu prostaty (nmCRCP)

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti: 23979

ATC skupina: L02BB06

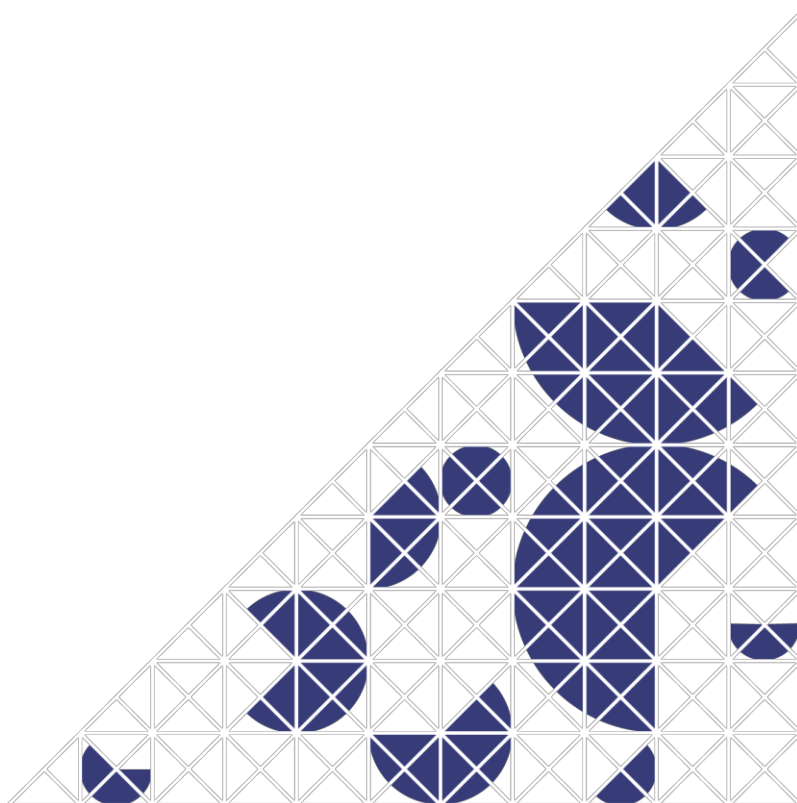
ŠÚKL kód: 4306D

Publikované dňa:

25.10.2022

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
<http://niho.sk/>

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

Hodnotenie číslo: 6 /2022

Obsah

Záver odborného hodnotenia	6
1. Predmet hodnotenia	8
1.1. Výskumné otázky	8
1.2. Inklúzne kritériá	8
2. Metóda	10
2.1. Výskumné podotázky	10
2.2. Zdroje používané pri tvorbe NIHO hodnotení	10
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	11
2.4. Oslovení odborníci a pacientské organizácie	11
3. Úvod	13
3.1. Zdravotný problém a súčasné použitie technológie	13
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie	18
4. Hodnotenie klinického prínosu – prvá línia liečby	21
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	21
4.2. Klinická účinnosť	22
4.3. Bezpečnosť	28
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	31
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	35
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	35
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	35
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	50
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	53
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	54
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet	54
6.2. Základný scenár predložený DR	54
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	56
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	58
7.1. Etická analýza	58
7.2. Organizačné aspekty	59
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	59
7.4. Právne aspekty	60
8. Zdroje	63
9. Prílohy	66
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	66
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	66
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov	68
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov	68
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	69

Tabuľky

Tabuľka 1: Population, Invervention, Comparator, Outcome (PICO) – Inklúzne kritériá.....	8
Tabuľka 2: Prehľad predložených klinických štúdií.....	22
Tabuľka 3 Porovnanie vstupných charakteristík pacientov.....	24
Tabuľka 4 Súhrn výsledkov porovnania DAR + ADT voči ADT v štúdií Aramis.....	25
Tabuľka 5 Súhrn výsledkov adjustovaného nepriameho porovnania ITC.....	26
Tabuľka 6 Súhrn výsledkov adjustovaného nepriameho porovnania a fixed effects Network meta analýzy (NMA) - OS	26
Tabuľka 7 Súhrn výsledkov adjustovaného nepriameho porovnania ITC.....	27
Tabuľka 8 Súhrn výsledkov predložených meta-analýz.....	27
Tabuľka 9 Vážené priemerné hodnoty utilít v stave mCRPC.....	28
Tabuľka 10 hodnoty utilít podľa stavov.....	28
Tabuľka 11 Naivné porovnanie nežiadúcich udalostí.....	30
Tabuľka 12 Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS.....	37
Tabuľka 13 Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli MFS pre nastavenie BMC.....	41
Tabuľka 14 Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli MFS (pre nastavenie BME).....	42
Tabuľka 15 Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli ToT.....	45
Tabuľka 16 Vážené priemerné hodnoty utilít v stave mCRPC.....	46
Tabuľka 17 Hodnoty utilít použité v základnom scenári Cost utility analysis (CUA) modelu.....	46
Tabuľka 18 Podiel jednotlivých terapií v ADT koši.....	48
Tabuľka 19 Priemerná doba liečby v nasledujúcich líniách po progresii (kumulatívne).....	48
Tabuľka 20 Podiely následnej liečby podľa liečebného ramena (výpočet).....	49
Tabuľka 21 výsledky základného scenára predloženého DR.....	50
Tabuľka 22 výsledky ekonomického modelu podľa NIHO.....	51
Tabuľka 23: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	52
Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky (zaradenie k 03/2023).....	55
Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia (zaradenie k 03/2023).....	55
Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky (zaradenie k 03/2023).....	57
Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia (zaradenie k 03/2023).....	57

Obrázky

Obrázok 1 cesta pacienta ochorením.....	17
Obrázok 2 Všetky nežiadúce účinky stupňa 3-5 sledované v analýze Wenzel a kol.	29
Obrázok 3 Porovnanie nežiadúcich udalosti liekov DAR + ADT a APA + ADT v analýze Halabi a kol.	30
Obrázok 4 Prehľad parametrizácií v ramene DAR+ADT v ukazovateli OS.....	38
Obrázok 5 Prehľad parametrizácií v ramene ADT v ukazovateli OS.....	38
Obrázok 6 Extrapolácia KM krivky prežívania bez metastatickej progresie pre darolutamid+ADT v nastavení BMC (September 2018 data cut-off).....	40
Obrázok 7 Extrapolácia KM krivky prežívania bez metastáz pre ADT terapiu v nastavení BMC(September 2018 data cut-off).....	40
Obrázok 8 Extrapolácia KM krivky prežívania bez metastáz pre ADT terapiu v nastavení BME(September 2018 data cut-off).....	41
Obrázok 9 Extrapolácia KM krivky prežívania bez metastáz pre DAR+ADT terapiu v nastavení BME(September 2018 data cut-off).....	42
Obrázok 10 Extrapolácia KM krivky prežívania bez metastáz (09/2018 data cut-off) a času na liečbe (11/2019 data cut-off) pre DAR+ADT.....	44
Obrázok 11 Extrapolácia KM krivky času na liečbe (11/2019 data cut-off) pre DAR+ADT.....	45
Obrázok 12: Kalkulácia počtu pacientov užívajúcich liek Nubeqa podľa DR.....	55

Použité skratky

ADT	Androgén-deprivačná terapia
APA	Apalutamid
BMC	Baseline metastasis censored
BME	Baseline metastasis events
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CRL	Credible interval
CT	computer tomography
CUA	Cost utility analysis
DAR	Darolutamid
DR	držiteľ registrácie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
FER	Farmakoekonomický rozbor
HR	Hazard ratio
HRQoL	Health-related quality of life
HTA	Health technology assessment
K-M	Kaplan-Meier
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparisons
MKCH	Medzinárodná klasifikácia chorôb
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva SR
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	network meta-analysis
nmCRPC	Non-metastatický kastročne rezistentný karcinóm prostaty
NMR	Nukleárna magnetická rezonancia
NOR	Národný onkologický register
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PC	Rakovina prostaty
PET	pozitronová emisná tomografia
PFS	Progression-free survival
PICO	Population, Intervention, Comparator, Outcome
PSADT	PSA Doubling Time (čas do zdvojenia hladín PSA)
PSA	Prostate-Specific Antigen
QALY	Quality-adjusted life years
RCT	Randomized controlled trial
SPC	Summary of product characteristics
SSE	Symptomatic skeletal event
VZP	Verejné zdravotné poistenie

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča vyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Nubeqa (darolutamid) v indikácii liečba pacientov s kastrochne rezistentným nemetastatickým karcinómom prostaty (nmCRCP). Navrhovaná neverejná výška úhrady [redacted] eur za balenie pravdepodobne spĺňa kritéria nákladovej efektívnosti podľa §7 ods. 2 zákona 363/2011 Z.z. Maximálna nákladovo efektívna úhrada je v tomto prípade úhrada [redacted] eur za balenie.

Výsledok hodnotenia je však spojený s veľkou neistotou. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto dohodnúť s držiteľom registrácie (DR) úhradu maximálne vo výške [redacted] eur za balenie, čo predstavuje dodatočnú [redacted] % zľavu z oficiálnej úhrady a [redacted] % oproti navrhovanej výške neverejnej úhrady.

Odôvodnenie

- Rakovina prostaty je celosvetovo druhým najčastejším zhubným nádorom u mužov. Priebeh nmCRPC je zvyčajne nesymptomatický pokiaľ nedôjde ku progresie do metastatickej fázy ochorenia. Progresia vytvára závažné komplikácie, ktoré sú hlavnou príčinou morbiditu a mortality u mužov s karcinómom prostaty. Pacienti, u ktorých sa vyskytnú metastázy pociťujú zhoršenú kvalitu života vplyvom príznakov ako bolesť kostí, krv v moči, bolesť pri močení, únava a opuch nôh a ďalších. Oddialenie progresie ochorenia do metastáz tak môže mať významný dopad na život pacientov s ochorením.

- Pridanie darolutamidu (DAR) k androgén-deprivačnej terapii (ADT) preukázalo v klinickej štúdií ARAMIS štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy voči placebo s ADT**, pričom celková tolerovateľnosť liečby bola dobrá. Pri celkovom prežívaní (OS) došlo k úmrtiu u 15% pacientov na liečbe DAR a u 19% u placebo (HR=0,69). Dáta o OS sú však veľmi nezrelé a spojené s neistotou. V hlavnom ukazovateli morbiditu - prežívanie bez metastáz (MFS) dosiahli pacienti v ramene DAR medián MFS na úrovni 40,4 mesiaca, zatiaľ čo pacienti v ramene s placebom mali medián MFS 18,4 mesiaca (HR=0,41).

Prínos DAR voči apalutamidu (APA) nebol preukázaný. V slovenskej praxi je relevantným komparátorom aj apalutamid, ktorý bol kategorizovaný od 1.7.2022. Výsledky nepriameho porovnania DAR a APA nepreukázali štatisticky významné zlepšenie pri OS (HR 0,91 CI: 0,64-1,29). Z dôvodu nesignifikantného výsledku považujeme prínos v OS za rovnaký ako pri apalutamide (HR=1). V ukazovateli MFS liečivo APA bolo štatisticky významne lepšie ako DAR (HR APA vs. DAR = 0,68; CI: 0,51-0,91).

- DAR pri navrhovanej zľavenej úhrade pravdepodobne spĺňa kritériá podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.** DAR dosahuje ICUR voči ADT na úrovni 45,0-tisíc eur / QALY, pričom prahová hodnota je 50,6-tisíc eur / QALY. Prínos DAR a APA považujeme na základe diskusie v časti 5.3 za identický. Vzhľadom na nižšie náklady ([redacted] eur) je DAR nákladovo efektívny.

Výsledok hodnotenia je však spojený s veľkou neistotou, najmä z dôvodu mierne záporného výsledku QALY voči apalutamidu ([redacted] QALY), extrapolácii veľmi nezrelých dát pri OS a nutnosti použitia BMC dát pri nastavení MFS namiesto BME dát. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať dodatočnú zľavu aspoň [redacted] % z oficiálnej úhrady, čo zodpovedá maximálnej úhrade za balenie Nubeqa najviac vo výške [redacted] eur.

- Za podmienok NIHO odporúčanej minimálnej zľavy (úhrada [redacted] eur za balenie) odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Nubeqa v tretí rok od kategorizácie vo výške [redacted]-mil. eur, pričom čistý dopad na VZP po zarátaní nahrádzanej liečby apalutamidom bude v tretí rok [redacted] eur.

Poznámka

- Kritéria 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 (vrátane dokumentácie)	31.03.2022
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	07.04.2022 (deň doplnenia dokumentov na portál kategorizácie)
Zverejnenie projektového protokolu	15.7.2022
Doplnenie žiadosti o ďalší komparátor (reštart lehoty)	17.6.2022
Vydanie odporúčania	25.10.2022
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Je liečivo darolutamid (liek NUBEQA) (DAR) v kombinácii s adrogénnou depriváčnou terapiou (ďalej iba „ADT“) 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. Spĺňa liečivo DAR (liek NUBEQA) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva DAR (liek NUBEQA)?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v Tabuľka 1.

Tabuľka 1: Population, Intervention, Comparator, Outcome (PICO) – Inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí muži s nemetastatickým kastročne-rezistentným karcinómom prostaty (z angl. nmCRPC), u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia. • Medzinárodná klasifikácia chorôb (MKCH)–10: C61. MeSH: Prostatic Neoplasms <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí muži s nmCRPC, u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 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>Darolutamid je inhibítorom androgénneho receptora (AR; antiandrogén). DAR kompetitívne inhibuje väzbu androgénu, nukleárnu translokáciu AR a transkripciu sprostredkovanú AR, čím znižuje proliferáciu nádorových buniek prostaty. Rozvoj KRKP je totiž asociovaný s činnosťou AR signálnej dráhy, preto sa očakáva, že liečba AR inhibítorom oneskorí rozvoj metastáz.</p> <p>Na Slovensku držiteľ registrácie (DR) požaduje kategorizáciu 300 mg balenia NUBEQA. Balenie obsahuje filmom obalené tablety na perorálne použitie. DAR sa podáva v dávke 600 mg (dve 300 mg tablety) perorálne 2x denne počas celého trvania liečby.</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>ADT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Degarelix (podľa DR zastúpenie 30% medzi ADT terapiami na Slovensku): prvý mesiac 240 mg podaných ako dve samostatné (120 mg) subkutánne injekcie

	<p>bezprostredne po sebe (štartovacia dávka), potom každý ďalší mesiac 80 mg jednorazová subkutánna injekcia (udržiavacia dávka);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leuprorelín (podľa DR zastúpenie 30% medzi ADT terapiami na Slovensku): 45 mg jednorazová subkutánna injekcia každých 6 mesiacov; • Goserelelín (podľa DR zastúpenie 10% medzi ADT terapiami na Slovensku): 3,6 mg jednorazová subkutánna injekcia do prednej brušnej steny každých 28 dní; • Triptorelín (podľa DR zastúpenie 30% medzi ADT terapiami na Slovensku): 3,75 mg jednorazová intramuskulárna injekcia každé 4 týždne. <p>Apalutamid</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apalutamid (APA) je druhá generácia antiandrogénov. Liek Erleada s liečivom APA bol zaradený do Zoznamu kategorizovaných liekov od 1.7.2022: „na liečbu nemetastatického karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu (nmCRPC, non-metastatic castration resistant prostate cancer) v kombinácii ADT u dospelých mužov, u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia, s PSADT ≤ 10 mesiacov. Liečba je hradená do času, kedy dôjde k rádiografickej progresii ochorenia alebo do rozvoja neprijateľnej toxicity.“ Odporúčaná dávka je 240 mg (štyri 60 mg tablety) ako jednorazová perorálna denná dávka. Považujeme ho preto relevantný komparátor v klinickej praxi.
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) MFS (z angl. metastasis-free survival; prežívanie bez metastáz) Kvalita života meraná pomocou EORTC QLQ-C304 a EORTC QLQ-PR255 .
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	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, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné podotázky z časti 1.1. boli zodpovedané pomocou otázok z European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje používané pri tvorbe NIHO hodnotení

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované National Comprehensive Cancer Network, European Association of Urology, European society for medical oncology a odporúčania UpToDate.
- Súhrnne charakteristiky liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov; PubMed, The New England Journal of Medicine).
- Hodnotenia zahraničných Health technology assessment (HTA) inštitúcií (NICE^a, SÚKL^b, CADTH^c)
- 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, SÚKL, CADTH).
- 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; SPC a ďalšie zdroje.

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

^a National Institute for Health and Care Excellence

^b Státní ústav pro kontrolu léčiv

^c Canada's Drug and Health Technology Agency

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 1.8.2022 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 1.8.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia 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 jedným hodnotiteľom (AB) a kontrolované druhým (MP).

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

2.4. Oslovení odborníci a patientské organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webovom sídle niho.sk dňa 15.7.2022.

V rámci zapojenia odborníkov boli 15.7.2022 oslovení hlavní odborníci v oblasti urológie a onkológie Ministerstva zdravotníctva SR (MZ SR). Vstup do hodnotenia poskytol jeden klinický onkológ. Celé znenie vstupu je uvedené v časti Prílohy.

Patientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 15.7.2022. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 2 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine). Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia.

Vysvetlenie ku 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. Farmafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené 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 hradeným 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 vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme 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. Úvod

3.1. Zdravotný problém a súčasné použitie technológie

Zdravotný problém a súčasné použitie technológie (CUR)	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0004	Aký je prirodzený priebeh ochorenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre 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?

3.1.1. Predmetná hodnotená indikácia a cieľová populácia

Predmetné ochorenie (A0002)^[4]

Rakovina prostaty (PC) 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. nmCRPC predstavuje jedno z niekoľkých klinických štádií, ktoré predchádzajú vzniku metastatického ochorenia pri karcinóme prostaty.

Z hľadiska rozsahu sa všeobecne rozoznáva viacero vývojových štádií nádoru: lokalizovaný nádor (nádor lokalizovaný na prostatu), lokálne pokročilý nádor (nádor presahujúci hranice orgánu), metastatický nádor (diseminovaný do lymfatických uzlín, kostí, vnútorných orgánov - napr. pečene, pľúc, mozgu).

V prvom štádiu ochorenia sa na liečbu využíva prostatektómia alebo radiačná terapia. Po relapse ochorenia pri lokálnej liečbe je druhou fázou liečby androgén deprivácia (ADT). Keďže mužské hormóny (androgény), ako je testosterón stimulujú rast rakovinových buniek v prostatickej žľaze, cieľom ADT je znížiť hladinu androgénov < 50 ng/dl a blokovat ich účinok na bunky a tkanivá.

Kastračne rezistentný karcinóm prostaty (CRPC) progreduje aj napriek prítomnosti kastračnej hladiny androgénov dosiahnutej s ADT liečbou. CRPC je možné ďalej klasifikovať na nemetastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty (nmCRPC) alebo metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty (mCRPC). Priebeh nmCRPC býva prevažne asymptomatický a to až do progresie do mCRPC. mCRPC je posledným štádiom karcinómu prostaty, s mediánom prežívania 3 roky.^[26]

Cieľová populácia (A0007, A0023)^[4]

V zmysle požadovanej indikácie v žiadosti o kategorizáciu DR sú cieľovou populáciou v tomto hodnotení pacienti s ochorením nmCRPC v kombinácii s ADT u dospelých mužov, u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia, s PSADT \leq 10 mesiacov.

Údaje z Národného onkologického registra (NOR) publikované na stránke Národného centra zdravotníckych informácií udávajú celoslovenskú incidenciu zhubného nádoru prostaty (celá skupina C61 podľa MKCH-10) iba do roku 2012, pričom incidencia v dg. C61 na Slovensku k 31.12.2012 (za rok 2012) bola 1966 pacientov.^[24]

Z prehľadu literatúry z roku 2021 vyplýva, že podiel nmCRPC tvorí celkovo od 1.1% do 12.3% zo všetkých zhubných nádorov prostaty.^[41] Podľa DR (vychádzajúc zo štúdie kolektívu autorov Liede A. spol.) nmCRPC tvorí v EÚ približne 7,0% z celkového počtu zhubných nádorov prostaty. V prípade incidenciu, DR predpokladá 7,4%.

Podľa DR, ktorý sa odvoláva na vyjadrenia odborníkov z klinickej praxe v SR je viac ako polovica (50 – 64%) pacientov s nmCRPC vysoko rizikových z pohľadu rozvoja metastatického ochorenia.

Podľa odhadov incidencie NOR je avšak trend rastu nádorových ochorení stúpajúci a incidencia v roku 2022 sa v celej skupine dg. C61 odhaduje na 2 884 prípadov karcinómu prostaty, čo po prerátaní predstavuje 213 pacientov s nmCRPC ($0,074 \cdot 2884$). Ak je viac ako polovica (50 – 64%) pacientov s nmCRPC vysoko rizikových z pohľadu rozvoja metastatického ochorenia, potom sa odhadovaný počet vysoko rizikových pacientov s nmCRPC na Slovensku pohybuje do 136 novodiagnostikovaných pacientov s nmCRPC v roku 2022.

Okrem DARu získali európsku registráciu v tej istej indikácii aj ďalšie dva cieľené inhibítory androgénových receptorov (ARTA) - APA a enzalutamid, pričom APA je už kategorizovaný aj na Slovensku. DR predpokladá rovnomerné zastúpenie liekov v liečbe nmCRPC, pričom ak by aj všetci vysokorizikoví pacienti s nmCRPC boli indikovaní na akúkoľvek z troch nových liečob 2. generácie inhibítory androgénových receptorov, minimálne tretina (33,3%) z nich je potenciálne vhodná na liečbu liekom NUBEQA.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Odhadovaná populácia je odhadovaná na základe extrapolovaných dát, čo spôsobuje určitú mieru neistoty. Interval výskytu v klinických štúdiách z prehľadu literatúry predpokladal výskyt od 1.1% do 12.3% nmCRPC zo všetkých PC. Hodnota 7 - 7,4 % s ktorou DR pracuje vo farmakoekonomickom rozbere (FER) sa síce v intervale nachádza, avšak vzhľadom na šírku intervalu vyvoláva neistotu o správnosti odhadu. Údaje o rizikosti pacientov sú podľa DR uvedené iba na základe vyjadrenia odborníkov, bez bližšej špecifikácie kto sú títo odborníci, prípadne odkiaľ títo odborníci čerpali. Vzhľadom na skutočnosť, že hodnota 50% rizikových pacientov s nmCRPC sa nachádza aj v iných publikáciách považujeme tento odhad za akceptovateľný.^[17]

Ďalšie podrobnosti k NIHO preferenciám ohľadom cieľovej populácie uvádzame v časti 6 – Hodnotenie dopadu na rozpočet.

3.1.2. Charakteristika ochorenia

Rizikové faktory ochorenia (A0003)^[29]

Výskyt rakoviny prostaty stúpa s vekom a postihuje väčšinou starších dospelých, riziko stúpa okolo 50. roku, pričom najvyššie miery výskytu sú pozorované u ľudí vo veku 70 až 80 rokov. Ďalšími rizikovými faktormi sú rasa, geografická lokalizácia pacienta a dedičnosť.

