

# Liečivo enzalutamid (Xtandi) na liečbu dospelých mužov s metastázujúcim CRPC, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo po liečbe docetaxelom

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

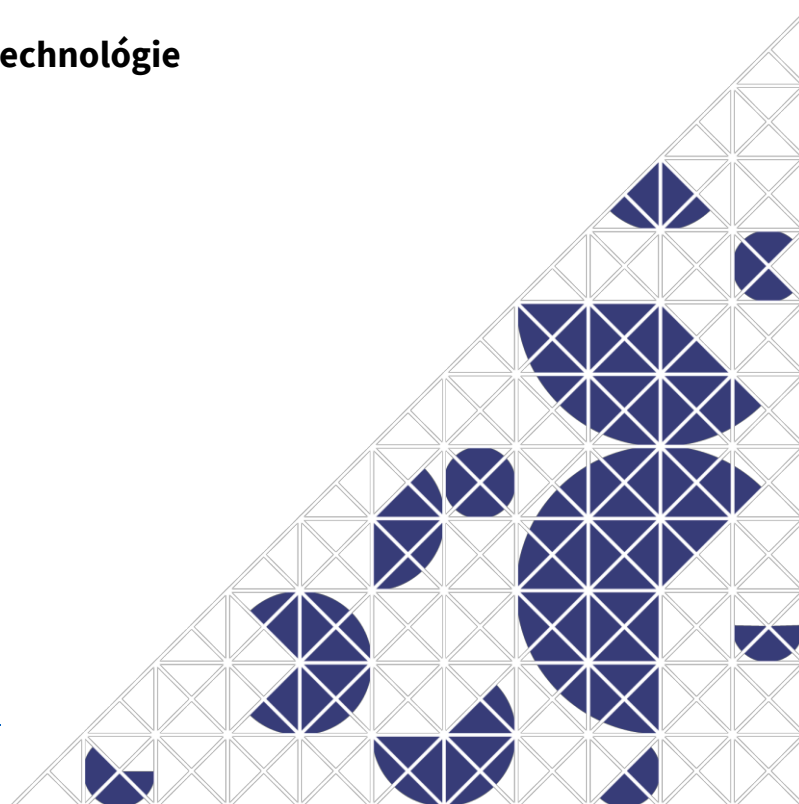
**Číslo žiadosti:**  
26250

**ATC skupina:**  
L02BB04

**ŠÚKL kód:**  
5396C

**Publikované dňa:**  
31.01.2023

**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: 16C/2022

## Obsah

Záver odborného hodnotenia .....	5
1. Predmet hodnotenia .....	7
1.1 Výskumné otázky .....	7
1.2 Inklúzne kritéria .....	7
2. Metóda .....	9
2.1 Výskumné podotázky .....	9
2.2 Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	9
2.3 Prehľad literatúry, analýza a syntéza .....	10
2.4 Oslovení odborníci a patientske organizácie .....	10
3. Úvod .....	12
3.1 Zdravotný problém a klinická prax .....	12
3.2 Opis a technické vlastnosti technológie .....	16
4. Hodnotenie klinického prínosu .....	19
4.1 Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu .....	19
4.2 Klinická účinnosť .....	19
4.3 Bezpečnosť .....	21
4.4 Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu .....	23
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	25
5.1 Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti .....	25
5.2 Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) .....	25
5.3 Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....	26
5.4 Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti .....	26
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	27
6.1 Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet .....	27
6.2 Základný scenár predložený DR .....	27
6.3 Dopad na rozpočet podľa NIHO .....	27
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	28
7.1 Etická analýza .....	28
7.2 Organizačné aspekty .....	29
7.3 Sociálno-pacientske aspekty .....	29
7.4 Právne aspekty .....	29
8. Zdroje .....	32
9. Apendix .....	34
9.1 Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov .....	34
9.2 Komunikácia s držiteľom registrácie .....	37

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá .....	7
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií .....	20
Tabuľka 3: Výzva na opravu .....	37

## Obrázky

Obrázok 1: Stručný mechanizmus progresie PC .....	15
Obrázok 2: Pacienti s mCRPC – liečba v post-chemo indikácii (po progresii na docetaxeli) v druhej a ďalších líniiach v roku 2017 .....	16

## Použité skratky

ADT	Androgén deprivačná terapia
AR	Androgénový receptor
BMI	<i>Body mass index</i>
BPI-SF	<i>Brief pain inventory - short form</i>
BSC	Najlepšia dostupná podporná liečba
CARB	Karboplatina
CI	Interval kredibility
CRPC (m/nm)	Kastračne rezistentný karcinóm prostaty (metastatický/nemetastatický)
DARO	Darolutamid
DOCE	Docetaxel
DR	Držiteľ registrácie
DRV	Digitálne rektálne vyšetrenie
ECOG	<i>Eastern cooperation oncology group status</i>
EMA	Európska lieková agentúra
ENZA	Enzalutamid
FER	Farmako-ekonomický rozbor lieku
GnRH	Hormón uvoľňujúci gonádotropín
HNPCC	Lynchov syndróm
HR	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím
HSPC (m/nm)	Hormonálne senzitívny karcinóm prostaty (metastatický/nemetastatický)
HTA	<i>Health technology assesment</i>
LHRH	Luteinizačný hormón uvoľňujúci hormón/faktor (synonymum GnRH)
MeSH	Nadpisy medicínskych pojmov
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	<i>The National Institute of Health and Care Excellence</i>
OS	Celkové prežívanie
PC	Karcinóm prostaty
PCWG2	<i>Prostate cancer working group 2</i>
PLA	Placebo
PSA	Prostatický špecifický antigén
PSADT	Čas zdvojnásobenia hodnoty PSA
RCTs	Randomizované klinické štúdie
RECIST	<i>The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
rPFS	Rádiograficky potvrdené prežívanie bez progresie
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠDTP	Štandardné diagnostické a terapeutické postupy
TRUS	Transrektálna sonografia