Rizikové faktory ako strava (najmä nadmerná konzumácia mliečnych výrobkov či sodíka), obezita, vystavenie niektorým chemickým substanciam, prostatitída, sexuálne prenosné infekcie, či vaskektómia neboli potvrdené pri všetkých štúdiách. Ich vplyv na ochorenie ostáva nejasný.^[29]

Prirodzený priebeh ochorenia (A0004)^[40]

Pri prvej diagnostike ochorenia rakoviny prostaty má približne 20% pacientov detekované metastázy, zvyšných 80% pacientov je diagnostikovaných bez metastáz. V prípade nemetastatického ochorenia je ochorenie takmer asymptomatické. Počiatočná CP zvyčajne nespôsobuje žiadne príznaky, až kým kým nádor nenarastie do veľkosti, ktorá začne tlačiť na močovú trubicu. Potom sa u pacientov môžu vyskytnúť nasledovné príznaky:

- potreba močiť častejšie, často v noci
- neschopnosť vymočiť sa
- zdĺhavé močenie
- slabý prietok moču
- prítomnosť pocitu, že sa močový mechúr úplne nevyprázdnil
- krv v moči alebo krv v sperme

Klinické štádium nmCRPC následne po čase prechádza do fázy mCRPC. mCRPC je posledným štádiom ochorenia.

V metastatickej fáze sa môže v závislosti od miesta rozšírenia metastáz prejavíť:

- tupá alebo bodavá bolesť kostí
- kosti náchylné na zlomeniny
- strata apetítu
- bolesť v semenníkoch
- strata hmotnosti
- v prípade rozšírenia nádoru môže nádor spôsobovať kompresiu na miechu a spôsobiť bolesť chrbta
- nepohodlie alebo bolesť na pravej strane brucha (brucho)
- ascites
- zožltnutie kože a očných bielkov (žltáčka)
- svrbenie pokožky
- kašeľ, ktorý neustupuje (často horší v noci)
- dýchavičnosť
- vykašliavanie krvi
- pleurálny výpotok
- močiť častejšie
- potreba močiť častejšie, často v noci
- neschopnosť vymočiť sa
- zdĺhavé močenie
- slabý prietok moču
- prítomnosť pocitu, že sa močový mechúr úplne nevyprázdnil
- krv v moči alebo krv v sperme
- zápcha
- bolesť v bruchu
- krv vo výkale^[40]

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200) ^[43] ^[40]

Rakovina prostaty je celosvetovo druhým najčastejším zhubným nádorom (po rakovine pľúc) u mužov. Odhaduje sa, že celosvetovo v roku 2018 pribudlo 1 276 106 nových prípadov a zároveň ochorenie spôsobilo 358 989 úmrtí (3,8 % všetkých úmrtí spôsobených rakovinou u mužov). ^[14]

Pacienti s nmCRPC sú popisovaní ako vo všeobecnosti asymptomatickí. Príznaky, ktoré sa môžu objaviť počas šírenia nádoru vznikajú častokrát v dôsledku utlačenia uretry (močovej rúry), ako napríklad časté močenie, sťažené močenie alebo naliehavé nutkanie na močenie či problém s erekciou.

Pacienti s nmCRPC dostávajú nepretržitú ADT a súvisiaca hormonálna deplécia môže vyvolať alebo zhoršiť nepriaznivé účinky na kognitívne funkcie, kardiovaskulárne zdravie, sexuálne zdravie, citlivosť na inzulín a zdravie kostí.

Nesympomatický priebeh nmCRPC pretrváva až do progresie, do metastatickej fázy ochorenia. Progresia k metastatickému ochoreniu kostí, lymfatických uzlín, pečene alebo pľúc a súvisiace komplikácie sú hlavnou príčinou morbiditu a mortality u mužov s karcinómom prostaty. Pacienti, u ktorých sa vyskytnú metastázy následne pociťujú signifikantne zníženú kvalitu života, vplyvom príznakov ako bolesť kostí, krv v moči, bolesť pri močení, únava a opuch nôh^[40]. nmCRPC je aktuálne nevyliciteľné ochorenie. Medián celkového prežívania od diagnostiky nmCRPC je cca 40 mesiacov ^[10].

3.1.3. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) ^[43]

Poistenci na Slovensku majú od 50 resp. 40 (podľa poisťovne pacienta, VŠZP a Union hradí prehliadku od 40. roku života^[27], a Dôvera od 50., resp. nad 40, u pacientov, ktorých sa v rodine (otec, syn alebo súrodenec) vyskytol prípad karcinómu prostaty^[28]) roku života nárok na preventívne vyšetrenie u urológa hrazené z verejného zdravotného poistenia. Súčasťou vyšetrenia je aj odber PSA, či palpačné vyšetrenie s cieľom diagnostiky karcinómu prostaty. Prostate specific antigen (PSA) má avšak pomerne nízku špecifickosť a pozitívna prediktívna hodnota (PPV) testu (pri hranici 3 ng/ml) je okolo 25 %. Vzhľadom na obmedzenú špecifickosť testu PSA, v prípade pozitívneho nálezu testu PSA, lekár indikuje biopsiu, ktorá definitívne potvrdí ochorenie. Pri biopsii sa odoberú vzorky z prostatickej žľazy, z ktorých sa následne zisťuje prítomnosť rakovinových buniek. Preventívne urologické vyšetrenie podľa Všeobecnej zdravotnej poisťovne v priemere absolvujú 4% poistencov – je preto pravdepodobné, že mnoho pacientov sa o diagnóze dozvie až po prvotných príznakoch ochorenia,^[5]

Po potvrdení nálezu sa určí rozsah ochorenia (štádium). Stanovenie rozsahu zahŕňa opis veľkosti, pozície a rozšírenie nádoru z miesta jeho vzniku. Na ich stanovenie sú použité vyšetrenia, ako nukleárna magnetická rezonancia(NMR), vyšetrenie pozitronovou emisnou tomografiou (PET), počítačovou tomografiou (CT), a/alebo kostným skenom. Pokiaľ sa karcinóm zachytí v skoršom štádiu, je možné pacientom aplikovať lokálnu liečbu s cieľom zabrániť progresii ochorenia.

Pre mužov, u ktorých je podozrenie na progresiu ochorenia aj počas liečby androgén depriváčnou terapiou (ADT) je následne indikované vykonať zobrazovacie vyšetrenie na určenie miest a rozsahu šírenia ochorenia.

Najrozšírenejšou definíciou nmCRPC, ktorá je odvodená z odporúčaní The Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 pre rakovinu prostaty, je 25 % nárast oproti najnižšej hodnote PSA (berúc do úvahy počiatočnú hodnotu ≥ 1 ng/ml) u mužov s kastrovanými hladinami sérového testosterónu, s minimálnym vzostupom 2 ng/ml, čo musí byť potvrdené druhou hodnotou získanou o 1–3 týždne neskôr bez dôkazu výskytu metastáz.^[16]

Pre stanovenie prítomnosti metastáz najčastejšie používané diagnostické zobrazovacie metódy zahŕňajú podľa odporúčaní Clinical Practice Guidelines for Prostate Cancer od National Comprehensive Cancer Network (NCCN) technécium-99m difosfonátovú scintigrafiu (sken kostí) na vyhodnotenie kostných metastáz, ako aj CT hrudníka, brucha a panvy alebo MRI, ak je CT kontraindikované.

Okrem bežnej diagnostiky sa využíva aj integrovaná PET/CT alebo PET/MRI s použitím rádioindikátorov špecifických pre prostatu. Podľa odporúčaní NCCN možno takéto vyšetrenie indikovať najmä v prípade, ak by sa na základe zistení zvažovala zmena v starostlivosti a ak existuje podozrenie na subklinické metastázy napriek negatívnemu nálezu konvenčným zobrazovaním (skenovanie kostí a CT hrudníka, brucha a panvy).

Klinická prax na SR

Podľa odborníka A ktorého oslovilo NIHO je klinická prax na SR v súlade s medzinárodnými odporúčaniami. Na diagnostiku ochorenia sa používajú vyšetrenia PSA, histológia a zobrazovacie vyšetrenia.

Cesta pacienta predmetným ochorením (A0025)

U pacientov, ktorým sa metastázy neobjavili je indikovaná „lokálna liečba“. Lokálna liečba zahŕňa prostatektómiu alebo radiačnú terapiu.^[29] Pri najčastejšie vykonávanej radikálnej prostatektómii chirurg odstráni celú prostatu plus časť tkaniva okolo nej, vrátane semenných vačkov.^[39] Radiačná terapia využíva vysokoenergetické lúče alebo častice na usmrtenie rakovinových buniek. Radiačná terapia sa rovnako ako prostatektómia indikuje ako prvá v prvých štádiách ochorenia.^[30]

V prípade, ak prostatektómia, prípadne liečba radiačnou terapiou nie je aplikovateľná alebo je neúčinná a dôjde k relapsu, predstavuje štandardnú starostlivosť androgén-depriváčna terapia (ADT) prostredníctvom chemickej alebo chirurgickej kastrácie s agonistami alebo antagonistami hormónu uvoľňujúceho gonadotropín alebo orchiektómiou.

ADT u pacientov s pokročilým karcinómom prostaty vedie k regresii spojenej s poklesom PSA a zmierneniu klinických ťažkostí. Pri väčšine pacientov dôjde po čase aj napriek ADT opätovne k progresii ochorenia, ktoré sa prejaví zvýšením hladín PSA.

V prípade, ak po lokálnej liečbe dôjde k trom po sebe nasledujúcich vzostupoch sérovej hladiny PSA s odstupom minimálne jedného týždňa a vyúsťujúce do dvoch zvýšení hodnôt PSA o 50 % nad nadir (teda najnižšia hodnota PSA dosiahnutá predchádzajúcou liečbou karcinómu prostaty), pričom PSA je súčasne ≥ 2 ng/ml, ochorenie sa popisuje ako CRPC.^[12] U pacientov s CRPC, u ktorých sú metastázy detegované konvenčným zobrazovaním je ochorenie označované ako mCRPC, zatiaľ čo CRPC bez dôkazov metastáz je označovaný ako nmCRPC.^[43]

Podľa DR sú pacienti s nmCRPC na SR v súčasnej dobe pri prebiehajúcej ADT terapii často iba sledovaní až do rádiografickej progresie ochorenia.

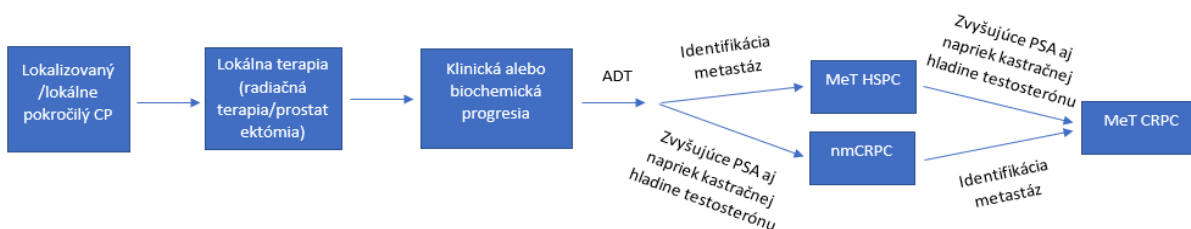
Efektívny manažment nmCRPC by sa mal podľa odporúčaní zamerať na oddialenie metastatickej progresie a následné začatie antineoplastickej liečby s cieľom predĺženia prežívania a udržania kvality života. V ideálnom prípade by sa liečba mala začať čo najskôr po vzniku nmCRPC u pacientov s najvyšším rizikom progresie, t. j. u pacientov s hladinou PSA >2 ng/ml a PSADT ≤ 10 mesiacov.^[15] Medzi pacientmi s nmCRPC sa asi u jednej tretiny vyvinú kostné metastázy do 2 rokov.^[43]

V súčasnosti podľa medzinárodných odporúčaní existujú dve generácie antiandrogénov, ktorých cieľom je oddialiť nástup metastáz u nmCRPC. Pôsobia tak, že blokujú proteíny nazývané „androgénne receptory“, a tým inhibujú produkciu androgénov, ktoré potrebujú rakovinové bunky pre svoje prežitie a rast. Okrem toho výrazne znižujú hladiny PSA.^[21] V prvej generácii antiandrogénov ide o lieky flutamid, bicalutamid, and nilutamid.

V druhej generácii získali európsku registráciu v indikácii na liečbu rizikového nmCRPC tri ciele inhibítory androgénových receptorov - DAR, APA a enzalutamid. V súčasnosti je v posudzovanej indikácii kategorizovaný iba APA, pričom enzalutamid je zatiaľ kategorizovaný pre liečbu mCRPC.^[26]

Klinické štádium nmCRPC následne po čase prechádza do fázy mCRPC. mCRPC je posledným štádiom ochorenia. Medzi pacientmi s nmCRPC sa asi u jednej tretiny vyvinú kostné metastázy do 2 rokov.

Obrázok 1 cesta pacienta ochorením



Zdroj: vlastné spracovanie

Klinická prax na SR

Podľa odborníka A ktorého oslovilo NIHO na Slovensku nie sú kategorizované lieky na liečbu nmCRPC – a sú hradené iba na výnimku. Ocenil by lepší prístup k liekom pre túto skupinu pacientov (pozn: počas práce na hodnotení bol v indikácii registrovaný Apalutamid).

3.2. Opis a technické vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
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?
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?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje držiteľ registrácie pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie a komparátorov

Predmetná technológia a komparátory (B0001)^[32]

DAR je inhibítorom androgénneho receptora (AR) s flexibilnou polárne substituovanou pyrazolovou štruktúrou, ktorá sa s vysokou afinitou priamo viaže na oblasť receptora viažucu ligand. DAR kompetitívne inhibuje väzbu androgénu, nukleárnu translokáciu AR a transkripciu sprostredkovanú AR. Hlavný metabolit, keto-DAR, vykazuje in vitro aktivitu podobnú ako DAR. Liečba DARom má znižovať proliferáciu nádorových buniek prostaty, čo má viesť k silnej protinádorovej aktivite. Odporúčaná dávka je 600 mg DARu (dve tablety po 300 mg) užívaná dvakrát denne, čo zodpovedá celkovej dennej dávke 1 200 mg. Počas liečby pacientov, ktorí nie sú chirurgicky kastrovani, sa má pokračovať v ADT. Podľa požadovaného indikačného obmedzenia má byť liečba hradená do času, kedy dôjde k rádiografickej progresii ochorenia alebo do rozvoja neprijateľnej toxicity.

Ak sa u pacienta vyskytne toxicita ≥ 3 . stupňa, alebo netolerovateľná nežiaduca reakcia sa má užívanie lieku prerušiť alebo znížiť na 300 mg dvakrát denne, pokiaľ sa príznaky nezlepšia. Liečba môže potom pokračovať v dávke 600 mg dvakrát denne.

Komparátory (B0001)

APA - druhá generácia antiandrogénov - liek Erleada s liečivom APA zaradený do Zoznamu kategorizovaných liekov od 1.7.2022: „na liečbu nemetastatického karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu (nmCRPC, non-metastatic castration resistant prostate cancer) v kombinácii ADT u dospelých mužov, u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia, s PSADT ≤ 10 mesiacov. Liečba je hradená do času, kedy dôjde k rádiografickej progresii ochorenia alebo do rozvoja neprijateľnej toxicity.“ Odporúčaná dávka je 240 mg (štyri 60 mg tablety) ako jednorazová perorálna denná dávka.^[34]

ADT je reprezentovaná jedným z liekov s účinnými látkami degarelix, leuprorelín, goserelín alebo triptorelín. Lieky fungujú ako chemická kastrácia – ich cieľom je znižovať hladiny androgénov v tele. Užívajú sa počas celej PC. Dávkovanie ADT:

- **Degarelix** - štartovacia dávka pozostáva z dvoch injekcií bezprostredne po sebe, každá s obsahom 120 mg. Následne sa prejde na udržiavaciu dávku, ktorá je podávaná v mesačných intervaloch injekčne, s obsahom 80 mg. Degarelix sa podáva subkutánne, ako podkožná injekcia do oblasti brucha.^[35]

- **Leuprorelín** - odporúčaná dávka podľa SPC je 5 mg leuprorelínu podaných injekčne v jednej dávke raz za 3 mesiace. Leuprorelín majú pripravovať a podávať len zdravotnícki pracovníci, ktorí sú oboznámení s postupmi aplikácie. Implantát sa vpichne subkutánne do prednej brušnej steny.^[36]
- **Goserelín** - Goserelín sa podáva subkutánne ako jedna podkožná injekcia (10,8 mg) do prednej brušnej steny každých 12 týždňov.^[33]
- **Triptorelín** - Triptorelín je podávaný každých 6 mesiacov ako jedna intramuskulárna injekcia (22,5 mg).^[37]

3.2.2. Administrácia technológie - personál a priestory (B0004, B0008)

DAR: Liek je vo forme tablety podávaný perorálne, spravidla doma, preto neočakávame zvýšenú záťaž na personál či špecifickú požiadavku na priestory, oproti liečbe výhradne ADT.^[25]

APA - patrí do tzv. druhej generácie antiandrogénov, rovnako ako DAR. Liečba APAom sa má začať a vykonávať pod dohľadom špecializovaného lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny prostaty. Liek podobne ako DAR nevyžaduje špecifické nároky na personál a priestory, odlišné od sledovania, ktoré by pacient podstúpil pri užívaní ADT (nakoľko liečba APA je v indikačnom obmedzení podmienená kontinuálnym užívaním ADT).

ADT (Degarelix, Leuprorelín, Goserelín, Triptorelín) Lieky ADT sa užívajú dlhodobo, počas celého obdobia liečby PC.^[2] Sú podávané injekčne, buď subkutánne (Leuprorelín, Goserelín, Degarelix, Triptorelín) alebo pri niektorých liekoch intramuskulárne (Triptorelín). Po zaučení sa liek Triptorelín (podávaný subkutánnou formou) môže aplikovať pacientom doma^[37] alebo v prípade Goserelínu^[33], Leuprorelínu^[36] a Degarelixu^[35] lekárom alebo sestrou.

3.2.3. Registrácia technológie (A0020)

DAR bol registrovaný v EMA (EMA/H/C/004790) dňa 27/03/2020. V súčasnosti je NUBEQA indikovaná na liečbu dospelých mužov s nemetastatickým karcinómom prostaty rezistentným na kastráciu (nmCRPC, non-metastatic castration resistant prostate cancer), u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia.^[7]

3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001)

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu nemetastatického karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu (nmCRPC, non-metastatic castration resistant prostate cancer) v kombinácii s androgénnou deprivačnou liečbou (ADT, androgen deprivation therapy) u dospelých mužov, u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia, s 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. Navrhuje sa preskripčné obmedzenie: ONK, URK“.^[4]

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci hodnotenej žiadosti DR v základnom scenári navrhuje úhradu za liek Nubequa (DAR) 112 x 300 mg vo výške 3 219,99 €. Navrhovaná výška úhrady podľa DR vychádza z európskej referenčnej ceny a predpokladá nulový doplatok pacienta. DR vo FER predložil aj návrh verejnej zľavenej výšky úhrady za liek, v ktorom navrhuje úhradu ■■■■ € za balenie.^[4]

V ostatných krajinách:

- V Anglicku je Nubequa hradená za podmienok verejnej výšky zľavy.^[19] V Českej republike bol liek kategorizovaný na liečbu nmCRPC s vysokým rizikom rozvoja metastáz, s dobou zdvojenia hladiny PSA menej ako 10 mesiacov a stavom výkonnosti Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1, kontinuálne liečených ADT.^[25]

Predpokladaný prínos technológie (B0002)

Predpokladaný prínos podľa DR: Liečivo DAR má predĺžiť prežívanie pacientov bez výskytu metastáz (MFS - Metastasis-Free Survival) a oddialiť prechod z klinického štádia nmCRPC do mCRPC, nakoľko rozvoj metastáz u nemetastatického karcinómu prostaty zvyšuje morbiditu a úmrtnosť, významne znižuje kvalitu života (QoL).^[4]

4. Hodnotenie klinického prínosu – prvá línia liečby

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
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 so 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 pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Pridanie darolutamidu k ADT preukázalo v klinickej štúdií štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy voči placebo s ADT, pričom celková tolerovateľnosť liečby bola dobrá. Pri OS došlo k úmrtiu u 15% pacientov na liečbe DAR a u 19% u placebo (HR=0,69). Dáta o OS sú však veľmi nezrelé a spojené s neistotou. V ukazovateli MFS dosiahli pacienti v ramene DAR medián MFS na úrovni 40,4 mesiaca, zatiaľ čo pacienti v ramene s placebom mali medián MFS 18,4 mesiaca (HR=0,41).

Prínos DAR voči APA nebol preukázaný. V slovenskej praxi je relevantným komparátorom aj apalutamid, ktorý bol kategorizovaný od 1.7.2022. Výsledky nepriameho porovnania DAR a APA nepreukázali štatisticky významné zlepšenie pri OS (HR 0,91 CI: 0,64-1,29), hoci došlo k numerickému zlepšeniu, interval spoľahlivosti je široký. Z dôvodu nesignifikantného výsledku považujeme prínos v OS za rovnaký ako pri apalutamide (HR=1). V ukazovateli MFS liečivo APA bolo štatisticky významne lepšie ako DAR (HR pri BME prístupe APA vs. DAR = 0,68; CI: 0,51-0,91). Výsledky nepriamych porovnaní DARu a APAu predložené DR sú však spojené so značným stupňom neistoty. Porovnania v kvalite života neboli k dispozícii.

Bezpečnostný profil DAR voči APA je celkovo priaznivý – v štúdií Aramis sa nevyskytli žiadne iné toxicity, ako v štúdií s APA (Spartan). Podľa dostupných meta-analýz sa pri DARE vyskytuje menej nežiadúcich udalostí ako pri APA. Neistotu v hodnotení bezpečnosti však spôsobuje fakt, že napriek dlhšiemu sledovaniu nežiadúcich účinkov v štúdií Aramis, sa aj v ramene s placebom vyskytlo menej nežiadúcich účinkov.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Pri hodnotení klinickej účinnosti boli do úvahy brané tieto ukazovatele:

Mortalita

- OS je definované ako čas od randomizácie do úmrtia z akejkoľvek príčiny.

Morbidity

- MFS je definované ako čas od randomizácie do preukázania metastáz alebo smrti – podľa toho, čo nastane skôr.

Kvalita života

- Kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. health-related quality of life, HRQoL) podľa patientskeho dotazníka EORTC-QLQ-C30 je definovaná ako vnímaná kvalita života pacienta, zahŕňa multidimenzionálne meranie fyzického a duševného zdravia podľa patientskeho dotazníka. Dotazník je určený pre onkologických pacientov a meria kvalitu ich života v oblastiach funkčného stavu, symptómov ochorenia a celkovej kvality života.

4.2.2. Zhrnutné klinické štúdie

Do hodnotenia boli zahrnuté dve RCTs, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Štúdie uvádzame v tabuľke nižšie:

Tabuľka 2: Prehľad predložených klinických štúdií

NCT	Názov štúdie	Intervencia	Komparátor	Status	Počet pacientov	Dátum ukončenia
NCT02200614	ARAMIS	DAR + ADT	Placebo + ADT	ukončená	1509 (955 : 554)	15/11/2019
NCT01946204	SPARTAN	APA + ADT	Placebo + ADT	ukončená	1207 (806 : 401)	19/05/2017

Zdroj:^[4]

Popis klinických štúdií

Charakteristika štúdií Aramis a Spartan^{[20][3]}

- Aramis aj Spartan sú otvorené multicentrické randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie fázy 3, ktoré porovnávali DAR + ADT (n=955) s ADT + placebom (n=554), resp. apalatumid (n= 806) + ADT s placebom + ADT (n=401)
- V štúdií Aramis a aj Spartan bola randomizácia stratifikovaná podľa času do zdvojnásobenia hodnoty prostatického špecifického antigénu (PSADT \leq 6 mesiacov alebo $>$ 6 mesiacov).
- V štúdií Aramis aj Spartan liečba DARom/APAom pokračovala až do rádiograficky potvrdenej progresie ochorenia posudzovanej zaslepeným centrálnym hodnotením pomocou konvenčných zobrazovacích metód (CT, kostný sken, MRI) alebo neprijateľnej toxicity či odstúpenia zo štúdie.
- V štúdií Aramis pacientom, ktorí boli pôvodne randomizovaní do ramena s placebom bol po prvom cut-offe dát -(September 2018) umožnený prechod (tzv. cross-over) na DAR.
- V štúdií Spartan bol rovnako pacientom na placebe po „odslepení“ povolené pokračovať do open-label štúdie s APAom.

Kritéria zaradenie do štúdie

- Do štúdie mohli byť zaradení pacienti s nemetastickým (posúdené konvenčnými zobrazovacími metódami – CT, kostným skenom, MRI), kastrochne rezistentným karcinómom prostaty s časom do zdvojnásobenia hodnoty prostatického špecifického antigénu (prostate-specific antigen doubling time, PSADT) \leq 10 mesiacov.
- V štúdií Aramis a aj Spartan všetci účastníci štúdie podstúpili orchiektómiu alebo ADT.

- V štúdií Aramis a aj Spartan pri vstupe do štúdie mali pacienti skóre výkonnostného stavu podľa kritérií ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) v hodnote 0 alebo 1.

Hlavné ukazovatele štúdie

- Primárnym ukazovateľom oboch štúdií Aramis a Spartan bol MFS, spoločným sekundárnym ukazovateľom bolo OS, čas do zahájenia prvej cytotoxickej chemoterapie, a PFS.
- Štúdia Aramis sledovala aj čas do progresie bolesti (definované podľa guidelinov PCWG2), čas do prvého invazívneho zákroku kvôli progresii karcinómu prostaty (definované ako invazívny zákrok kvôli zmierneniu symptómov, alebo nálezov zapríčinených progresiou karcinómu prostaty), čas do symptomatickej kostnej udalosti (SSE) a čas do zahájenia následnej antineoplastickej liečby, ako aj tolerabilitu DARu.
- Štúdia Spartan sledovala aj čas do rozvoja klinicky významných symptómov v dôsledku lokoregionálnej progresie nádoru vyžadujúcich chirurgickú intervenciu alebo radiačnú terapiu, čas do objavenia metastáz a čas do symptomatickej progresie, ako aj tolerabilitu APAu.

Opis populácie

- V štúdií Aramis bol v ramene s DARom medián veku pacientov 73,9 rokov a v štúdií Spartan bol v ramene s APA priemer veku pacientov 73,7 rokov.
- Vyšší počet pacientov v štúdií ARAMIS mal ECOG status 1 (305; 31,9% vs 183; 22,7%) a menší počet pacientov dostávalo lieky na prevenciu ochorení kostí počas baseline oproti populácií v Spartane (31; 3,2% vs 82; 10,2%).

Kritéria vylúčenia zo štúdie Aramis s potenciálom ovplyvňovať výsledok štúdie:

- Akútna toxicita predchádzajúcej liečby a procedúr, ktorá sa pred randomizáciou nezmenšila na stupeň ≤ 1 alebo východiskovú hodnotu.
- Použitie estrogénov alebo inhibítorov 5- α -reduktázy alebo AR inhibítorov.
- Predchádzajúca chemoterapia alebo imunoterapia rakoviny prostaty.
- Použitie systémových kortikosteroidov.
- Radiačná terapia do 12 týždňov pred randomizáciou.
- Závažné alebo nekontrolované súbežné ochorenie, infekcia alebo komorbidity.
- A iné exkluzné kritéria.

Čas analýzy dát

Štúdia Aramis

- MFS hodnotené pri mediáne času sledovania 17,9 mesiacov.
- OS pri mediáne dĺžky sledovania 29 mesiacov (finálna analýza november 2019).

Štúdia Spartan

- Hodnotenie MFS, TTM a PFS, analýza času do symptomatickej progresie, analýza OS a času do začatia cytotoxickej chemoterapie bola vykonaná po 43 mesiacoch od randomizácie.

Porovnanie Darolutamidu voči ADT zo štúdie Aramis

V prípade ADT terapie bola uskutočnená head-to-head klinická štúdia ARAMIS porovnávajúca liek Nubeqa+ADT a placebo+ADT. Pri hodnotení účinnosti a bezpečnosti liekov bude NIHO vychádzať zo spomínanej štúdie Aramis.

Nepriame porovnanie poskytnuté držiteľom registrácie – Apalutamid (DR)

Za druhý komparátor lieku Nubeqa považujeme liek Erleada (APA; zaradenie do ZKL k 1.7.2022 – Rozhodnutie MZ SR č. S15078-2022-OKCHL-22757).

DR tvrdí, že priame porovnanie DARu a APAu nebolo možné vykonať, nakoľko klinické programy týchto terapií, ako aj registračné procesy prebiehali z časového hľadiska viac-menej paralelne. Tieto terapie tak boli registrované v podobnom čase a logicky nemohli mať toho druhého ako komparatívnu terapiu v klinickej štúdií. NIHO akceptuje aj nepriame porovnanie, ak je predložené v dostatočnej metodologickej kvalite.

Nižšie prezentované výsledky DR získal použitím metódy nepriameho porovnania Bucherovo adjustované ITC:

- Adjustovaná ITC (Bucherova metóda)

V najjednoduchšej forme nepriameho porovnania porovnáva výsledky dvoch odlišných RCT cez spoločného komparátora a zachováva randomizáciu medzi ramenami v každej štúdi. Bucherovo adjustované ITC je vhodný v prípade, že sú štúdie zahrnuté v analýze dostatočne podobné (design, charakteristiky pacientov), a je teda ospravedlniteľné predpokladať, že budú všetky štúdie ukazovať rovnaký relatívny účinok terapie, tzn. že sú všetky pozorované odchýlky spôsobené len rozdielmi vo vzorke pacientov v jednotlivých štúdiách.

DR svoj výber odôvodnil podobnými kritériami pre zaradenie pacientov ako aj vstupnými charakteristikami pacientov. V tabuľke 3 DR uvádza vstupné charakteristiky pacientov.

Tabuľka 3 Porovnanie vstupných charakteristík pacientov

Charakteristika	SPARTAN		ARAMIS	
	APA	Placebo	DAR	Placebo
Počet pacientov	806	401	955	554
Medián veku (rozptyl)	74 (48-94)	74 (52-97)	74 (48-95)	74 (50-92)
ECOG = 0 N (%)	623 (77,3)	311 (77,8)	650 (68,06)	391 (70,58)
ECOG = 1 N (%)	183 (22,7)	89 (22,3)	305 (31,94)	163 (29,42)
Užívanie liekov ovplyvňujúcich kostný metabolizmus N (%)	ne = 724 (89,8) ano = 82 (10,2)	ne = 362 (90,3) ano = 39 (9,7)	ne = 919 (96,2) ano = 36 (3,77)	ne = 526 (95,0) ano = 28 (5,1)
Prechádzajúca hormonálna terapia N (%)	1 predchádzajúca = 156 (19,4) ≥2 predch. = 645 (80,0) chýbajúca = 5 (0,6)	1 predchádzajúca = 84 (20,9) ≥2 predch. 316 (78,8) chýbajúca = 1 (0,25)	1 predchádzajúca = 177 (18,5) ≥2 predch. = 727 (76,1) chýbajúca = 51 (5,3)	1 predchádzajúca = 103 (18,6) ≥2 predch. = 420 (75,8) chýbajúca = 31 (5,6)
Medián sérového PSA (rozptyl) ng/ml	7,78 (0,1-294,8)	7,96 (1,1-291,8)	9,03 (0,31 - 858,3) [ug/l]	9,67 (1,46 - 885,21) [ug/L]
Medián PSA doubling time*, mesiace (rozptyl)	4,40 (0,8-10)	4,50 (0,7-10)	4,389 (0,744 - 10,991)	4,65 (0,662 - 13,194)
PSA doubling time <6 mesiacov N (%)	576 (71,5)	284 (70,8)	669 (70,05)	371 (66,97)
PSA doubling time >6 mesiacov N (%)	230 (28,5)	117 (29,2)	286 (29,95)	183 (33,03)
Gleason skóre	<7 = 152 (19,4) ≥7 = 632 (78,4) chýbajúca = 22 (2,7)	<7 = 72 (18,6) ≥7 = 315 (78,6) chýbajúca = 14 (3,5)	<7 = 217 (22,7) ≥7 = 711 (74,5) Chýbajúca = 27 (2,8)	<7 = 142 (25,6) ≥7 = 395 (71,3) Chýbajúca = 17 (3,1)

Zdroj:^[4]

Okrem spomínaných analýz DR vo FER predložil aj zhrnutia a výsledky (bez bližších detailov spôsobov výpočtu) nasledujúcich meta-analýz^[4]:

Halabiho a kol.

- Štúdia Halabiho a kol. porovnávala vopred špecifikované nežiaduce účinky a prežívanie bez metastáz (MFS) spojené s liečbou DARom v porovnaní s APAom a v porovnaní s enzalutamidom pri nmCRPC, metódou nepriameho porovnania MAIC (matching-adjusted indirect comparison)
- Individuálne dáta pacientov z klinickej štúdie fázy 3 ARAMIS s DARom boli vybrané a upravené aby zodpovedali zaradovacím kritériám a východiskovým charakteristikám, ktoré boli publikované v klinických štúdiách fázy 3 SPARTAN s APAom a PROSPER s enzalutamidom.

Roumiguié a kol.

- Cieľom štúdie Roumiguié a kol. bolo porovnať účinnosť, bezpečnosť a kvalitu života pri liečbe DARom, APAom a enzalutamidom v klinických štúdiách fázy 3 v liečbe nmCRPC (ARAMIS, SPARTAN, PROSPER). Bola uskutočnená metaanalýza na porovnanie účinkov liečby, hodnotením pomerov rizík (HRs).

Wenzel a kol.

- V publikácii Wenzel a kol. bola uskutočnená sieťová metaanalýza a systematický prehľad zameraný na najnovšie dáta celkového prežívania a nežiaducich účinkov APAu, enzalutamidu a DARu v liečbe vysoko rizikového nmCRP.
- V metaanalýze bola porovnávaná účinnosť APAu vs enzalutamidu a vs DARu v porovnaní s ADT v prospektívnych randomizovaných klinických štúdiách (SPARTAN, PROSPER, ARAMIS). Za primárny výsledok bolo považované celkové prežívanie a nežiaduce účinky predstavovali sekundárne výsledky.

Jiang S a kol.

- V posterii autorov Jiang S a kol. sú publikované výsledky štúdie nepriameho porovnania DARu s APAom a s enzalutamidom (Matching-adjusted indirect comparisons). V štúdiu bolo porovnávané prežívanie bez metastáz (MFS).

4.2.3. Výsledky DAR v porovnaní s ADT

Mortalita (D0001)

Podľa výsledkov porovnania ramien štúdie Aramis, HR OS DARu voči ADT ukazujú signifikantne vyššiu účinnosť DARu oproti ADT (HR: 0.685 ; CI 0.533 - 0.881). Počas odslepenia výsledkov v novembri 2018 boli zostávajúci pacienti na ADT (+placebo) v počte 170 preradení do open-label štúdie, v ktorej im bol podávaný DAR.

Tabuľka 4 Súhrn výsledkov porovnania DAR + ADT voči ADT v štúdií Aramis

Koncový ukazovateľ	Intervencia (štúdia)	Komparátor (štúdia)	Priame porovnanie zo štúdie HR (95% CI)
OS (November 2019 data cut)	DAR + ADT (ARAMIS)	ADT (ARAMIS)	0.685 (0.533 - 0.881)
Počet udalostí	148 (15%)	106 (19%)	X

CrI = credible interval HR < 1 implikuje superioritu brigatinibu, HR – pomer rizík (hazard ratio; CI – interval spoľahlivosti (confidence interval)
Zdroj:^[23]

Morbidity (D0005, D0006, D0011)

Podľa výsledkov porovnania ramien štúdie Aramis (data cut-off 2018) v ukazovateli MFS, v porovnaní s ADT je DAR signifikantne lepší (HR: 0,413; Credible interval (CrI): 0,341 až 0,500).

Tabuľka 5 Súhrn výsledkov adjustovaného nepriameho porovnania ITC

Endpoint	Intervencia (štúdia)	Komparátor (štúdia)	Priame porovnanie zo štúdie
MFS (november 2018 data cut) - BME	DAR (ARAMIS) + ADT	ADT	0.413 (0.341 - 0.500)
Medián prežívania bez metastáz (v mesiacoch)	40.4	18.4	22 mesiacov/45,5%

BMC = baseline metastasis censored, BME = baseline metastasis events, MFS = prežívanie bez progresie, CrI = credible interval
Zdroj: [23]

Kvalita života (D0012, D0013)^[4]

Podrobná analýza kvality života nebola súčasťou predložených materiálov. DR odhaduje, že vzhľadom na skutočnosť, že ochorenie je až do rozvoja ochorenia do mCRPC asymptomatické, miera utilít pri liečbe nmCRPC pri ADT ostane rovnaká, ako miera utilít nmCRPC liečeného DAR alebo APA.

4.2.4. Výsledky DAR v porovnaní s APA^[4]

Mortalita (D0001)

Výsledky v pomere rizík (z angl. hazard ratio – HR) pre OS podľa metódy adjustovanej ITC ukazujú vyššiu účinnosť DARu oproti APAu (HR 0,91, CL:0,64 až 1,29). Intervaly spoľahlivosti prechádzajú cez hodnotu 1 a sú široké. Výsledky teda nepreukazujú signifikantný rozdiel medzi oboma liečivami.

Tabuľka 6 Súhrn výsledkov adjustovaného nepriameho porovnania a fixed effects Network meta analýzy (NMA) - OS

Koncový ukazovateľ	Intervencia (štúdia)	Komparátor (štúdia)	Adjustované ITC HR (95% CI)
OS (November 2019 data cut)	DAR + ADT (ARAMIS)	APA + ADT (SPARTAN)	0,91 (0,64-1,29)

CrI = credible interval HR < 1 implikuje superioritu brigatinibu, HR – pomer rizík (hazard ratio; CI – interval spoľahlivosti (confidence interval)
Zdroj: [23]

Pozn: istú mieru neistoty v dátach môže generovať aj nezrelosť údajov pri OS. Dáta zo štúdie Spartan sú oproti Aramisu zrelšie, medián follow-upu je 52 mesiacov, pri Aramise bol medián follow-upu 29,1 mesiaca.

Morbidity (D0005, D0006, D0011)

DR predložil pre porovnanie údajov o MFS, upravené metódou „baseline metastasis censored“ (BMC), kedy DR spätne cenzuroval niektorých pacientov, keďže retrospektívnym posúdením snímok nezávislým laboratóriom (BICR) vyhodnotil, že do štúdie boli zaradení aj pacienti, ktorí mali metastázy už pri randomizácii. V štúdií Spartan boli skeny vyhodnocované rovnako retrospektívnym hodnotením BICR, avšak v prípade štúdie Spartan nereportuje retrospektívne prehodnotenie snímok, ako tomu bolo v prípade štúdie Aramis. NIHO aj vzhľadom na skutočnosť, že uvedená chyba ľudského faktoru by mala byť mitigovaná už randomizáciou (chyba nesprávne vyhodnoteného snímku nastala aj v skupine s placebom a to dokonca v pomerne vyššom počte) sa prikláňa k nastaveniu BME (teda metastázy uvedené ako udalosti v dni 0). Takto dáta reportuje DR aj v samotných výsledkoch štúdie. [11]

Výsledky HR pre MFS podľa ITC v nastavení BME štatisticky signifikantne uprednostňujú APA pred DARom (HR: 0,68; CI: 0,51 až 0,91).

Tabuľka 7 Súhrn výsledkov adjustovaného nepriameho porovnania ITC

Endpoint	Intervencia (štúdia)	Komparátor (štúdia)	Adjustované ITC HR (95% CI)
MFS (september 2018 data cut) – predložené DR – BMC	APA+ADT (SPARTAN)	DAR+ADT (ARAMIS)	0,778 (0,58-1,05)
MFS (november 2018 data cut) – BME (DAR+ADT)	APA + ADT (SPARTAN)	DAR+ADT (ARAMIS)	0,68 (0,51-0,91)

BMC = baseline metastasis censored, BME = baseline metastasis events, MFS = prežívania bez progresie, CrI = credible interval

Zdroj: ^[4]

Výsledky ostatných predložených meta-analýz:

Tabuľka 8 Súhrn výsledkov predložených meta-analýz

Publikácia	Parameter	DAR		APA	
		DAR MFS	DAR OS	APA MFS	APA OS
Halabi S, Jiang S, Terasawa E et al.	Interim analýza	HR = 0,41		Interim analýza	
Roumiguié M, et al.	Interim analýza	HR = 0,41	Final analýza	Interim analýza	Final analýza
Wenzel M, et al.			Final analýza		Final analýza
Jiang S, et al.	Interim analýza	HR = 0,41		Interim analýza	
Technical report OS			Final analýza		Final analýza
Technical report MFS	Interim analýza	HR = 0,36 (BMC)		Interim analýza	

Zdroj: ^[4]

Podľa odporúčania European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) v prípade, ak sú aplikovateľné obe metódy meta-analýz (Butcherova a Bayesianka) preferuje tu Butcherovú, vzhľadom na menšiu komplexnosť modelu generujúcu menej neistoty. Navyše, NIHO má ku analýzám z Tabuľky 8 Tabuľka 6 Súhrn výsledkov adjustovaného nepriameho porovnania a fixed effects Network meta analýzy (NMA) - OS obmedzenú dostupnosť detailov spôsobov výpočtu, intervalov spoľahlivosti a podobne. Z uvedeného dôvodu NIHO preferuje predloženú ITC analýzu uvedenú v Tabuľke 7 a Tabuľke 6 Tabuľka 6 Súhrn výsledkov adjustovaného nepriameho porovnania a fixed effects Network meta analýzy (NMA) - OS a to aj napriek miernym faktorom heterogenity medzi štúdiami (bližšie opísané v časti 4.4.2), ktoré avšak podľa NIHO nemajú schopnosť výrazne ovplyvňovať výsledok.^[9]

DR nepredložil žiadne analýzy porovnávajúce čas do progresie bolesti, čas, kedy bolo nutné podstúpiť cytotoxickú chemoterapiu, či čas do rozvoja skeletálnych udalostí.

Kvalita života (D0012, D0013) ^[4]

Kvalita života spojená so zdravím (Health-related quality of life, HRQOL) bola v štúdiu ARAMIS zbieraná pomocou štandardizovaného dotazníka EQ-5D-3L. Hodnoty utilít boli v štúdiu ARAMIS zbierané na začiatku štúdie, kedy ešte nebol dostatok pacientov vo fáze mCRPC. Preto DR hodnoty utilít v stave mCRPC odhadol podľa NICE TA37.

Vážená priemerná hodnota utility v stave mCRPC bola odhadnutá na základe priemerného času stráveného v každom zo stavov mCRPC (teda 1., 2., a 3. lúnia). Čas strávený v každej liečebnej línii DR prevzal z NICE TA377. Tento prístup predpokladá, že obe ramená majú rovnaké hodnoty utilít v stave mCRPC. Tabuľka 9 uvádza priemernú dobu strávenú v jednotlivých lúniach liečby, percentuálny podiel stavov, príslušnú hodnotu utility a výslednú priemernú váženú hodnotu utility 0,704. Tabuľka 10 uvádza hodnoty utilít jednotlivých zdravotných stavov použitých v základnom scenári.

Tabuľka 9 Vážené priemerné hodnoty utilít v stave mCRPC

	mCRPC 1	mCRPC 2	mCRPC 3	mCRPC BSC (paliatívna liečba)
Priemerná hodnota Lys	0,601	0,586	0,438	0,988
% strávené v zdravotnom stave	0,230	0,224	0,168	0,378
Hodnota mCRPC utility	0,810	0,798	0,688	0,590
Priemerná vážená hodnota utility	0,704			

Zdroj:^[4]

DR odhaduje, že vzhľadom na to, že DAR a APA majú podobný mechanizmus účinku, pacienti v týchto liečebných ramenách budú mať podobné hodnoty utility v oboch stavoch nmCRPC a mCRPC. Zároveň, vzhľadom na skutočnosť, že ochorenie je až do rozvoja ochorenia do mCRPC asymptomatické, DR predpokladá, že miera utilít pri liečbe nmCRPC ostane rovnaká, ako miera utilít liečby ADT. DR predložil nasledujúcu tabuľku s odhadom utilít v jednotlivých zdravotných stavoch, či liečebných intervenciách:

Tabuľka 10 hodnoty utilít podľa stavov

Zdravotný stav/ intervencia	Priemerná hodnota
nmCRPC - DARE+ ADT /APAE/enzalutamide	0.8134
mCRPC	0.704

Zdroj:^[4]

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Pri hodnotení bezpečnosti boli do úvahy brané tieto ukazovatele:

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

- Závažné nežiadúce účinky.
- Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahnuté klinické štúdie^[4]

Súčasťou predloženej meta-analýzy nebolo hodnotenie bezpečnosti a preto komparatívnu bezpečnosť DARu a APAu nižšie demonštrujeme na základe meta-analýzy Wenzel a kol, a Halabi a kol. a naivným porovnaním nežiadúcich účinkov zo štúdií Spartan a Aramis.

Štúdia Halabiho a kol. porovnávala vopred špecifikované nežiaduce účinky a prežívanie bez metastáz (MFS) spojené s liečbou DARom v porovnaní s APAom a v porovnaní s enzalutamidom pri nmCRPC, metódou nepriameho porovnania MAIC. Individuálne dáta pacientov zo štúdie ARAMIS s DARom boli vybrané a upravené aby zodpovedali zaradovacím kritériám a východiskovým charakteristikám, ktoré boli publikované v štúdií SPARTAN s APAom.

V publikácii Wenzel a kol. bola uskutočnená sieťová metaanalýza a systematický prehľad zameraný na najnovšie dáta celkového prežívania a nežiaducich účinkov APAu, enzalutamidu a DARu v liečbe vysoko rizikového nmCRP. V metaanalýze bola porovnávaná účinnosť APAu vs enzalutamidu a vs DARu v porovnaní s ADT v prospektívnych

randomizovaných klinických štúdiách (SPARTAN, PROSPER, ARAMIS). Za primárny výsledok bolo považované celkové prežívanie a nežiaduce účinky predstavovali sekundárne výsledky.

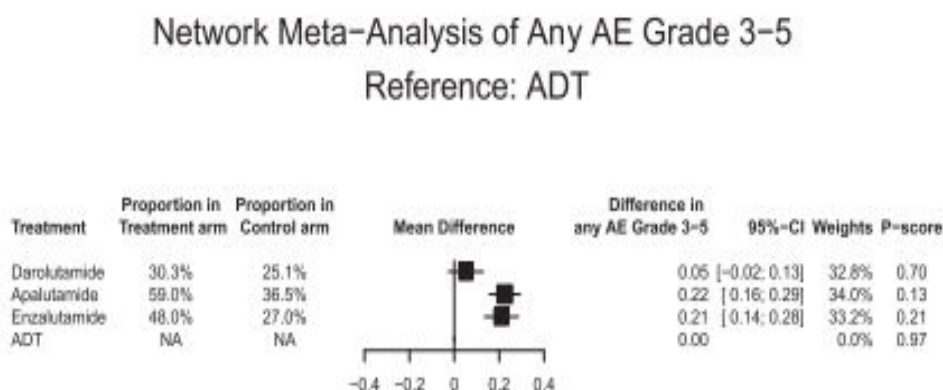
4.3.3. Výsledky DAR v porovnaní s APA^[4]

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Štúdia Wenzel a kol. porovnávala najčastejšie nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli v štúdiách:

Pri DAR sa AE stupňa 3+ štatisticky významne nelíšili od ADT. Najnižšiu pravdepodobnosť nežiaducich účinkov stupňa 3+ po ADT vykazoval DAR (MD: +5 %, CrI: -2 až +13 %). V porovnaní s ADT APA naopak vykazoval štatisticky významne vyššiu pravdepodobnosť nežiaducich účinkov stupňa 3+. (MD +22 %, CrI: +16 až +29 %) Najnižšia pravdepodobnosť únavy stupňa 3–4 bola identifikovaná pri DARE, oproti APAu a ADT. Rozdiely medzi liekmi nie sú štatisticky významné. Pri nežiadúcich účinkoch, ktoré sledovali autori štúdie (hypertenzia, únava, či pády), boli rozdiely vo výsledkoch štúdií štatisticky nesignifikantné.^[18]

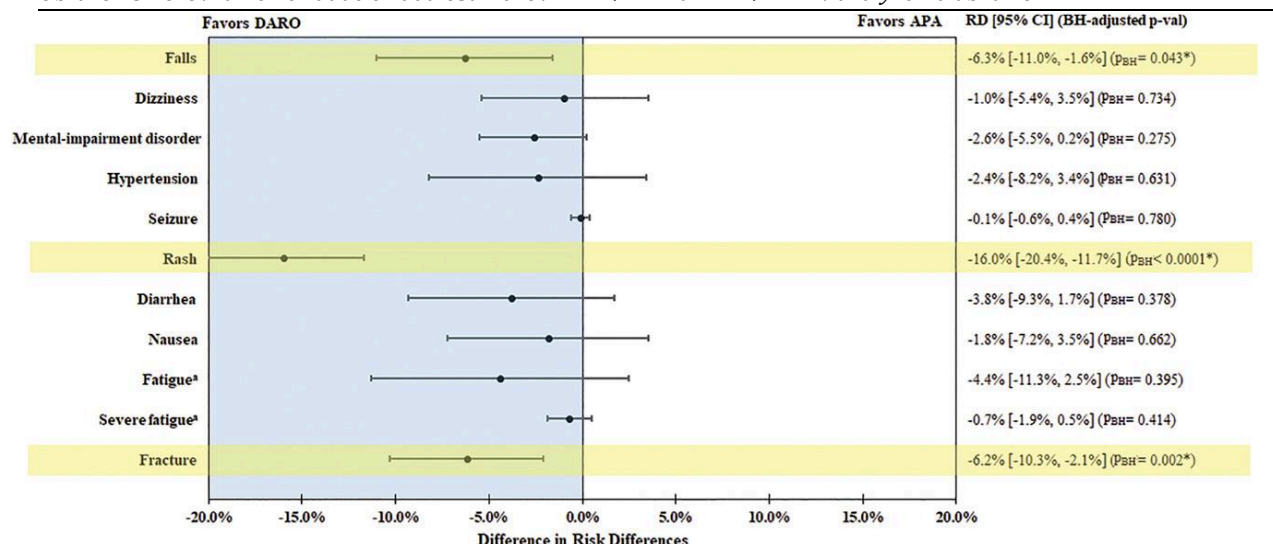
Obrázok 2 Všetky nežiaduce účinky stupňa 3-5 sledované v analýze Wenzel a kol.



Zdroj: ^[4]

V meta-analýze Halabi a kol. (uvedenej na Obrázku 3), analyzovali pomer v rozdieloch rizika nežiadúcich udalostí DARu v porovnaní APAom a ich príslušnými ramenami s placebom. Autori meta-analýzy sa rovnako ako štúdia Wenzel a kol. zamerali na nežiaduce udalosti, ktoré považoval za relevantné z pohľadu dôležitosti. DAR vo výsledkoch meta-analýzy vykazoval štatisticky nižšie riziko pádov (Rd -6,3%; Cl: -11% až -1,6%), vyrážok (Rd: -16,0 %, Cl: -20,4% až -11,7%) a zlomenín (Rd: -6,2 %, Cl: -10,3% až -2,1%) ako APA, V analýze DAR vykazoval numericky nižšie absolútne riziko duševných porúch, hnačky, nevoľnosti, únavy a závažnej únavy ako APA, avšak všetky v rámci štatistickej odchýlky.

Obrázok 3 Porovnanie nežiadúcich udalosti liekov DAR + ADT a APA + ADT v analýze Halabi a kol.



Zdroj: [4]

Uvedené údaje vstupujúce do meta-analýz Wenzel a kol. a Halabi a kol. boli vytvorené na základe dát dostupných ku dňu tvorby analýz, kedy boli publikované a neodrzkaďujú najaktuálnejšie dostupné dáta ku času písania tejto analýzy.

ClinicalTrials uvádza aktuálnejšie údaje o nežiadúcich účinkoch z 14.6.2021. Vzhľadom na dostupnosť aktuálnejších dát v NIHO ku lieku uvádza aj tabuľku s naivného porovnania najaktuálnejších nežiadúcich účinkov liekov DAR+ADT a APA+ADT voči ADT:

Tabuľka 11 Naivné porovnanie nežiadúcich udalostí

Nežiadúce účinky	Spartan (19.5.2017)		Aramis (14.6.2021)	
	APA+ADT (N=803)	ADT (n=398)	DAR +ADT(n=954)	ADT (n=554)
Všetky nežiadúce účinky	113,9%	105,8%	96,9%	85,7%
Vážne nežiadúce účinky	24,8%	23,1%	26,3%	21,8%
Nežiadúce účinky vedúce k prerušeniu užívania lieku v %	6,2%	9,2%	9%	8,7%
Vážne nežiadúce účinky				
Fraktúra	3,5%	1%	1,0%	1,1%
Pády	1%	0%	0,3%	0,2%
Poruchy nervového systému	3,1%	2,5%	2,6%	2,3%
Hypertenzia	0,1%	0,8%	0,1%	0%
Ostatné kardiovaskulárne a vaskulárne nežiadúce účinky	5,9%	4,3%	8%	4,7%
Nezávažné nežiadúce účinky				
Únava	30,4%	21,1%	13,21%	8,48%
Asthenia	11,1%	8,3%	3,88%	3,61%
Kožné vyrážky	10,8%	3,3%	1,78%	0,72%
Pády	15,07%	8,8%	4,3%	4,2%
Hypertenzia	24,7%	19,4%	6,9%	5,6%
Arthralgia	15,9%	7,54%	11,1%	10,5%
Návaly tepla	14,1%	8,5%	5,7%	4,5%
Hnačka	19,8%	15%	7,2%	6%
Boleť chrbta	12,5%	14,8%	9,6%	9,4%
Pokles váhy	15,9%	6,3%	4,19%	2,5%

Zápcha	10,83%	13,07%	6,8%	6,5%
Nevolnosť	18,06%	15,83%	5,6%	5,8%
Strata chuti do jedla	12,33%	8,8%	3,14%	2,9%

Zdroj: vlastné spracovanie na základe výsledkov štúdií z Clinical Trials

DAR bol v štúdií Aramis všeobecne dobre tolerovaný a nevyskytli sa žiadne nové toxicity v porovnaní s APA ani ADT. Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou akéhokoľvek stupňa sa vyskytli v pomere 96,9% voči pacientom v skupine užívajúcich DAR + ADT a v pomere 85,7 % voči pacientom užívajúcich placebo + ADT. Bežnými zaznamenanými toxicitami boli únava, bolesť chrbta, artralgia, hnačka, hypertenzia, zápcha, návaly horúčavy, nevoľnosť, pády, zlomeniny, závraty a kardiovaskulárne poruchy.

Podiel pacientov, ktorí prerušili užívanie skúšaného liečiva v dôsledku nežiaducich účinkov ktoréhokoľvek stupňa bol 9 % v skupine s DARom + ADT a 8,7 % v skupine s placebom + ADT. Vážne vedľajšie účinky sa vyskytli v pomere 26,3 % voči pacientom užívajúcich DAR + ADT a u 21,84 % v pomere k pacientom užívajúcich placebo + ADT. V súvislosti s liečbou boli zaznamenané štyri úmrtia v skupine s DAR + ADT a jedno úmrtie v skupine s placebom + ADT.

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

Škody na zdraví pri nesprávnom dávkovaní sa zdajú byť málo pravdepodobné. Najvyššia klinicky skúmaná dávka DARu bola 900 mg dvakrát denne, čo zodpovedá celkovej dennej dávke 1 800 mg. Vzhľadom na saturabilnú absorpciu a neprítomnosť dôkazov o akútnej toxicite sa neočakáva, že užitie vyššej ako odporúčanej dávky DARu bude viesť k toxicite. V prípade užitia vyššej ako odporúčanej dávky sa môže v liečbe DARom pokračovať ďalšou plánovanou dávkou.^[32]

Bezpečnosť DARu je sledovaná od prvej randomizácie od septembra 2014, pričom sledovanie nežiaducich účinkov stále pretrváva. DAR je indikovaný pre mužskú populáciu s nmCRPC, ktorý sa vyskytuje všeobecne v pokročilom veku. Neuvažujeme, že by bol liek v signifikantnom množstve podávaný inej, ako tejto skupine pacientov, preto hodnotenie vplyvu škody na zdraví u inej populácie považujeme za nerelevantné. V uvedenej skupine pacientov bol riadne preskúmaný, pričom neboli identifikované žiadne závažne toxicity.

Nepredpokladáme ani možnosť vzniku závislosti na lieku, či škodu na zdraví vplyvom nesprávneho skladovania lieku.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Zhrnutie výsledkov a ich interpretácia

DR prezentoval výsledky nepriameho porovnania na základe adjustovanej ITC a fixed effects NMA v sledovaných ukazovateľoch OS a MFS. Okrem spomínanej meta-analýzy NIHO do hodnotenia pre oblasti bezpečnosti, zahrnul aj meta-analýzy autorov:

- Halabiho a kol.
- Wenzel a kol.

Výsledky pri prínose OS DARu oproti APAu v pomere rizík (z angl. hazard ratio, HR) podľa meta-analýzy ukazujú mierne vyššiu účinnosť DARu oproti APAu (0,91; CI 0,64-1,29). Intervaly spoľahlivosti avšak prechádzajú cez hodnotu 1. Výsledky teda nepreukazujú signifikantný rozdiel v ukazovateli OS medzi liekmi DAR a APA. DAR naopak vykazuje štatisticky signifikantný rozdiel v prospech OS oproti ADT (HR:0,685; CI 0,533-0,881).

DR predložil FER s MFS, v ktorom preferuje nastavenie BMC. NIHO sa prikláňa k názoru, že reálnu klinickú skúsenosť lepšie reflektuje nastavenie BME, pretože rovnaký efekt nesprávnej diagnostiky nastáva aj v klinickej praxi. Navyše, uvedená skutočnosť je už mitigovaná randomizáciou – kedy efekt nesprávneho zaradenia pacientov nastal súčasne v oboch ramenách naraz. Neistotu rovnako generuje skutočnosť, že podľa dostupných údajov v štúdií Spartan retrospektívne hodnotenie snímkov nepreukázalo žiadne metastázy. Výsledky v prínose MFS podľa nastavenia BME vykazujú signifikantne vyššiu účinnosť APAu oproti DARu v HR (0,68; CrI: 0,51-0,91). DAR je v ukazovateli MFS signifikantne účinnejší voči ADT (HR: 0,413 CrI: 0,341 - 0,500).

DAR bol v štúdií Aramis všeobecne dobre tolerovaný pacientami – pričom neboli zaznamenané žiadne nové toxicity v porovnaní s APAom. Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou akéhokoľvek stupňa sa vyskytli v pomere 96,9 % voči počtu pacientov v skupine užívajúcich DAR, avšak 70,55% z nich boli nezávažných. Oproti tomu sa pri liečbe APAom vyskytlo 113,9% nežiadúcich udalostí voči počtu pacientov (u každého z pacientov sa súčasne mohlo vyskytnúť viacero nežiadúcich udalostí), pričom 89,17% z nich bolo nezávažných.

Keďže pacienti užívali počas terapie aj ADT, mnoho z nežiadúcich udalostí počas štúdie možno pripísať aj tejto terapii. Uvedené tvrdenie potvrdzuje skutočnosť, že pri placebe+ADT v štúdií Spartan sa nežiaduce udalosti vyskytli v pomere 105,8% voči počtu pacientov zaradených do štúdie a v štúdií Aramis sa v ramene s placebom+ADT vyskytli v 85,7% v pomere voči počtu pacientov. Rozdiel pri nežiadúcich udalostiach tak medzi placebom+ADT a APAom+ADT v štúdií Spartan bol 8,9 percentuálnych bodov, pričom rozdiel medzi placebom+ADT a DARom+ADT v štúdií Aramis predstavoval 11,2 percentuálnych bodov. Neistotu v hodnotení generuje skutočnosť, že v naivnom porovnaní nežiadúcich účinkov ramien s placebom oboch štúdií v štúdií Spartan pozorovalo v priemere väčšie množstvo pacientov nežiaduce účinky v ramene s placebom, oproti ramenu s placebom v štúdií Aramis.

Výsledok bezpečnosti mohol byť ovplyvnený faktormi heterogenity v prospech DARu oproti APAu, keďže pacienti v štúdií Aramis mali odlišnú charakteristiku, ako pacienti v štúdií Spartan. Faktory heterogenity podrobne uvádzame v časti 4.4.2.

Napriek neistote v porovnaní bezpečnosti NIHO akceptuje predpoklad, že bezpečnostný profil APA a DAR je porovnateľný a v porovnaní s ADT konzistentne štatisticky nesignifikantne horší.

4.4.2. Validita klinických údajov^{[11][20]}

Interná validita

NIHO považuje štúdie za relatívne kvalitné a všeobecne aplikovateľné pre hodnotenie klinickej a nákladovej efektívnosti lieku Nubeqa. Bližšiu diskusiu uvádzame nižšie:

ARAMIS bolo použitých niekoľko metód na minimalizáciu riziká bias.

- Štúdia ARAMIS bola dvojito zaslepená. Zaslepenie bolo prítomné pre hodnotiteľov, pacientov a sponzora až do času primárnej analýzy.
- Štúdia bola randomizovaná v pomere 2:1. Okrem toho bola stratifikácia založená na známych prognostických faktoroch, aby sa minimalizoval potenciál nerovnováhy medzi sledovanými skupinami, ktoré by mohli viesť k skresleným výsledkom.
- Analýzy cieľových ukazovateľov účinnosti boli založené na rádiografických hodnoteniach nádorov pomocou BICR.
- Primárnym výsledkom v štúdií ARAMIS bola MFS – čo považujeme za platný a zmysluplný ukazovateľ pre ochorenie nmCRPC.

Naopak, istú mieru neistoty spôsobujú nasledujúce faktory:

- V štúdií ARAMIS hodnotili prítomnosť metastáz dve nezávislé skupiny BICR. Retrospektívnym skúmaním sa zistilo, že 50 pacientov randomizovaných do skupiny s DARom malo potvrdené metastázy a rovnako u 39 pacientov v skupine s placebom boli potvrdené metastázy (centrálne hodnotenie nezávislým hodnotiteľom pri vstupe do štúdie pôvodne uskutočnené nebolo, na rozdiel napr. od štúdie SPARTAN). Následne bola vykonaná analýza senzitivity, v ktorej sa títo pacienti cenzurovali. Cieľom bolo preskúmať efekt chyby na výsledok štúdie. Výsledky tejto analýzy citlivosti ukázal konzistentný prínos liečby v prospech DARu. Podľa DR je práve toto nastavenie najvhodnejšie, keďže inklúzne kritériá štúdií SPARTAN a PROSPER nedovoľovali zahrnutie pacientov s prítomnosťou metastáz pri vstupnom vyšetrení. Podľa DR je takto dosiahnuté najmenšie skreslenie a najväčšia vierohodnosť nepriameho porovnania a taktiež porovnateľnosti štúdií.
- Pacienti randomizovaní do skupiny s placebom mali povolený cross-over na liečbu DARom. Podľa NIHO toto môže mať dopad na výsledky analýzy ukazovateľov.

Nepriame porovnanie poskytnuté DR

Populácia zahrnutá do štúdie Aramis, ako aj populácia vstupujúca do ITC sa zdala relevantná z pohľadu charakteristiky ochorenia. Analýza ITC obsahovali všetky relevantné intervencie, aj Enzalutamid, ktorý ešte nie je v indikácii nmCRPC kategorizovaný. Štúdie zahŕňali pacientov relevantných pre danú indikáciu, avšak je možné, že vzhľadom na vylučovacie kritéria niektorí pacienti, ktorí v klinickej praxi budú liečení DARom, neboli zastúpení v klinickej štúdií.

Analýza ITC obsahovala ukazovatele MFS a OS. DR vo farmako-ekonomickom predložil aj výsledky analýzy Wenzel a kol., Halabiho a kol., Roumiguié a kol., Jiang S a kol. Otázku bezpečnosti prezentoval na analýze Wenzel a kol. a Halabi a kol. Ostatné analýzy obsahovali výsledky OS a MFS.

Ako štúdia Aramis, tak Spartan boli dvojito zaslepené, randomizované štúdie, ktoré aj napriek určitým nedostatkom možno považovať za prínosné z hľadiska hodnotenia účinnosti liekov. V štúdiách nebolo zjavné žiadne selektívne reportovanie výsledkov – všetky štúdie reportovali výsledky tak, ako boli naplánované. Predložená analýza ITC reportovala výsledky na úrovni 95% CI, resp. 95% CrI, ostatné predložené analýzy neobsahovali CI, resp. CrI.

Miernu neistotu v porovnávaní účinnosti a bezpečnosti avšak vyvoláva heterogenita pacientov medzi štúdiami Spartan a Aramis. Faktory heterogenity generujúce neistotu:

- Možnosť začať novú protirakovinovú terapiu pred metastázami v štúdií ARAMIS.
- Nezaslepenie hodnôt PSA v štúdií ARAMIS.
- Zaradení pacienti s metastázami na začiatku liečby v štúdií ARAMIS a následné retrospektívne cenzorovanie pacientov s metastázami počas baseline v štúdií Aramis.
- Výskyt modifikátorov účinku liečby (vyšší počet pacientov so statusom ECOG 1 (31,9% vs 22,7% a vyšší pomer pacientov užívajúcich lieky zameraných na kosti na začiatku liečby v Aramise – 96,8% pacientov vs. 89,8% v Spartane).
- Povolení pacienti s anamnézou záchvatov v štúdií Aramis, oproti Spartanu.
- Naivné porovnanie nežiadúcich udalostí bolo vyhotovené z dát s dlhším sledovaním pri DAR ako u APA. Z toho dôvodu by sme očakávali viac nežiadúcich účinkov zaznamenaných pri APA. Aj napriek tomu, paradoxne, v štúdií Spartan pozorovalo v priemere väčšie množstvo pacientov nežiadúce účinky aj v ramene s placebom, oproti ramenu s placebom v štúdií Aramis.
- Medián času MFS v ramene s placebom štúdie Aramis bol dlhší – 18,43 mesiacov (CI: 15,51 až 22,34 mesiacov), ako v štúdií Spartan – 15,70 mesiacov (14,55 až 18,40).

Všetky predložené analýzy vo FER neobsahovali grafickú/tabulárnu reprezentáciu siete dôkazov, išlo iba o zhrnutie výsledkov jednotlivých štúdií a ich porovnaní.

Externá validita

Výber populácie v štúdiách sa zdal primeraný, pretože je v súlade s indikačným obmedzením pre pacientov, ktoré požaduje DR.

Vzhľadom na vylučovacie kritériá v štúdií ARAMIS je možné, že niektorí pacienti, ktorí by v klinickej praxi na Slovensku dostávali DAR, budú mať v dôsledku komorbidít inú prognózu alebo efekt liečby, ako sa pozorovalo v štúdií. Zo štúdie boli vylúčení pacienti s niektorými špecifikami, ktoré sa v bežnej populácii s ochorením nmCRPC môžu vyskytovať.

Zhrnutie externej a internej validity

Vo všeobecnosti možno výsledky štúdií a analýzy ITC považovať za akceptovateľné pri stanovovaní výsledku v relevantných ukazovateľoch, aj napriek miernej miere neistoty vyplývajúcej z uvedených heterogenít a iných faktorov, ktoré majú potenciál ovplyvňovať výsledok.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Neboli identifikované žiadne prebiehajúce klinické štúdie v skúmanej indikácii, ktoré by porovnávali účinnosť a bezpečnosť DARu a APAu.

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 komparátorov?

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

Pridanie darolutamidu do ADT preukázalo v NIHO preferovanom nastavení modelu klinický prínos voči liečbe ADT ([redacted] „Quality-adjusted life years“, QALY), avšak oproti apalutamidu bol DAR iba porovnateľný, resp. mierne horší (- [redacted] QALY).

DAR pri navrhovanej zľavenej úhrade spĺňa kritériá podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. DAR dosahuje ICUR voči ADT na úrovni 45,0-tisíc eur / QALY, pričom prahová hodnota je 50,6-tisíc eur / QALY. Prínos DAR a APA považujeme na základe diskusie v časti 5.3 za identický. Vzhľadom na nižšie náklady ([redacted] eur) je DAR nákladovo efektívny.

Výsledok je spojený s veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu mierne záporného výsledku QALY voči apalutamidu, extrapolácii veľmi nezrelých dát pri OS a nutnosti použitia BMC dát pri nastavení MFS namiesto BME dát. Odporúčame preto požadovať dodatočnú zľavu aspoň [redacted] % z oficiálnej úhrady, čo zodpovedá maximálnej úhrade za balenie Nubeqa najviac vo výške [redacted] eur.

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

DR vo FER predložil porovnanie s ADT, počas konania žiadosť doplnil aj po porovnanie s apalutamidom. Predložený ekonomický model v sebe zahŕňa aj možnosť porovnania s enzalutamidom. Vzhľadom na to, že liečivo enzalutamid nie je aktuálne kategorizované na liečbu vysoko-rizikového nemetastatického kastročného rezistentného karcinómu prostaty, NIHO za relevantné komparátory považoval ADT a apalutamid.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 stavy – nmCRPC, mCRPC a smrť. Dĺžka jedného cyklu je 28 dní. V rámci stavu pred progresiou pacienti absolvujú liečbu DAR+ADT, APA+ADT alebo samostatnú ADT. Presuny medzi stavmi sú dané MFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené z výsledkov štúdie Aramis a Spartan.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu akceptujeme, je však spojený s veľmi významnou neistotou pri extrapolácii dlhodobého prínosu z dôvodu nedostatočnej zrelosti dát o celkovom prežívaní. Vzhľadom na túto neistotu, náš záver o nákladovo efektívnej výške úhrady za liek Nubeqa (darolutamid) nemusí zodpovedať skutočnosti. Neistotu predstavuje aj heterogenita štúdií Aramis a Spartan, ktorá je bližšie popísaná v kapitole 4.4.2. Model obsahuje všetky pre hodnotenie relevantné a aktuálne v predmetnej indikácii kategorizované komparátory. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- PSM model je v onkológii štandardne používaný prístup v ekonomických hodnoteniach. V prípade predloženého modelu najväčšia miera neistoty vyplýva z nezrelosti dát v klinickej štúdie Aramis a Spartan. Pri najnovších dátach OS (median follow-up 29 mesiacov) bolo doteraz zaznamenaných 155 (16,3%) úmrtí v ramene Darolutamidu a 137 (24,4%) v ramene ADT. Pri MFS (dáta pre MFS sú dostupné iba z median follow-upu 17,9 mesiacov) bola v ramene s Darolutamidom udalosť pozorovaná u 120 (12,6%), respektíve 140 v ramene s ADT (25,3%). Odhadovanie prínosu z týchto nezrelých dát môže byť vo veľkej miere nepresné. Nepomer (vyšší počet pacientov, ktorí umreli voči pacientom, ktorí prešli do metastatického štádia ochorenia) je spôsobený dlhším časom sledovania ukazovateľa OS, oproti MFS.

Vzhľadom na uvedené považujeme za nutné neistotu reflektovať pri výške požadovanej zľavy.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatkový vek model predpokladá 73,6 roka (prebrané zo štúdie Aramis). Zvolený bol časový horizont 27 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Priemerná výška bola stanovená na 171,2 cm a váha na 83,4 kg.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje akceptujeme. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- V štúdií bol priemerný vek pacientov 73,6 rokov, čo považujeme za relevantné z pohľadu klinickej praxe. Nastavený časový horizont 27 rokov považujeme za akceptovateľný – aj vzhľadom na priemerný vek pacientov s diagnostikovanou rakovinou prostaty. Model modeluje vek priemerného dožitia do 100 rokov života pacienta, pričom nepredpokladáme, že významný počet pacientov s ochorením prostaty sa dožije nad 100. Uvedené nastavenie akceptoval vo svojom hodnotení aj NICE.^[13] Použitá diskontácia vo výške 5% je v súlade s legislatívnymi požiadavkami. Základné nastavenie váhy a výšky mierne podhodnocuje priemernú výšku a váhu na Slovensku. Podľa štatistik ncdisc.org sa priemer výšky u mužov odhaduje na 181 cm a^[31] a priemer váhy na 89,5 kg.^[22] Vzhľadom na skutočnosť, že zmena údajov vo FER nemení výsledok nákladov, túto nezrovnalosť nepovažujeme za dôležitú.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR predložil výsledky účinnosti štúdie Aramis pri 29 mesačnom mediáne dĺžky sledovania (v prípade MFS pri 17,9 mesačnom). Z týchto dát odvodzuje DR prínos Darolutamidu v porovnaní s ADT. Prínos darolutamidu voči apalutamidu odvodzuje cez porovnanie štúdie Spartan so štúdiou Aramis, pomocou výsledku ITC.

Do ekonomického modelu vstupujú nežiadúce účinky odvodené z výsledkov Aramis pre DAR+ADT a Spartan pre APA (median follow-up 20,3 mesiacov). Do úvahy DR berie nežiadúce účinky stupňa 3 a viac ak sa vyskytli v jednom ramene aspoň u 5% pacientov pre Darolutamid+ADT alebo ADT a účinky stupňa 3, ak sa vyskytli vo viac ako 15% pre štúdiu Spartan (Apalutamid a príslušné ramenosa ADT).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Uvedené nastavenie predložené DR akceptujeme, ako však bolo diskutované vyššie, extrapolácia veľmi nezrelých OS dát je spojená s neistotou. Ďalšiu neistotu vytvára nedostupnosť novších MFS údajov. Dôvody, prečo DR zahrnul iba

nežiadúce udalosti nad 15% štúdie Spartan neboli bližšie špecifikované. Reportovanie nežiadúcich účinkov nad 15% v štúdií Spartan mierne zvýhodňuje Apalutamid. Vzhľadom na malý dopad na výsledok túto nezrovnalosť akceptujeme.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

V štúdií ARAMIS sa koncový ukazovateľ OS analyzoval pomocou dvoch metód adjustovania cross-overu pre zohľadnenie pacientov v ramene ADT, ktorí po primárnej analýze (september 2018) prešli do ramena darolutamid + ADT. DR zvolil metódy úpravy - iterative parameter estimate (IPE) and the Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT). Oba algoritmy sú metódy založené na randomizácii a predpokladajú, že relatívny účinok liečby u pacientov, ktorí prešli do druhého liečebného ramena, je rovnaký ako u pacientov, ktorí boli pôvodne randomizovaní do intervenčného ramena.

Model v základnom nastavení pracuje s neupravenými údajmi z cut-off novembra. DR považuje toto nastavenie za najvhodnejšie vzhľadom na neistotu pri aplikácii akéhokoľvek typu úpravy a malý vplyv úpravy na údaje KM a následnú extrapoláciu OS DR. Použitie neupravených údajov považuje DR za najkonzervatívnejší prístup pri modelovaní OS ADT, pretože generuje mierne vyššie výsledky OS pre ADT v porovnaní s úpravami crossoveru IPE a RPSFT.

DR pri OS v základnom scenári (neadjustovaný 11/2019 data-cut) používa parametrizáciu DAR+ADT a ADT dát pomocou Weibullovej funkcie, modelovanej osobitne pre obe ramená. Na základe AIC a BIC kritérií vychádza Weibullová funkcia ako 1. najpriaznivejšia. DR odôvodňuje jej výber najlepšou klinickou plauzabilitou v porovnaní so všeobecnou mortalitou. Hodnoty AIC a BIC kritérií sú k dispozícii v Tabuľke 12, grafické znázornenie kriviek je na Obrázku 5 a 4.

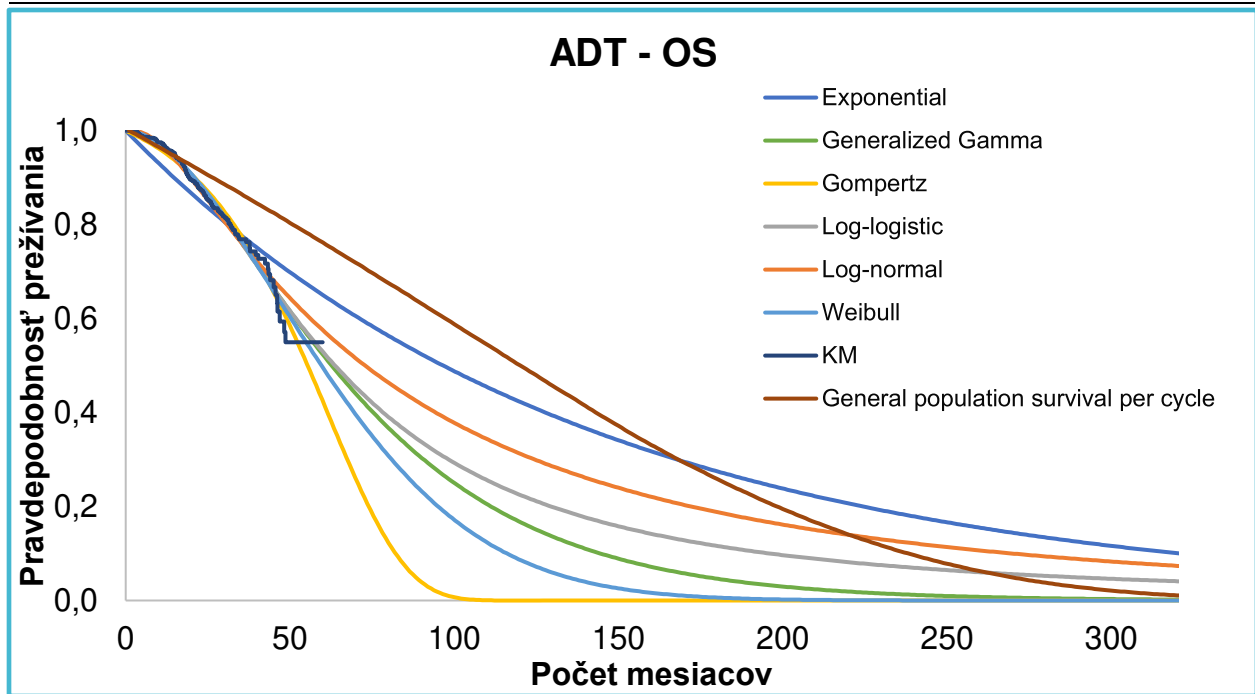
Prínos apalutamidu bol odvodený cez pravdepodobnosť zotrvania v stave nažive u DAR + ADT pomocou príslušného HR z ITC analýzy (uvedené v Tabuľke 6). Tabuľka 6 Súhrn výsledkov adjustovaného nepriameho porovnania a fixed effects Network meta analýzy (NMA) - OS

Tabuľka 12 Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS

	DAR+ADT		ADT	
	AIC	BIC	BIC	BIC
Exponential	2868,4	2873,2	1984,9	1989,2
Weibull	2838,4	2848,1	1946,9	1955,6
Lognormal	2849,6	2859,4	1948,9	1957,5
Loglogistic	2839,9	2849,7	1946,7	1955,3
Gompertz	2839,5	2849,2	1956,2	1964,8
Generalised Gamma	2839,2	2853,8	1948,4	1961,4

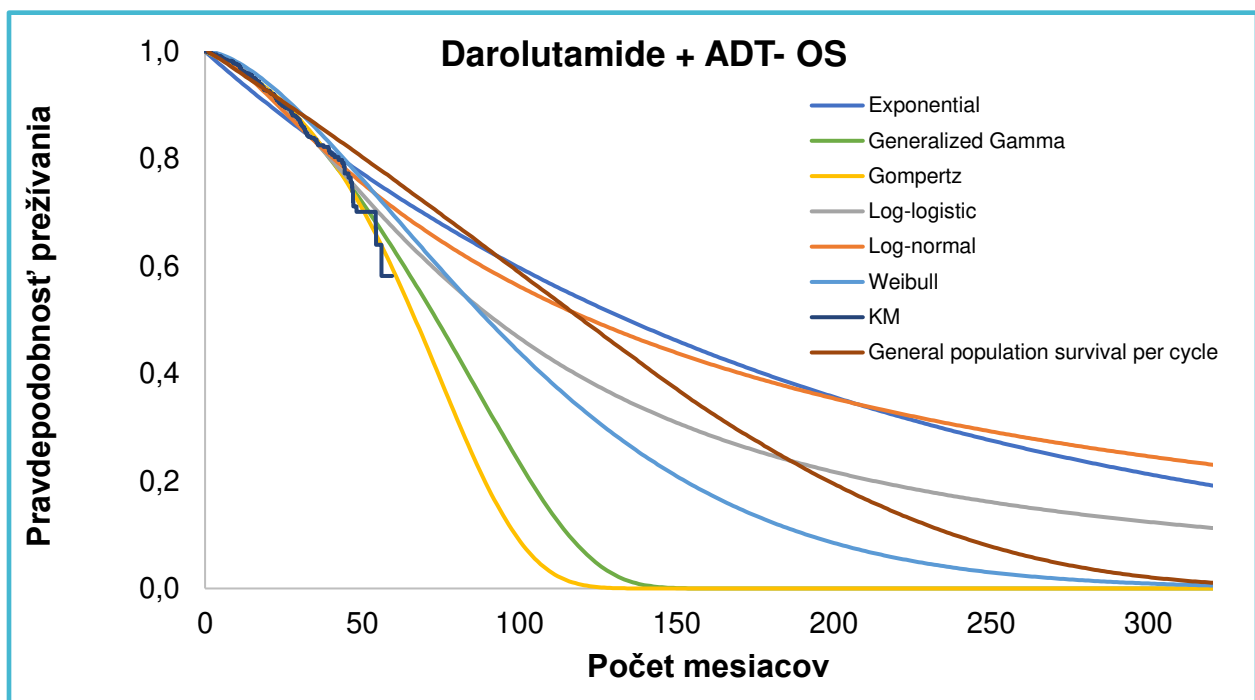
Zdroj: ^[4]

Obrázok 5 Prehľad parametrizácií v ramene ADT v ukazovateli OS



Zdroj: [4]

Obrázok 4 Prehľad parametrizácií v ramene DAR+ADT v ukazovateli OS



Zdroj: [4]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Darolutamid nepreukázal štatisticky signifikantný prínos voči Apalutamidu v ukazovateli OS, (HR 0,91, CL 0,64-1,29). Vzhľadom na túto skutočnosť, berúc do úvahy aj široký rozptyl CI, NIHO považuje DAR ako rovnako účinný, ako APA vo výsledkoch OS. Z uvedeného dôvodu preferujeme nastavenie HR=1 voči APA. Po zmene nastavenia dosahuje darolutamid voči APA záporné inkrementálne QALY (■ QALY). Výber Weibullovej funkcie a nastavenie neadjustovaného OS akceptujeme. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Vzhľadom na štatistický fit AIC/BIC a vizuálnu zhodu s pozorovanými Kaplan-Meierovými (KM) údajmi, Generalized Gamma a Weibull boli najlepšie vyhovujúce modely pre obe ramená - mali najnižšie hodnoty AIC a BIC a všetky vyhovujúco opisovali pozorované KM údaje počas obdobia sledovania štúdie. Najlepšie vyhovujúci model podľa NICE pre ADT predstavuje Weibull, pretože predstavuje najpravdepodobnejší odhad absolútneho OS pre ADT. Pre rameno DAR + ADT NICE považuje krivky Weibull a Generalized Gamma za najoptimálnejšie. Pri krivke Weibull NICE eviduje potencionálnu neistotu v prílišne optimistickom modelovaní prežívania, kedy po 20 rokoch boli nažive 2% pacientov s nmCRPC. To sa NICEu zdá nereálne, aj vzhľadom na priemerný vek 74 rokov pacientov v štúdií. Generalized Gamma hodnotia naopak mierne pesimisticky – preto sa zhodujú, že reálna klimická prax bude opisovať stred medzi týmito dvoma extrapoláčnymi krivkami. Modely log-logistický a log-normálny projektujú prežívanie voči očakávanej klinickej praxi veľmi optimisticky. Pri log-logistickom nastavení by po 10 rokoch bolo viac, ako 22% pacientov nažive, pričom pri log-normálnom viac ako 31%. To sa kvôli priemerne pokročilému veku diagnostiky ochorenia (medián veku pacientov štúdií Aramis a Spartan bol približne 74 rokov) zdá nepravdepodobné.
- Aj napriek akceptovaniu tejto funkcie, zdôrazňujeme, že modelovanie tak nezrelých dát je spojené s veľkou neistotou, čo je nutné adresovať vo výške požadovanej zľavy.
- Neistotu generuje aj skutočnosť, že podľa NICE by v klinickej praxi menej pacientov dostávalo abiraterón a enzalutamid v nasledujúcich líniách liečby v ramene s DAR, a naopak viac v ramene s ADT. NICE teda spochybňuje zovšeobecnenie prínosu OS pozorovaného v štúdiu ARAMIS na klinickú prax v Spojenom kráľovstve a odhaduje, že klinický prínos DAR v OS by bol nižší, ako odhaduje model.

5.2.5. Prežívanie bez metastáz

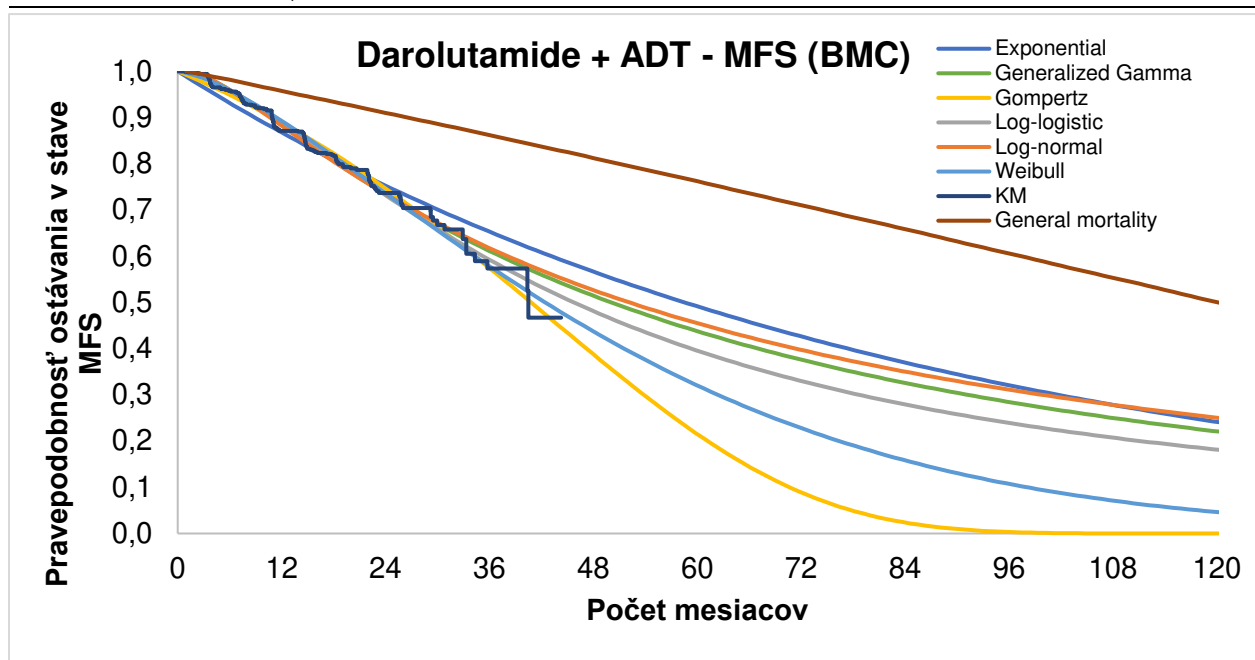
Údaje o prežívaní bez metastáz (MFS) boli použité zo 17,9-mesačného mediánu sledovania, pretože pre parameter MFS nebol vykonaný žiadny follow-up. Do štúdie ARAMIS bolo zaradených niekoľko pacientov, u ktorých boli po retrospektívnom centrálnom zhodnotení vstupných snímok zistené metastázy. V čase randomizácie boli však skúšajúcimi označení za nemetastatických, inak by do štúdie ARAMIS nemohli byť vôbec zaradení. Boli teda vykonané dve alternatívne analýzy MFS – BMC (pacienti so vstupnými metastázami sú cenzurovaní 0. deň) a BME (vstupné metastázy sú hodnotené ako udalosť 0. deň). V základnom scenári DR použil analýzu s nastavením BMC, keď pri censoringu sa zníži počet pacientov v riziku (pacienti nie sú hodnotení), oproti tomu BME by predpokladalo udalosť, čo by nutne viedlo k zníženiu KM krivky hneď na začiatku sledovania. Pri tomto cut-offe dát bolo pozorované 171 udalostí MFS-BMC (221 MFS-BME) udalostí v ramene s DAR+ADT a 177 MFS-BMC (216 MFS-BME) udalostí v ramene s placebom.

Podľa porovnaní HR MFS v prístupe BME sa prospech v ukazovateli MFS APA +ADT oproti DAR + ADT zvýšil na štatisticky signifikantný (pozn.: pri prístupe BMC bol rozdiel v prospech Apalutamidu numerický, avšak štatisticky nesignifikantný).

Prínos APA + ADT v ukazovateli MFS bol odvodený cez pravdepodobnosti zotrvania v štádiu MFS pre DAR + ADT pomocou príslušného HR z ITC analýzy (uvedené v Tabuľke 7).

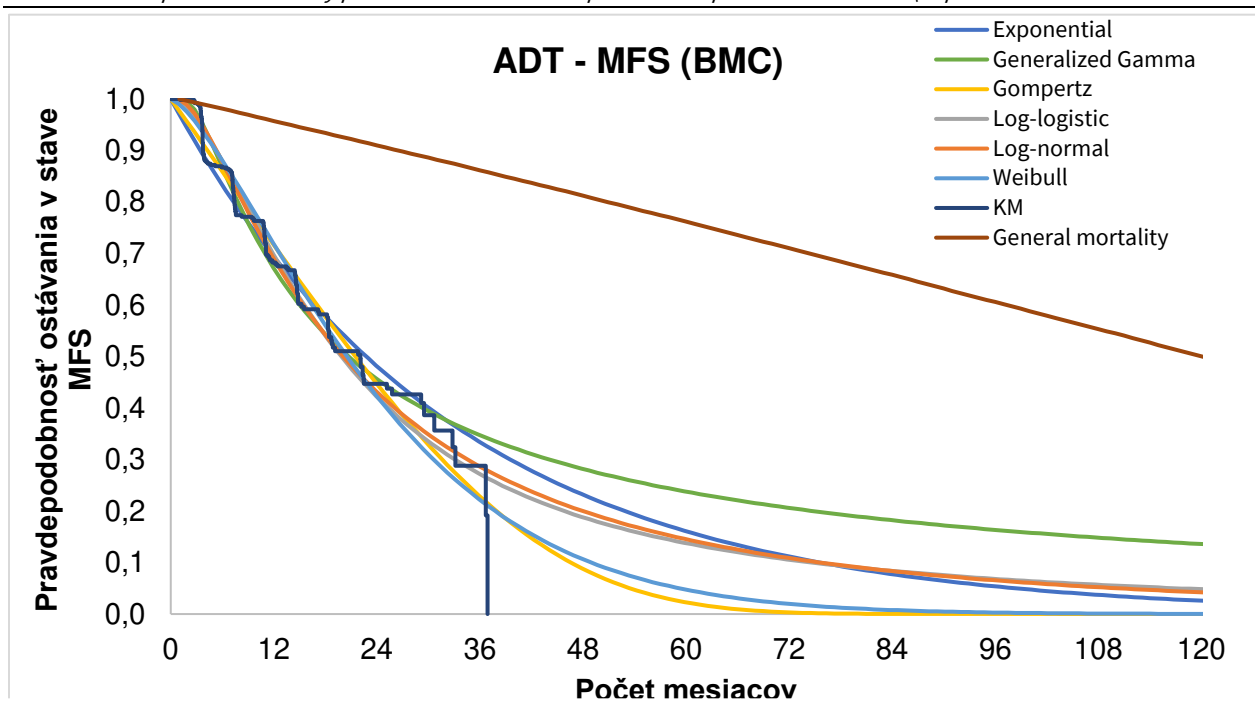
V scenári pre nastavenie BMC DR preferuje k extrapolácií pre obe ramená Weibulovú krivku, ktorá bola 3. najlepšia podľa AIC/BIC kritérií. Podľa DR je Weibulová extrapolácia a ktorá bola zároveň v súlade s extrapoláciou KM krivky celkového prežívania, a podľa tvrdenia DR bolo tak znížené riziko, že extrapolovaná MFS krivka bude vyššia ako extrapolovaná OS krivka. Obrázok 6 uvádza všetky extrapolácie MFS-BMC pre DAR, Obrázok 7 pre ADT. Tabuľka 13 uvádza hodnoty AIC a BIC kritérií

Obrázok 6 Extrapolácia KM krivky prežívania bez metastatickej progresie pre darolutamid+ADT v nastavení BMC (September 2018 data cut-off)



Zdroj: [4]

Obrázok 7 Extrapolácia KM krivky prežívania bez metastáz pre ADT terapiu v nastavení BMC (September 2018 data cut-off)



Zdroj: [4]

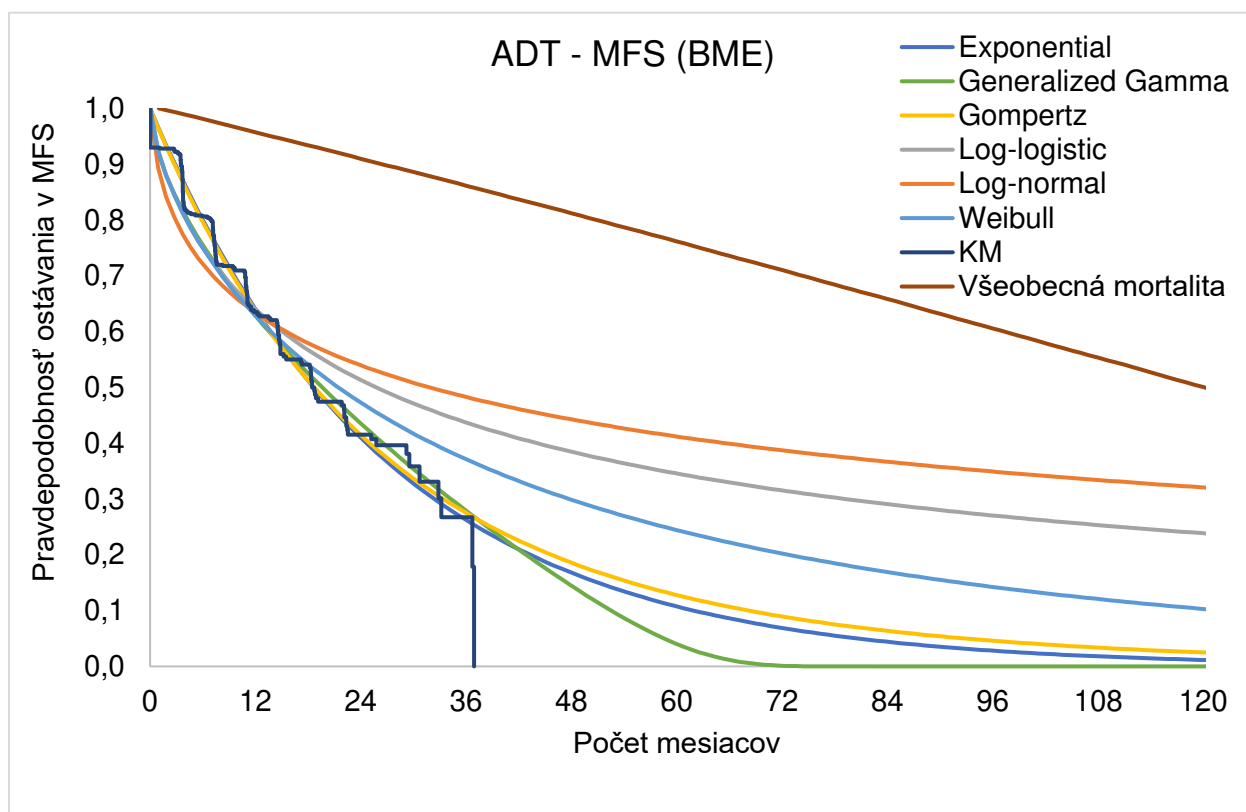
Tabuľka 13 Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli MFS pre nastavenie BMC

AIC/BIC kritéria pre BMC nastavenie	DAR+ADT		ADT	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	3 029,3	3 034,2	2 801,2	2 805,5
Weibull	3 004,1	3 013,8	2 777,9	2 786,6
Lognormal	2 999,5	3 009,2	2 756,7	2 765,4
Loglogistic	3 002,6	3 012,3	2 769,5	2 778,1
Gompertz	3 015,6	3 025,4	2 794,3	2 802,9
Generalised Gamma	3 001,4	3 015,9	2 752,8	2 765,7

Zdroj: [4]

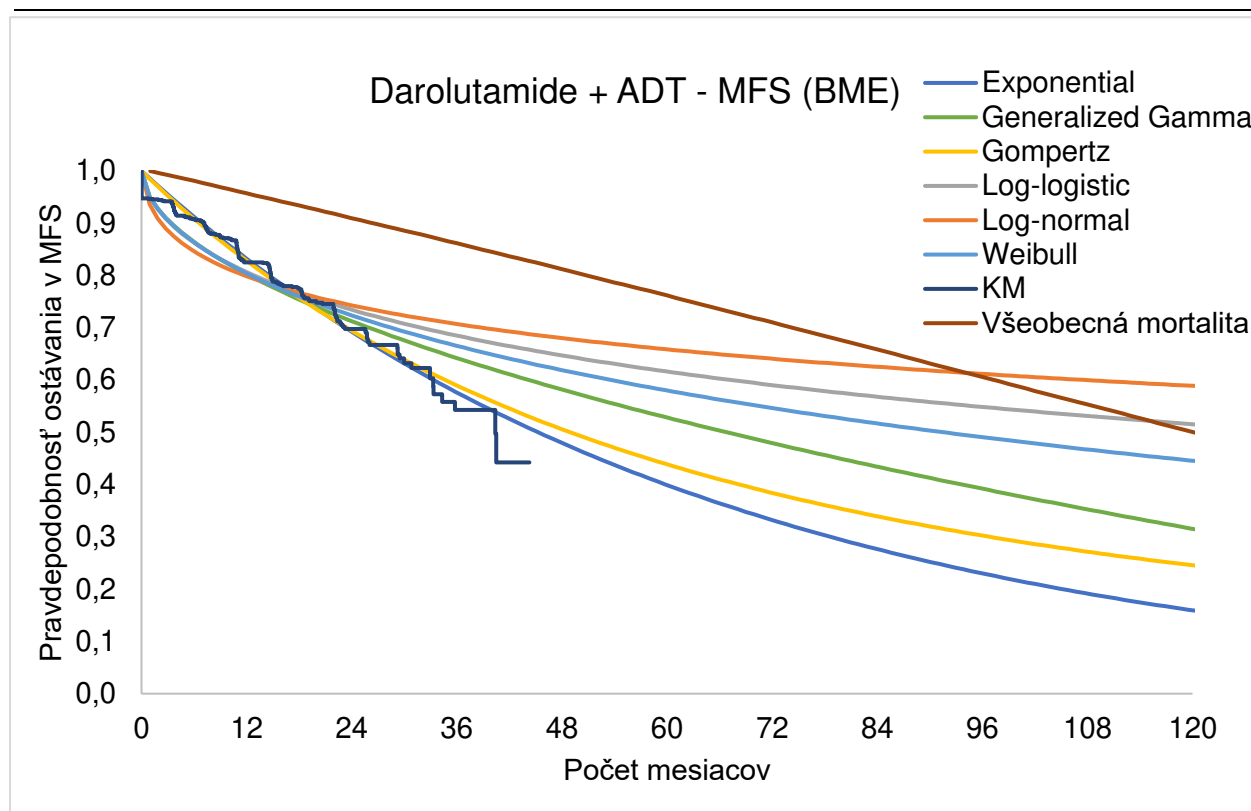
V scenári pre nastavenie BME DR k extrapolácii pre obe ramená preferuje použitie Exponenciálnej krivky, ktorá bola 2. najhoršia z hľadiska AIC/BIC. Obrázok 8 uvádza všetky extrapolácie MFS-BME pre ADT a Obrázok 9 pre DAR. Tabuľka 14 uvádza hodnoty AIC a BIC kritérií pre nastavenie BME.

Obrázok 8 Extrapolácia KM krivky prežívania bez metastáz pre ADT terapiu v nastavení BME (September 2018 data cut-off)



Zdroj: [4]

Obrázok 9 Extrapolácia KM krivky prežívania bez metastáz pre DAR+ADT terapiu v nastavení BME (September 2018 data cut-off)



Zdroj: [4]

Tabuľka 14 Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli MFS (pre nastavenie BME)

AIC/BIC kritéria pre BMC nastavenie	DAR+ADT		ADT	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	3 029,3	3 034,2	2 801,2	2 805,5
Weibull	3 004,1	3 013,8	2 777,9	2 786,6
Lognormal	2 999,5	3 009,2	2 756,7	2 765,4
Loglogistic	3 002,6	3 012,3	2 769,5	2 778,1
Gompertz	3 015,6	3 025,4	2 794,3	2 802,9
Generalised Gamma	3 001,4	3 015,9	2 752,8	2 765,7

Zdroj: [4]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

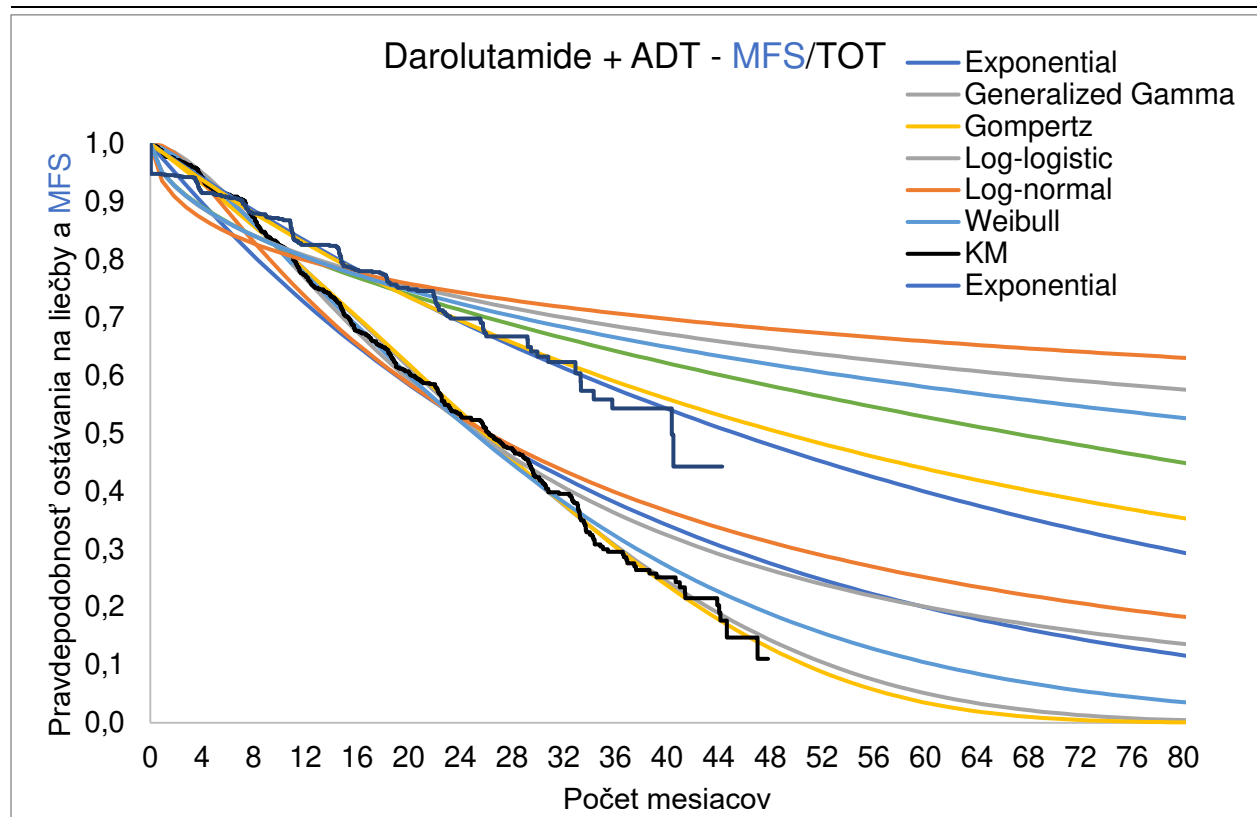
Ako bolo bližšie diskutované v časti 4.2, NIHO sa prikláňa k názoru, že reálnu klinickú skúsenosť lepšie reflektuje nastavenie BME (teda priznanie metastáz v dni 0 po retrospektívnom nezávislým prehodnotením snímok a odhalení metastáz), oproti nastaveniu BMC (cenzorovanie týchto pacientov) pretože rovnaký efekt nesprávnej diagnostiky nastáva aj v klinickej praxi – uvedené nastavenie tak lepšie reflektuje reálnu klinickú skúsenosť. Vzhľadom na spôsob konštrukcie modelu (v modeli je prístup BMC oproti BME konzervatívnejší a produkuje menej inkrementálneho QALY ako prístup BME), **NIHO akceptuje nastavenie BMC. Výber Weibullovej funkcie pre nastavenie BMC neakceptujeme.**

Sohľadom na pokles krivky TOT sa NIHO prikláňa ku extrapolácií Gompertzovou krivkou. Bližšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- V štúdií Spartan (APA) boli skeny vyhodnocované rovnako retrospektívnym hodnotením BICR, avšak štúdia nereportuje žiadne retrospektívne prehodnotenie snímok, ako tomu bolo v prípade štúdie Aramis. Navyše, uvedená skutočnosť je už mitigoaná randomizáciou – kedy efekt nesprávneho zaradenia pacientov nastal súčasne v oboch ramenách naraz (chyba nesprávne vyhodnoteného snímku nastala aj v skupine s placebom a to dokonca v pomerne vyššom počte - 5,2% v ramene s darolutamidom + ADT a 7,0% v placebo ramene). Dáta v nastavení BME reportuje DR aj v samotných výsledkoch štúdie.
- BME nastavenie v modeli kontra-intuitívne produkuje lepšie výsledky inkrementálneho QALY v prospech DAR + ADT v porovnaní s ADT. V nastavení BME, (extrapolované exponenciálnou krivkou, ktorú DR považuje za preferovanú) generuje voči APA + ADT ■■■ pridaných QALY a voči ADT ■■■ pridaných QALY, pričom nastavenie BMC (extrapolované Weibullovou krivkou, ktorú DR považuje za preferovanú) generuje inkrementálne QALY voči APA + ADT ■■■ a ■■■ voči ADT. Žiadosť o vysvetlenie tohto neintuitívneho výsledku bola zaslaná emailom kontaktnej osobe zo žiadosti dňa 23.9.2022, avšak podľa NIHO doručená odpoveď dostatočne nevysvetlila príčinu tohto správania sa modelu. NIHO sa z časových dôvodov nepodarilo zistiť presnú príčinu.
- Modelovanie MFS je spojené s neistotou z dôvodu, že DR nepredložil najaktuálnejšie dáta (dáta pre MFS zo septembra 2018, pričom dáta za OS a TOT sú z novembra 2019). Túto neistotu umocňuje aj skutočnosť, že krivka údajov TOT, ktorá koreluje s MFS (okrem toxicity, ktorá je v prípade lieku Nubeqa nízka, je hlavnou príčinou ukončenia liečby prechod do metastatickej fázy ochorenia) v cut-offe z 11/2019 výrazne poklesla oproti cut-offu z roka 9/2018. Očakávame, preto, že efekt poklesu by nastal aj v prípade sledovaných údajov MFS.
- Vzhľadom na to, že dôležitým faktorom zotrvania na liečbe je progresia do stavu mCRPC očakávame, že trend zotrvania na liečbe koreluje s MFS. Trend krivky ToT po najnovšom cut-offe dát zaznamenal pokles oproti zvyšku obdobia – predpokladáme preto, že podobný pokles by zaznamenala aj krivka MFS, pokiaľ by DR do FER zahrnul aj údaje MFS z 11/2019. Spárovanie krivky MFS z data cut-off 09/2018 s krivkou TOT z 11/2019 vo FER vyvoláva nepomer, kedy síce extrapolujeme priaznivejšie dáta MFS, avšak krivka TOT (od ktorej závisí cena lieku – čím kratšie pacient liek užíva, tým nižší ICER), je modelovaná s poklesom spôsobeným novými dátami z data cut-offu z 11/2019.
- Výber Weibullovej funkcie pre nastavenie BMC neakceptujeme, vzhľadom na pokles krivky TOT sa NIHO prikláňa ku extrapolácií Gompertzovou krivkou. Zmena nastavenia extrapolácie zvýšila ICUR DAR + ADT vs ADT o 2,9-tis. eur.
- Poukazujeme na skutočnosť, že dĺžka sledovania oproti dĺžke extrapolácie je nepomerne krátka (median-followup pri MFS je 17,9 mesiaca, pričom model extrapoluje prežívanie v základnom scenári až cez 20 rokov). Rozdiel medzi dĺžkou sledovania a extrapolácie prispieva k neistote v modeli.

DR upravil krivku TOT o dáta z data-cutu Novembra 2019, avšak dáta MFS ponechal zo septembra 2018.

Obrázok 10 Extrapolácia KM krivky prežívania bez metastáz (09/2018 data cut-off) a času na liečbe (11/2019 data cut-off) pre DAR+ADT



Zdroj:vlastné spracovanie na základe farmakoekonomického modelu ^[4]

Čas na liečbe (z angl. time on treatment, TOT)

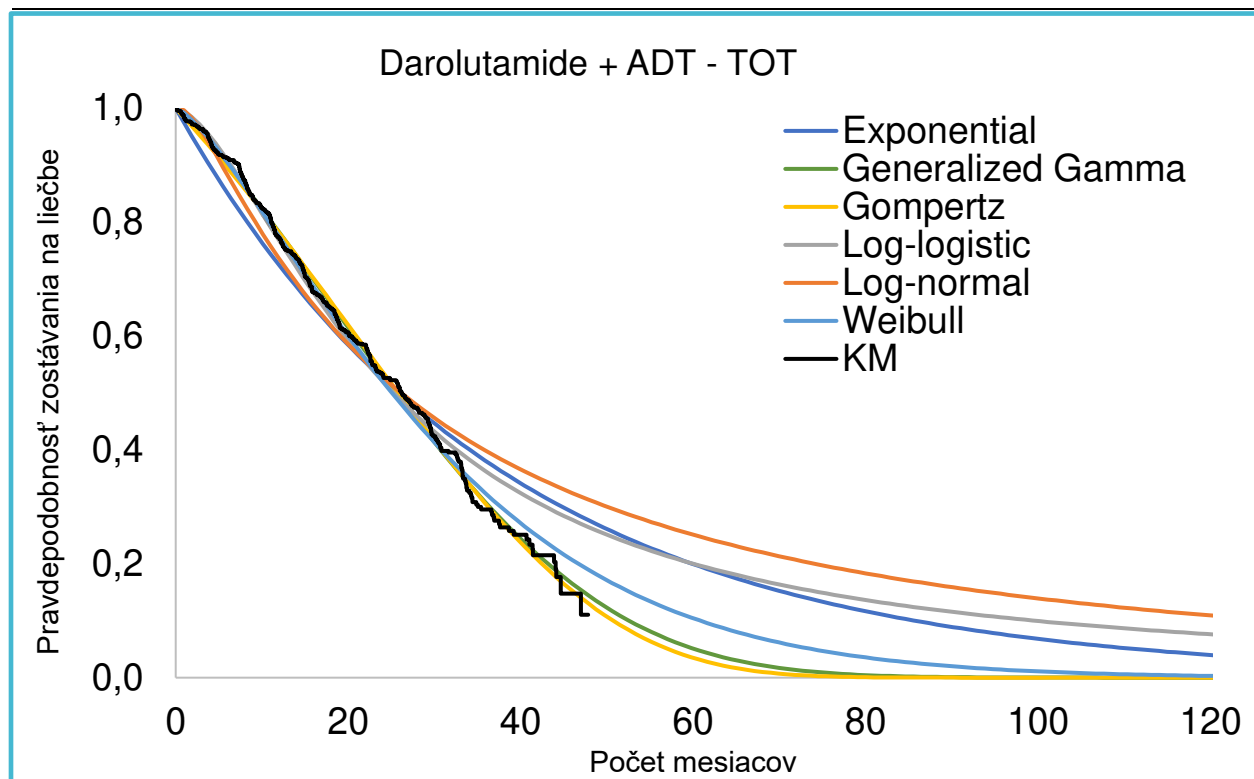
K modelovaniu času na liečbe boli použité dáta zo štúdie ARAMIS s mediánom dĺžky sledovania 29 mesiacov. ToT sa týka liečby DAR a APA, pretože ADT terapia je podávaná v DAR/APA ramene po celý zdravotný stav nmCRPC podobne ako v ramene ADT samotnom.

V základnom scenári bola podľa DR k extrapolácii použitá Gompertzova krivka, pretože väčšina ostatných kriviek podľa DR predpokladali prílišné zotrúvanie na liečbe aj po 10 rokoch, čo DR považuje za neočakávané v klinickej praxi.^[4]

Grafické znázornenie možných extrapolácií uvádzame v grafe nižšie, AIC a BIC hodnoty sú uvedené v tabuľke nižšie.

Modelovanie TOT pre APA bolo odvodené od TOT DAR s použitím HR pre MFS APA voči DAR.

Obrázok 11 Extrapolácia KM krivky času na liečbe (11/2019 data cut-off) pre DAR+ADT



Zdroj: [4]

Tabuľka 15 Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli ToT

DAR+ADT		
	AIC	BIC
Exponential	7 874,0	7 878,9
Weibull	7 822,3	7 832,0
Lognormal	7 922,4	7 932,1
Loglogistic	7 850,4	7 860,2
Gompertz	7 817,6	7 827,3
Generalised Gamma	7 817,8	7 832,3

Zdroj: [4]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

NIHO akceptuje výber Gompertzovej extrapoláčnej krivky (aj vzhľadom na najpriaznivejší štatistický fit a klinickú odôvodnenosť). Odvodenie TOT APA v modeli akceptujeme.

5.2.6. Údaje o kvalite života

Hodnoty utilít v modeli

Kvalita života spojená so zdravím (HRQOL) bola v štúdií ARAMIS zbieraná pomocou štandardizovaného dotazníka EQ-5D-3L. Hodnotu pre stav mCRPC DR odhadol ako vážený priemer hodnoty utilít a pomeru času strávených v 3 fázach klinických štádií. Hodnoty utilít použité na odhad váženého priemeru zdravotného stavu mCRPC boli prevzaté z údajov EQ-5D zozbieraných v niekoľkých externých štúdiách: PROSPER (mCRPC1 a mCRPC2), AFFIRM (mCRPC3) a PREVAIL (BSC).

Tabuľka 16 Vážené priemerné hodnoty utilít v stave mCRPC

	mCRPC 1	mCRPC 2	mCRPC 3	mCRPC BSC (paliatívna liečba)
Priemerná hodnota Lys	0,601	0,586	0,438	0,988
% strávené v zdravotnom stave	0,230	0,224	0,168	0,378
Hodnota mCRPC utility	0,810	0,798	0,688	0,590
Priemerná vážená hodnota utility	0,704			

Zdroj: ^[4]

Tabuľka 17 Hodnoty utilít použité v základnom scenári Cost utility analysis (CUA) modelu

Zdravotný stav /intervencia	Priemerná hodnota utility
nmCRPC – darolutamid/apalutamid + ADT	0,8134
nmCRPC – ADT	0,8134
mCRPC	0,7040

Zdroj: ^[4]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie neakceptujeme. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Akceptujeme použité hodnoty utilít pre jednotlivé stavy. NICE vo svojom hodnotení namieta, že odhady rokov života z TA377 použité na odhad váženej priemernej utility stavu mCRPC boli založené na pacientoch, ktorí dostávali BSC, čo môže podhodnotiť čas liečby po progresii, najmä v ramene ADT, pre ktoré sú dostupné účinnejšie lieky, ako pre DAR. Očakávaný výber liečby po progresii v každom ramene modelu je odlišný, väčšina pacientov v ramene ADT v prvej „fáze“ po progresii dostáva enzalutamid alebo abirateron, zatiaľ čo väčšina pacientov v ramene DAR dostáva docetaxel. Keďže pacienti v ramene ADT dostávajú po progresii účinnejšiu liečbu, strávia väčšiu časť času v stave mCRPC1 s pridruženou vyššou kvalitou života ako pacienti, ktorí progredujú pri darolutamide. S uvedeným sa podľa NICE stotožnil aj DR, ktorý model upravil na ADT 0,743 a DAR + ADT 0,705, čo viedlo k malému zvýšeniu ICUR. V slovenskom nastavení s ohľadom na akceptovanie predloženého nastavenia Následná liečba, nie je zmena kvality života na NICE preferenciu adekvátna. Model pri prínose neumožňuje adekvátne zohľadniť potenciálne rozdiely v terapiách. Úprava zloženia následnej liečby by v modeli ovplyvnila neúmerne náklady voči prínosom – preto NIHO nastavenie modelu v časti rozdelenia následnej liečby akceptoval.
- Neakceptujeme nezohľadnenie zvyšujúceho sa veku v hodnotách utilít. Zohľadnenie vplyvu nárastu veku v utilitách považujeme za nastavenie, ktoré bližšie zodpovedá klinickej praxi. Model sme preto upravili. Pri zmene sme vychádzali z metodiky výpočtu uvedenej v štúdií Ara and Brazier (2010), ktorú sme aplikovali aj pri NIHO hodnotení číslo 2.^[4] Nastavenie zvýšilo výslednú hodnotu ICUR voči ADT o 4,8-tisíc eur.

5.2.7. Použité disutility

Hodnoty dizutilít, ktoré nastanú pri jednotlivých AE alebo SSE DR prevzal z NICE TA580 a NICE TA377. Hodnoty dizutilít DR pre výpočet jednorázového dekrementu QALY pre obe ramená v modeli skombinoval s mierou výskytu udalostí a dobou trvania AE. Jednorázový dekrement QALY DR aplikoval na začiatku modelu, a pretože majú dekrementy veľmi malé hodnoty, DR očakáva, že budú mať minimálny vplyv na výsledok.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Uvedené nastavenie predložené DR akceptujeme. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.

- Dôvody, prečo DR zahrnul iba nežiadúce udalosti nad 15% štúdie Spartan neboli bližšie špecifikované. Reportovanie nežiadúcich účinkov nad 15% v štúdií Spartan mierne zvýhodňuje Apalutamid.
- Farmako-ekonomický model pracoval s AE 3/4 stupňa, ktoré mali výskyt $\geq 5\%$, a $\geq 15\%$ pre štúdiu Spartan. Toto nastavenie môže potencionálne podhodnocovať dopad AE na výsledok, nakoľko tie nežiadúce účinky, ktoré boli pod hranicou 5%, resp. 15% sa do hodnotenia AE v analýze nedostali – avšak v reálnej klinickej praxi sa tieto nežiadúce účinky vyskytovať budú. Súčet pravdepodobností AE stupňa 3/4 zahrnutých v modeli spoločnosti je 7,5% resp. 6,9% v ramenách darolutamidu a ADT. Hlásené percentá pacientov s AE stupňa 3/4 uvádzané v štúdií Aramis boli 24,8 %, resp. 20 %.
- Pre štúdiu Aramis boli ku dňu predloženia žiadosti v otázke bezpečnosti dostupné aj novšie výsledky z cut-offu z roku 2021, ktoré DR nepredložil. Chýbajúca aktualizácia dát predstavuje miernu neistotu, nemala by však zásadne ovplyvniť výsledky farmako-ekonomiky. Hodnotenie bezpečnosti APA v štúdií Spartan skončilo pri median follow-upe 20,3 mesiacov, teda ešte pred predloženým cut-offom sledovania nežiadúcich účinkov štúdie Aramis (median follow-up 29 mesiacov).
- Neistotu v hodnotení generuje skutočnosť, že v naivnom porovnaní nežiadúcich účinkov ramien s placebom oboch štúdií v štúdií Spartan pozorovalo v priemere väčšie množstvo pacientov nežiadúce účinky v ramene s placebom, oproti ramenu s placebom v štúdií Aramis. Výsledok bezpečnosti mohol byť ovplyvnený faktormi heterogenity v prospech DARu oproti APAu, keďže pacienti v štúdií Aramis mali odlišnú charakteristiku, ako pacienti v štúdií Spartan. Faktory heterogenity podrobne uvádzame v časti 4.4.2.
- Výsledok AE má iba veľmi malý vplyv na QALY, vzhľadom na relatívne nízku toxicitu liekov – preto neistoty v hodnotení bezpečnostim majú veľmi nízky potenciálny dopad na výsledok hodnotenia a použité nastavenie DR akceptujeme.

5.2.8. Náklady

Korekcia na polovicu cyklu

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Jednotkové náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa 03/2022 kategorizačného zoznamu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie neakceptujeme, výšky úhrady v modeli sme aktualizovali podľa ZKL 10/2022. Výšku úhrady za APA sme aktualizovali podľa neverejnej MEA dohody na hodnotu [redacted] eur za balenie. Zároveň, výšku úhrady za DAR sme nastavili podľa navrhovanej zľavenej výšky úhrady z FER. Po úprave ICUR poklesol o [redacted] -tisíc eur voči ADT. V porovnaní s APA bol DAR po zmene dominantný pri ponechaní ostatných nastavení zo základného scenára.

Rozloženie ADT terapií vstupujúcich do modelu

Tabuľka 18 uvádza rozdelenie jednotlivých ADT terapií vstupujúcich do modelu. Zdroj, z ktorého DR pri odhade zastúpenia jednotlivých terapií v koši vychádza nie je uvedený. DR vzhľadom na neistotu spôsobenú rozdelením liekov testoval v analýze senzitivity, v ktorej predkladá scenár s rozdielnym percentuálnym zastúpením ADT terapií. Podľa DR výsledky analýzy senzitivity ukazujú, že tento parameter má na výslednú hodnotu ICERu len minimálny vplyv.

Tabuľka 18 Podiel jednotlivých terapií v ADT koši

Liek	Percentuálne zastúpenie
Degarelix	30 %
Leuprorelín	30 %
Goserelín	10 %
Triptorelín	30 %

Zdroj: ^[4]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Rozloženie ADT terapií vzhľadom na nízky vplyv na ICER akceptujeme.

5.2.9. Následná liečba

DR pri modelovaní následnej liečby uvažoval s 3 líniami následnej starostlivosti. Následná starostlivosť má vzhľadom na nastavenie modelu dopad iba na náklady, ale nemá dopad na účinnosť.

Priemerný počet pacientov, u ktorých došlo k prvej, druhej alebo tretej progresii DR v modeli odhadol na základe podielu pacientov, ktorí sú nažive v každom ramene. Kurčenie doby, kedy dôjde k progresii ochorenia a pacient prechádza na 1. líniu následnej liečby použil nediskontovanú hodnotu MFS rokov života. Čas, v ktorom dôjde k sekundárnej a terciárnej progresii DR odhadol na základe váženého priemeru času stráveného v predchádzajúcej línii liečby a podľa váženej priemernej doby liečby a pomeru zastúpenia jednotlivých liekov v ďalšej línii. Priemerný čas liečby na liekoch DR prebral z literatúry (viď Tabuľka 19).

Tabuľka 19 Priemerná doba liečby v nasledujúcich líniiach po progresii (kumulatívne)

Liečivý prípravok	Priemerná doba liečby (týždne)	Priemerná doba liečby (cykly)	Zdroj
Žiadna liečba/BSC	■	■	Priemerná hodnota dĺžky trvania pre ostatné liečby
Abiraterón	■	■	NICE TA387
Docetaxel	■	■	Na základe počtu pacientov, ktorí začali a ukončili liečbu pri použití cut-offu dát 2018
Bicalutamid	■	■	
Enzalutamid	■	■	Medián doby do prerušenia liečby

Zdroj: ^[4]

Pri percentuálnom zastúpení jednotlivých liekov pre následnú liečbu, DR vychádzal zo štúdie ARAMIS. Liek kabazitaxel, ktorý nie je hrađený z verejného zdravotného poistenia (VZP) pomerne rozdelil medzi ostatné lieky, ktoré sú hrađené a BSC (viď Tabuľka 20). Podľa DR zároveň nie všetci pacienti v modeli dostanú následnú liečbu (podiel následnej liečby nedosiahne 100 %), pretože pacienti môžu zomrieť už v nemetastatickom stave alebo ich zdravotný stav po vzniku metastáz nebude taký, aby umožňoval nasadenie následnej terapie (napr. vyšší ECOG, zlá tolerancia chemoterapie, neskorý záchyt ochorenia, iné dôvody).

Tabuľka 20 Podiely následnej liečby podľa liečebného ramena (výpočet)

Liečivo	Darolutamid/Apalutamid + ADT	ADT
ADT (ďalší)	■	■
Abiraterón	■	■
Enzalutamid	■	■
Docetaxel	■	■
Bicalutamid	■	■
Celkom	■	■

Zdroj: [4]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Uvedené nastavenie akceptujeme. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Podľa NICE následná liečba v štúdií Aramis nie je v súlade s očakávanou liečbou v klinickej praxi, Očakávaný výber liečby po progresii v každom ramene modelu je odlišný, väčšina pacientov v ramene ADT v prvej „fáze“ po progresii by podľa klinických expertov NICE mala dostávať enzalutamid alebo abirateron, zatiaľ čo väčšina pacientov v ramene DAR + ADT by mala dostávať docetaxel.
- Akceptujeme nastavenie DR vzhľadom na skutočnosti, že nastavenie následnej liečby ovplyvňuje v modeli iba náklady a nie prínosy, na Slovensku neexistujú indikačné obmedzenia, ktoré by jasne definovali postup liečby, a zároveň to nevyplýva ani zo vstupov oslovených odborníkov.

Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na výkony na zdravotnú starostlivosť použil databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva, pri nákladoch súvisiacich s nežiadúcimi a symptomatickými skeletálnymi udalosťami boli určené na základe DRG kódu X62Z.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Analýza senzitivity preukázala, že náklady na nežiadúce udalosti majú na výslednú hodnotu ICERu minimálny vplyv, preto nastavenie akceptujeme. V postupe DR sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

V základnom nastavení modelu DR neuvažuje s nákladom na nespotrebovanú časť balení DAR a APA.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie neakceptujeme. V rámci úpravy modelu sme pripočítali náklady na polovicu balenia pri DAR aj APA, čím sme zohľadnili, že v priemere pri ukončení liečby (z akéhokoľvek dôvodu), ostáva polovica nespotrebovaného balenia, ktorá už z VZP bola uhradená. Vo výpočte sme zohľadnili aj diskontáciu. Zmena nastavenia navýšila ICUR DAR voči ADT o 1,4-tisíc eur.

5.2.10. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

DR predložil model, v ktorom sa výsledok prepočítava priamo, bez potreby zapojenia makier a výpočet sa realizuje okamžite. V niekoľkých prípadoch v modeli vznikli problémy s prerátaním výsledkov po úpravách, model vtedy neprepočítal hodnoty, hoci vstupy boli správne nastavené. Z tohto dôvodu sme museli niektoré prepojenia vložiť

opakovane, po čom už model fungoval správne. Za zdroj neistoty považujeme produkovanie pre darolutamid lepších výsledkov v MFS nastavení BMC ako v nastavení BME.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný ekonomický model, v ktorom DR pridal porovnanie s APA, predložený cez neverejnú zónu v základnom nastavení. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. DAR je v základnom scenári nákladovo neefektívny voči ADT s ICUR ██████ Eur /1 QALY, avšak nákladovo efektívny voči APA. Náklady na DAR sú v základnom scenári nastavené podľa oficiálnej požadovanej úhrady 3 219, 99 Eur. DR deklaroval ochotu poskytnúť úhradu na úrovni ██████ Eur.

Tabuľka 21 výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	DAR	APA	ADT
Roky života (diskontované)	█	█	█
QALY			
pred progresiou	█	█	█
po progresii	█	█	█
zníženie kvôli NÚ	█	█	█
spolu	█	█	█
Náklady			
MFS náklady na lieky (DAR / APA)	█	█	█
MFS ADT	█	█	█
MFS podanie liekov	█	█	█
NÚ	█	█	█
Symptomatické skeletálne udalosti (SSE)	█	█	█
MFS monitoring	█	█	█
PD lieky	█	█	█
PD podanie liekov	█	█	█
PD monitoring	█	█	█
spolu	█	█	█
DAR vs. ADT vs. APA			
Inkrementálne QALY		█	█
Inkrementálne náklady		█	█
ICUR		█	█
Prahová hodnota - násobok *		█	█
Prahová hodnota - v eur *		█	█

* doplnené NIHO

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

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

- Zmena výšky úhrady pre APA podľa úhrady MEA (■ eur za balenie).
 - Zmena výšky úhrady pre DAR podľa navrhovanej zníženej výšky úhrady (■ eur za balenie).
 - Pre OS aplikovanie HR=1 DAR voči APA z dôvodu nepreukázania štatisticky významného zlepšenia.
 - Zmena ostatných jednotkových nákladov na lieky podľa ZKL 10/2022.
 - Pridanie poklesu utilít z dôvodu zvyšujúceho sa veku pacientov.
 - MFS extrapolácia upravená na Gompertzovu krivku.
- Do modelu sme pridali náklad na polovicu balenia DAR / APA pre zohľadnenie nespotrebovaných balení.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, darolutamid dosahuje ICUR voči ADT na úrovni **45 001 Eur/ 1 QALY**, a preto je voči ADT nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s ADT je 50 587 Eur / 1 QALY).

Vzhľadom na nižšie náklady (princíp CMA) je darolutamid nákladovo efektívny aj v porovnaní s apalutamidom. DAR má v scenári NIHO oproti APA nižšie inkrementálne QALY (■), aj inkrementálne náklady (■ Eur). Prínos DAR voči APA na základe diskusie nižšie považujeme za rovnaký (QALY = 0).

- Slovenská lieková legislatíva nepracuje s možnosťou záporných prahových hodnôt, na rozdiel od NICE.
- Rozdiel v QALY výsledku DAR vs. APA (■) je veľmi nízky s ohľadom na celkové generované QALY a inkrementálne QALY voči ADT.
- Rovnocennú účinnosť DAR a APA vo svojom hodnotení deklaroval český SÚKL^[38] aj kanadský CADTH.^[6]
- V modeli sú prítomné pozitívne riziká v prospech DAR.
 - DAR mal numericky, avšak nie štatisticky signifikantne lepšie HR OS v základnom scenári (HR OS APA vs DAR = 1,13), ktoré sme upravili v modeli na identické s APA (HR OS APA vs DAR = 1).
 - DR do modelu zahrnul nežiadúce udalosti pre APA + ADT s výskytom nad 15%, pričom pre DAR + ADT a ADT nad 5%.
- Napriek akceptovaniu predpokladu rovnocenného prínosu, nastavenie je spojené s neistotou, čo by malo byť reflektované v dodatočnej zľave.

Výsledok NIHO je všeobecne s spojený s významnou neistotou a môže byť optimistický v kontexte neistoty odhadu dlhodobého prínosu, ktorá bola diskutovaná v časti 5.2.

Tabuľka 22 výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	DAR+ADT	APA+ADT	ADT
Roky života (diskontované)	■	■	■
QALY			
pred progresiou	■	■	■
po progresii	■	■	■
zníženie kvôli NÚ	■	■	■
zníženie kvôli SSE	■	■	■
spolu	■	■	■
Náklady			
MFS náklady na lieky (DAR / APA)	■	■	■

MFS náklady na ADT	█	█	█
MFS podanie liekov	█	█	█
Nežiadúce účinky	█	█	█
Náklady na SSE	█	█	█
MFS monitoring	█	█	█
PD lieky	█	█	█
PD podanie liekov	█	█	█
PD monitoring	█	█	█
spolu	█	█	█
DAR + ADT vs. APA + ADT vs ADT			
Inkrementálne QALY		█	█
Inkrementálne náklady		█	█
ICUR		DAR lacnejší ale menej účinný	45 001,24 Eur
Prahová hodnota – násobok			3
Prahová hodnota - v eur			50 587,46 Eur

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Vyjadrenie NIHO k návrhom MEA

DR vo FER predložil scenár so zníženou neverejnú výšku úhrady vo výške █ Eur, označenú ako „obchodné tajomstvo“, čím deklaroval ochotu poskytnúť túto zľavu. Predložená znížená výška úhrady vo FER vedie k nákladovo efektívnej úhrade v NIHO scenári, splnenie kritérií podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. však je spojené s neistotou a preto odporúčame požadovať dodatočnú zľavu.

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Výsledok NIHO je spojený s významnou neistotou a môže byť optimistický v kontexte neistoty odhadu dlhodobého prínosu, ktorá bola diskutovaná v časti 5.2.

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v tabuľke nižšie. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 23: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z oficiálnej úhrady v ZKL
Nízka až mierna	█
Stredná	█
Vysoká	█

Zdroj: ^[4]

Darolutamid v nastavení NIHO dosiahol mierne záporný výsledok QALY voči apalutamídu (█ QALY). Hoci s ohľadom na ďalšie faktory predpokladáme rovnocennosť liečiv (QALY = 0), tento predpoklad je spojený s neistotou.

DR v ekonomickom modeli používa parametrizáciu krátkych a veľmi nezrelých dát o OS zo štúdie Aramis na odhadovanie prínosu v 27-ročnom časovom horizonte. DR dáta o MFS neaktualizoval pri najnovšom cut-offe 11/2019,

tak, ako aktualizoval OS a TOT, čo pridáva miernu neistotu. Pochybnosti vyvoláva rovnako aj skutočnosť, že nastavenie BME (teda priznaní pacienti s metastázami v dni 0 – teda nastavenie, ktoré preferuje NIHO) kontra-intuitívne produkuje lepšie výsledky, ako nastavenie BMC, teda cenzorovaní pacienti s metastázami v dni 0. NIHO z uvedených dôvodov zvolil konzervatívnejší prístup BMC, aj napriek presvedčeniu, že klinickú realitu lepšie odráža nastavenie BME. Z uvedených dôvodov (bližšie diskutovaných v časti 5.2) považujeme neistotu výsledkov farmako-ekonomiky za vysokú a s prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■ % z oficiálnej úhrady v ZKL.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, niektoré nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. DAR + ADT v preferovanom NIHO nastavení modelu preukázal klinický prínos voči liečbe ADT (■ QALY), avšak proti APA + ADT bol DAR iba porovnateľný, resp. mierne horší (■ QALY) prínos.

Darolutamid pri navrhovanej zľavnenej úhrade spĺňa kritérií podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Darolutamid dosahuje ICUR voči ADT na úrovni 45,0-tisíc eur / QALY, pričom prahová hodnota je 50,6-tisíc eur / QALY. Prínos darolutamidu a apalutamidu považujeme za identický. Vzhľadom na nižšie náklady (■ eur) je darolutamid nákladovo efektívny.

Výsledok je spojený s veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu mierne záporného výsledku QALY voči apalutamídu, extrapolácii veľmi nezrelých dát pri OS a nutnosti použitia BMC dát pri nastavení MFS namiesto BME dát. Odporúčame preto požadovať dodatočnú zľavu aspoň ■ %, čo zodpovedá maximálnej úhrade za balenie Nubeqa najviac vo výške ■ eur.

Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky (zaradenie k 03/2023)

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Počet nových pacientov na Nubeqa	█	█	█	█	█	█
Celkový počet pacientov na Nubeqa na konci roka	█	█	█	█	█	█
Počet spotrebovaných balení	194	729	1 447	1 777	2 013	1 935
Náklady na Nubeqa – hrubý dopad; EUR	█	█	█	█	█	█
Náklady na nahrádzanú liečbu* (Erleada); EUR	█	█	█	█	█	█
Čistý dopad Nubeqa; EUR	█	█	█	█	█	█

* odvodené z oficiálnej výšky úhrady v ZKL

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

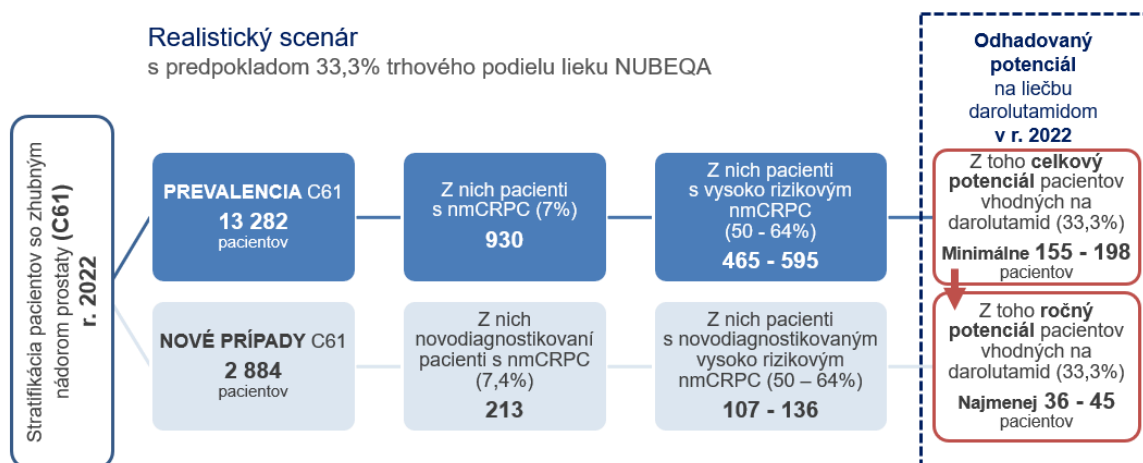
Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia (zaradenie k 03/2023)

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet nových pacientov na Nubeqa	█	█	█
Celkový počet pacientov na Nubeqa na konci roka	█	█	█
Počet spotrebovaných balení	303	870	1 447
Náklady na Nubeqa – hrubý dopad; EUR	█	█	█
Náklady na nahrádzanú liečbu* (Erleada); EUR	█	█	█
Čistý dopad Nubeqa; EUR	█	█	█

* odvodené z oficiálnej výšky úhrady v ZKL

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 12: Kalkulácia počtu pacientov užívajúcich liek Nubeqa podľa DR



Zdroj: [4]

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme niektoré predpoklady, ktoré pri základnom scenári použil DR. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- V predložennom modeli dopadu na rozpočet absentuje kalkulácia počtu pacientov. DR vo FER uvádza, že počet pacientov odvodil na základe prevalencie a incidencie ochorenia. Z podkladov nie je zrejmé toto prepojenie, DR v modeli použil fixné hodnoty bez ďalšieho vysvetlenia. Potenciálne použitie prevalencie nepovažujeme za adekvátne ani pre prvotný nábeh, keďže pacienti v požadovanej indikácii už v súčasnosti môžu byť liečení apalutamidom, liečba darolutamidom bude zvažovaná u nových pacientov. S ohľadom na uvedené a v súlade s NICE hodnotením dopadu na rozpočet ^[42], pre ododenie počtu pacientov sme použili odhad incidencie.
- Akceptujeme predpoklad o 7,4% zastúpení pacientov s vysokorizikovým nmCRPC v rámci incidencie PC, považujeme ho však za veľmi neistý a potenciálne nadhodnotený. NICE vo svojom hodnotení predpokladal, že tento podiel je 2,4% ^[42]. V požadovanej indikácii NIHO v súčasnosti hodnotí aj liečivo enzalutamid, v podkladoch DR použil podiel približne 6,4% ^[45]. Pri kategorizovaní apalutamidu DR predpokladal v 11/2021 podiel 7,4%, ktorý bol odvodený z odhadov vybraných slovenských odborníkov ^[44].
- Súhlasíme s DR, že podiel pacientov s vysokým rizikom rozvoja metastáz môže byť v použitom rozmedzí 50 – 64%. NICE predpokladal podiel 60%. Pre účely modelovania dopadu na rozpočet aplikujeme 57% podiel.
- Penetráciu na úrovni 33,3% považujeme za odôvodnenú. V NIHO nastavení predpokladáme v prvý rok polovičný nábeh, od druhého roka plný nábeh. Pomalší nábeh nepovažujeme za opodstatnený.
- Výšku úhrady za apalutamid sme upravili na základe platných MEA zmlúv.
- Mieru zotrvania na liečbe sme v NIHO nastavení pre apalutamid upravili podľa TOT apalutamidu z ekonomického modelu (DR v základnom scenári použil identickú mieru ako pri darolutamide).
- V NIHO nastavení sme predpokladali konštantnú incidenciu 213 pacientov ročne, odvodenú z odhadov NCZI pre rok 2022. Predpokladali sme tiež rovnomerný nábeh pacientov na liečbu počas roka.

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Pri navrhovanej neverejnej výške úhrady [REDACTED] eur za balenie Nubeqa, predpokladáme sumárnu úhradu VZP v tretí rok od kategorizácie vo výške [REDACTED]-mil. eur. Čistý dopad (pri zohľadnení nahrádzania apalutamidu) odhadujeme [REDACTED]. Mieru neistoty pri dopade na rozpočet hodnotíme ako vysokú, pramení najmä z neistoty pri odhade podielu pacientov s nmCRPC.

Za podmienok NIHO odporúčanej minimálnej zľavy ([REDACTED]) odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Nubeqa v tretí rok od kategorizácie vo výške [REDACTED]-mil. eur., pričom čistý dopad na VZP po zarátaní nahrádzanej liečby bude [REDACTED].

Podrobné výsledky uvádzame v tabuľkách 26 a 27 nižšie.

Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky (zaradenie k 03/2023)

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Počet nových pacientov na Nubeqa	█	█	█	█	█	█
Celkový počet pacientov na Nubeqa na konci roka	█	█	█	█	█	█
Počet spotrebovaných balení	90	390	826	1 016	1 146	1 197
Náklady na Nubeqa pri navrhovanej neverejnej úhrade vo výške █ eur za balenie; EUR	█	█	█	█	█	█
Náklady na Nubeqa pri NIHO odporúčanej úhrade vo výške █ eur za balenie; EUR	█	█	█	█	█	█
Náklady na nahrádzanú liečbu (Erleada); EUR	█	█	█	█	█	█
Čistý dopad Nubeqa pri navrhovanej neverejnej úhrade vo výške █ eur za balenie; EUR	█	█	█	█	█	█
Čistý dopad Nubeqa pri NIHO odporúčanej úhrade vo výške █ eur za balenie; EUR	█	█	█	█	█	█

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia (zaradenie k 03/2023)

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet nových pacientov na Nubeqa	█	█	█
Celkový počet pacientov na Nubeqa na konci roka	█	█	█
Počet spotrebovaných balení	141	483	822
Náklady na Nubeqa pri navrhovanej neverejnej úhrade vo výške █ eur za balenie; EUR	█	█	█
Náklady na Nubeqa pri NIHO odporúčanej úhrade vo výške █ eur za balenie; EUR	█	█	█
Náklady na nahrádzanú liečbu (Erleada); EUR	█	█	█
Čistý dopad Nubeqa pri navrhovanej neverejnej úhrade vo výške █ eur za balenie; EUR	█	█	█
Čistý dopad Nubeqa pri NIHO odporúčanej úhrade vo výške █ eur za balenie; EUR	█	█	█

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
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 ujmach 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?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
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 potenciálne 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 neploleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony/záväzná pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1. Analýza prínosu a straty zdravia (F0011, F0104)

Klinické dáta nepreukázali štatisticky významný prínos DARu v porovnaní s APAom v celkovom MFS ani OS. Potenciálne výhody DARu možno pozorovať z hľadiska vhodnejšieho bezpečnostného profilu pre určitých pacientov –

najmä z pohľadu menšieho rizika vzniku fraktúr a pádov. Výsledky štúdií však v tomto ohľadle mohli byť ovplyvnené vyšším počtom pacientov, ktorí užívali lieky proti rednutiu kostí (89,8% pri APAe vs. 96,8% pri DARE), či ostatným heterogenitám v charakteristike pacientov.

Neboli identifikované žiadne významné potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie DARu. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborníci uviedli, že by uvítali, ak by bol na SR dostupný jeden z trojice liekov APA/DAR/enzalutamid pre liečbu nmCRPC. Na SR bol medzičasom už v požadovanej indikácii kategorizovaný liek APA.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Úhrada DAR je spojená s miernou úsporou finančných zdrojov VZP, keďže DAR je lacnejší ako APA. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.3.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023)

DAR sa podáva perorálne vo forme tabliet a pacient ich môže užívať doma. Podávanie má začať a sledovať klinický onkológ alebo urológ. V tomto zmysle neexistuje žiadna dodatočná záťaž pre poskytovateľa v porovnaní s užívaním APA.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa navrhovaného indikačného obmedzenia môže liek predpísať urológ alebo onkológ a úhrada liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Liek by malo byť možné predpísať dospelých mužov, u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia, s PSADT \leq 10 mesiacov. Liečba by mala byť hrazená do času, kedy dôjde k rádiografickej progresii ochorenia alebo do rozvoja neprijateľnej toxicity.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1. Očakávaná a úsudok pacienta o hodnote technológie (H0100)

Liga proti rakovine uviedla, že nemá skúsenosti s DARom. Uvedené tvrdenie je založené na vyjadrení patientskej organizácie v Anglicku „Prostate Cancer UK“, ktorú publikoval NICE v svojom hodnotení: „Štúdia ARAMIS preukázala, že daralutamid oneskoruje progresiu rakoviny prostaty v priemere o 22 mesiacov, čo umožňuje pacientom oddialiť symptomatické príhody, ktoré sa vyskytujú po progresii do metastatického štádia rakoviny prostaty.

Táto liečba umožňuje pacientom aktívne liečiť svoj stav, namiesto toho, aby naň len čakali do progresie ochorenia. To pacientovi pomáha predĺžiť čas, počas ktorého pacient žije bez symptómov spojených s pokročilou rakovinou prostaty.

Niektoré bežné nežiaduce účinky, ako je únava a asténia, sa vyskytovali menej často ako v štúdiách ostatných androgénových receptorov novej generácie (enzalutamid a APA). DAR sa nespájal s vyšším výskytom pádov alebo zlomenín ako placebo (ako bolo pozorované v štúdiách iných inhibítorov androgénových receptorov novej generácie), vďaka čomu menej pacientov prerušilo liečbu v dôsledku nežiaducich vedľajších účinkov.

DAR sa užíva ako jedna tableta dvakrát denne, zatiaľ čo APA sa podáva ako štyri tablety raz denne.

7.3.2. Rovnosť prístupu (H0201)

APA je jedinou v súčasnosti uhrádzanou liečbou u pacientov nmCRPC. Odborník A poznamenal, že DAR je rovnako ako APA jednou z možností liečby nmCRPC odporúčaných podľa najnovších medzinárodných štandardov. Schválenie DARu by umožnilo rozšíriť výber lekárom, ktorí by sa mohli rozhodnúť pre dve možné alternatívy liečby, namiesto jednej, ktorá je aktuálne dostupná.

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

Vzhľadom na predpokladanú rovnakú účinnosť DAR ako APA neočakávame výrazný vplyv lieku na prácu a každodenný život.

7.3.4. Komunikácia medzi lekárom a pacientom (H0203)

Vzhľadom na absentujúci vstup pacientov do hodnotenia Nubeqa neboli identifikované pre túto otázku žiadne špecifické aspekty.

7.3.5. Zraniteľné skupiny pacientov (C0005, F0005)

DAR sa vzhľadom na charakteristiku ochorenia podáva dospelým pacientom v pokročilom veku, ktorí boli aj predmetom štúdií účinnosti a bezpečnosti DARu.

Neexistujú žiadne klinické údaje o použití liečiva u pacientov s anamnézou klinicky významného kardiovaskulárneho ochorenia v posledných 6 mesiacoch - vrátane cievnej mozgovej príhody, infarktu myokardu, závažnej/nestabilnej angíny pectoris, koronárneho/periférneho arteriálneho bypassu a symptomatického kongestívneho zlyhania srdca, či ťažkou poruchou funkcie pečene alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek, keďže títo pacienti boli vylúčení z klinických štúdií. Z tohto dôvodu nebola bezpečnosť DARu u týchto pacientov preukázaná.

Používanie silných induktorov CYP3A4 a P-gp počas liečby DARom môže znížiť plazmatické koncentrácie DARu a neodporúča sa, pokiaľ existuje terapeutická alternatíva. Má sa zvážiť výber alternatívneho súbežne podávaného lieku, ktorý má menší potenciál indukovať CYP3A4 alebo P-gp.

U pacientov sa majú sledovať nežiaduce reakcie spôsobené substrátmi BCRP, OATP1B1 a OATP1B3, pretože súbežné podávanie s DARom môže zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto substrátov. Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu s rosuvastatínom, pokiaľ existuje terapeutická alternatíva.

Liek NUBEQA obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.^[32]

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých

zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrujúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť budovanie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7): MUDr. Matej Palenčár
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Daniel Kozák, M.Sc.
Autor: Bc. Adam Bačík

Podpora

Interná kontrola: Daniel Kozák, M.Sc.
Klinickí odborníci: [REDACTED]

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

Bačík A., Kozák D., Palenčár M.; Liečivo darolutamid (Nubeqa) na liečbu kastračne rezistentného nemetastatického karcinómu prostaty (nmCRCP); Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu č. 06; 2022, Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori a recenzenti, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetha (<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 odpovedi vo formulári a sú pomenované v Apendixe .

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jej obsahom. NIHO je zodpovedné 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 EUnetha (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] ARA, R., BRAZIER, J.E.; Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; 2010. [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(10\)60090-3/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(10)60090-3/fulltext)
- [2] AXEL HEIDENREICH A., PATRICK J., BASTIAN B., JOAQUIM BELLMUNT C., MICHEL BOLLA D., STEVEN JONIAU E., et al.; EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. European Association of Urology; 2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24321502/>
- [3] BAYER AG. A Multinational, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Efficacy and Safety Study of Darolutamide (ODM-201); Men With High-risk Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer ; 2022; Dostupné na internete: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02200614>
- [4] BAYER AG. Farmakoekonomický rozbor lieku na účely kategorizácie liekov. Dostupné na internete: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/23979>
- [5] VŠZP a.s.; Preventívna urologická prehliadka pre mužov od 40 rokov. Dostupné na internete: <https://www.vszp.sk/benefit/zoznam-benefitov/pre-poistencov/preventivna-urologicka-prehliadka-muzov-od-40-rokov.html>
- [6] CADTH; Final Clinical Guidance Report, Darolutamide (Nubeqa) for Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer; 2020; Dostupné na internete: <https://www.cadth.ca/darolutamide-nubeqa-non-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-details>
- [7] European Medicines Agency. Nubeqa; 2020; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nubeqa>
- [8] TYAS, E., KILVERT H., BIRNIE R.; 2722: Darolutamide for Patients with High-Risk Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the UK – Statistical Analysis Technical Report – Data Cut Off 15 November 2019; 2020
- [9] EUNETHTA; GUIDELINE COMPARATORS & COMPARISONS: Direct and indirect comparisons; 2015; https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Comparators-Comparisons-Direct-and-indirect-comparisons_Amended-JA1-Guideline_Final-Nov-2015.pdf
- [10] FALLAH, J. et al.; Survival outcomes in older men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer treated with androgen receptor inhibitors: a US Food and Drug Administration pooled analysis of patient-level data from three randomised trials; In The Lancet. Oncology;. 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34310904/>
- [11] FIZAZI, K. et al.; Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide; New England Journal of Medicine ; 2020; <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2001342>
- [12] N. MOTTET, P. CORNFORD, R.C.N. VAN DEN BERGH, et al.; European Association of Urology, 2022; https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022_2022-04-25-063938_yfos.pdf
- [13] NICE; Single Technology Appraisal Darolutamide with androgen deprivation therapy for treating non-metastatic hormone-relapsed prostate cancer [ID1443] Committee Papers; 2020; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta660/resources/darolutamide-with-androgen-deprivation-therapy-for-treating-hormonerelapsed-nonmetastatic-prostate-cancer-pdf-82609252402885>
- [14] RAWLA, P.; Epidemiology of Prostate Cancer. In World Journal of Oncology ; 2019; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6497009/>

- [15] SCHER, H.I. et al. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model; 2015; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26460686/>
- [16] SCHER, H.I. et al.; Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3.; Journal of Clinical Oncology ; 2016; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903579/>
- [17] SMALL, E.J. et al.; Impact of intervening in high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (HRnmCRPC) on metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) disease burden.; Journal of Clinical Oncology ; 2018; https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e17010
- [18] WENZEL, M. et al.; Overall survival and adverse events after treatment with darolutamide vs. apalutamide vs. enzalutamide for high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis; 2022; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34054128/>
- [19] NICE; Information about darolutamide | Darolutamide with androgen deprivation therapy for treating hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer | Guidance; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta660/chapter/2-Information-about-darolutamide>
- [20] Aragon Pharmaceuticals, Inc.; A Study of Apalutamide (ARN-509) in Men With Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer - Study Results; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01946204>
- [21] Nancy A Dawson, MD ; W Robert Lee, MD, MS, MEd; Jerome P Richie, MD, FACS; Alternative endocrine therapies for castration-resistant prostate cancer – UpToDate; https://www.uptodate.com/contents/alternative-endocrine-therapies-for-castration-resistant-prostate-cancer?search=nmcrcp&topicRef=112896&source=see_link
- [22] Worlddata.info; Average height of men and women worldwide; <https://www.worlddata.info/average-bodyheight.php>
- [23] Bayer AG; Darolutamide – technical report
- [24] NCZI; Národný onkologický register SR – Odhad incidencie zhubných nádorov; [https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:\[%22M%22\],%22rok-od%22:1997,%22rok-do%22:2030,%22diagnoza%22:\[%22C61%22\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:[%22M%22],%22rok-od%22:1997,%22rok-do%22:2030,%22diagnoza%22:[%22C61%22]})
- [25] Státní ústav pro kontrolu léčiv; NUBEQA, <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0238887&tab=prices>
- [26] Nancy A Dawson, MD; Paul Leger, MD et. al; Overview of the treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC); https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-castration-resistant-prostate-cancer-crpc?search=nmcrcp&source=search_result&selectedTitle=2-10&usage_type=default&display_rank=2#H3977695673
- [27] Union; Prehliadka u urológa; <https://www.union.sk/prehliadka-u-urologa>
- [28] Dôvera; Preventívne prehliadky; 2018; <https://www.dovera.sk/poistenec/potrebujem-poradit/navsteva-lekara-a-prevenicia/preventivne-prehliadky>
- [29] American Cancer Society; Surgery for Prostate Cancer; Prostate Cancer Risk Factors; <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
- [30] American Cancer Society; Surgery for Prostate Cancer; Radiation Therapy for Prostate Cancer; <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/treating/radiation-therapy.html>
- [31] NCDRISC, Height ranking; <https://www.ncdrisc.org/height-mean-ranking.html>
- [32] ADC.SK; SPC NUBEQA 300 mg filmom obalené tablety; <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/nubeqa-300-mg-filmom-obalene-tablety-562218.html>

- [33] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Goserelín; https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=99174
- [34] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku – Apalutamide; https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=0334D
- [35] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku - Firmagon; https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=65735
- [36] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku – Leuprorelín; https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=80448
- [37] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Triptorelín; https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=58623
- [38] SÚKL; ROZHODNUTÍ; <https://www.sukl.cz/modules/procedures/doc.php?id=524271234>
- [39] American Cancer Society; Surgery for Prostate Cancer; <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/treating/surgery.html>
- [40] Cancer Research UK ; Symptoms of metastatic prostate; <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/prostate-cancer/metastatic-cancer/symptoms>
- [41] Shore N., Oliver L., Shui I., Gayle A., Wong KO. Y., Kim J., Payne KS., Amin KS., Ghat S.; Systematic Literature Review of the Epidemiology of Advanced Prostate Cancer and Associated Homologous Recombination Repair Gene Alterations; ;The Journal of Urology; 2021 <https://www.auajournals.org/doi/epdf/10.1097/JU.0000000000001570>
- [42] NICE; Cost effectiveness | Darolutamide with androgen deprivation therapy for treating hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer; 2020; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta660/chapter/3-Committee-discussion#cost-effectiveness>
- [43] Saad F., Bögemann M., Suzuki K., Shore N.; Treatment of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: focus on second-generation androgen receptor inhibitors; <https://www.nature.com/articles/s41391-020-00310-3>
- [44] Žiadosť o podmienené zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku – Erleada; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/22757>
- [45] Žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny – Xtandi; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26250>

9. Prílohy

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od odborníka, ktorý by podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka A

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový je proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk.

Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:

- Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu.
- Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

O vás	
Vaše meno	████████████████████
Názov organizácie	████████████████████
Pracovná pozícia	
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov

	X špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uved'te):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. Objektívna odpoveď, odpoveď, PFS a OS 2. Zlepšenie prežívania nad 3 mesiace, 3. Áno, avšak vid nižšie
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	1. Neviem 2. Nie
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Nie je používané ani v rámci SPC
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. Štandardne – histológia, PSA, zobrazovacie vyšetrenia 2. Nie je k dispozícii žiadne štandardne kategorizované liečivo, len lieky na výnimky, avšak vo svete sú komparátory s podobnou efektívnosťou apalutamid, enzatumamid (kontraindikované pri epilepsii) a abirateron (ma len nerandomizované dáta v danej indikácii) 3. Nie 4. Everolimus, sorafenib, pazopanib
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Klinický onkológ
Etické a organizačné aspekty	
H0201	

Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	všetci
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?	Nie
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Klinický onkológ
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> Ide o malú podskupinu pacientov, pre ktorú by mal byť k dispozícii jeden z nasledovných preparátov: darolutamid, apalutamid, enzatumid (kontraindikované pri epilepsii) a abirateron (má len nerandomizované dáta v danej indikácii) 	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie.

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 darolutamid v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 emailovej žiadosti o vysvetlenie. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie. Kompletné dokumenty žiadostí a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie. Informácie meniace žiadosť samotnú NIHO žiada DR, aby do konania na portály kategorizácie doplnil.

Výzva na súčinnosť číslo 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania otázky: 23.09.2022	Dátum odpovede: 30.09.2022	
<p>Vysvetlenie dôvodu, prečo sa v ekonomickom modeli pri zmene nastavenia MFS z BMC na BME zníži hodnota inkrementálneho QALY voči Apalutamidu (pri rovnakom výbere parametrizácie). Uvedená skutočnosť sa nám zdá kontraintuitívna, nakoľko v prípade priznania udalosti metastáz v dni 0 by sme očakávali, že by hodnota inkrementálneho QALY mala voči Apalutamidu (a ADT) klesnúť, nie stúpnuť.</p> <p>Zároveň žiadosť obsahovala aj požiadavku na objasnenie dôvodu, prečo spoločnosť považuje nastavenie BMC za vhodnejšie, ako BME.</p>	<p>DR poskytol odpoveď, v ktorej vysvetľuje, že dôvod zvýšenia QALY voči APA je spôsobený nevhodne zvolenou krivkou extrapolácie, kedy DR po zmene nastavenia preferuje extrapoláciu Exponenciálnou krivkou, oproti základnému nastaveniu Weibullovou.</p> <p>V prípade scenára vs. ADT vysvetľuje, že najpravdepodobnejšie vyšší inkrement QALY pri použití metódy BME je spôsobený priebehom krivky, kedy aj napriek vhodnému použitiu extrapoláčnej krivky nepretína krivka Darolutamidu 0, ako pri krivke ADT.</p> <p>DR uvádza, že preferuje metódu BMC z dôvodu porovnateľnosti štúdií vstupujúcich do modelu, pretože model pracuje s výsledkami štúdie Spartan a Prosper, v ktorých nedošlo k zaradeniu metastatických pacientov do štúdií.</p>	<p>Odpoveď neakceptujeme.</p> <p>Je pravda, že po zvolení extrapolácie exponenciálnou krivkou klesne rozdiel medzi nastavením BME a BMC, avšak stúpne hodnota QALY pre DAR + ADT a aj ADT. Zdá sa nám nepravdepodobné, že by v nastavení, v ktorom mali pacienti metastázy v dni 0, sa mali produkovať vyššie QALY, ako v nastavení, v ktorom sú títo pacienti cenzorovaní.</p>