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Xtandi (liečivo enzalutamid)** v indikácii liečby dospelých mužov s metastázujúcim kastračne rezistentným karcinómom prostaty (mCRPC), u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo po liečbe docetaxelom.

### Odôvodnenie

- Rakovina predstojnice (predstojnej žľazy, prostaty) (PC) je po rakovine kože celosvetovo najrozšírenejším druhom rakoviny postihujúcej mužskú populáciu. Ochorenie sa prejavuje najskôr výrazným zväčšením predstojnice, spôsobujúcim výrazný diskomfort pacienta pri močení, krvou v moči a neschopnosťou vymočiť sa. Pri objavení metastáz majú pacienti najčastejšie bolesti kostí, náchylnosť na ich zlomeniny a dochádza ku kompresii iných orgánov a ku strate hmotnosti. Štádium mCRPC je posledným štádiom ochorenia PC.
- **Držiteľ registrácie (DR) nepreukázal efektívnosť liečiva enzalutamid (ENZA) voči všetkým relevantným komparátorom** podľa §7 ods. 1 písm. f) zákona č. 363/2011 Z.z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov a podľa §1 ods. 1 písm. c) a j) a §1 ods. 2 vyhlášky č. 422/2011 Z.z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku.
  - NIHO identifikovalo na základe medzinárodných štandardov, indikačných obmedzení, použitia v reálnej praxi a názorov odborníkov 2 relevantné komparátory:
    - karboplatina (CARB), ktorá v súčasnosti nie je registrovaná v diagnóze predmetnej pre toto hodnotenie, ale vzhľadom ku slovenskej klinickej praxi (možnosť úhrady v paušále zdravotníckych zariadení, možnosť formálnych výnimiek udeľovaných MZ a nízka cena) ju považujeme za relevantný komparátor,
    - docetaxel (DOCE) + prednizón, ktorý je registrovaný pre širšiu skupinu pacientov (pacienti s metastatickým karcinómom prostaty) o akú žiada DR pre ENZA (mCRPC po progresii počas alebo po liečbe docetaxelom).
  - DR v podaní porovnáva ENZA s najlepšou dostupnou podpornou liečbou (BSC) a ani po výzve od Ministerstva zdravotníctva podľa § 75, ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. nedodal porovnanie s relevantnými komparátormi.
  - NIHO rozumie, že hodnotená indikácia je posledným štádiom progresie PC a komparátor placebo (PLA) bol použitý v relevantnej štúdii AFFIRM. Avšak zo zákonného a metodického hľadiska sa za komparátor považuje tá liečba, ktorú ENZA nahrádza. V tomto prípade ENZA nahrádza všetky vyššie zmienené komparátory.
- **DR nepreukázal klinický prínos voči relevantným komparátorom.** DR predložil štúdiu AFFIRM, kde sa porovnáva s PLA. **DR nepredložil voči relevantným komparátorom žiadnu štúdiu, ani nepriame porovnanie** s dostatočnou metodologickou kvalitou (napr. sieťovú meta-analýzu), ktoré sa v týchto situáciách štandardne akceptuje.
- **NIHO pre nepreukázanie klinickej účinnosti voči komparátorom zo strany DR odporúča žiadosti o kategorizáciu lieku Xtandi v indikácii mCRPC (u pacientov u ktorých došlo k progresii počas alebo po liečbe DOCE) nevyhovieť.**
- **Nakoľko nebol preukázaný klinický prínos voči komparátorom, nebolo možné nákladovú efektívnosť ENZA zhodnotiť.**

### 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 zmenu charakteristík referenčnej skupiny	30.07.2022 (deň doplnenia dokumentov na portál kategorizácie)
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	31.7.2022
Zverejnenie projektového protokolu	14.9.2022
Prerušenie konania (súčasťou žiadosti č. 26250 boli 3 indikácie)	12.10.2022 – 8.11.2022 (Dňa 11.10.2022 bola zverejnená výzva na opravu č. 1 (v indikácii mHSPC) na portáli kategorizácie; DR odpovedal na výzvu dňa 8.11.2022)  17.11.2022 – 29.11.2022 (Dňa 16.11.2022 bola zverejnená výzva na opravu č. 2 (v indikácii mCRPC - post-chemo) na portáli kategorizácie; DR odpovedal na výzvu dňa 29.11.2022)  7.12.2022 – 5.1.2023 (6.12.2022 bola zverejnená výzva na opravu č. 3 (v indikácii nmCRPC) na portáli kategorizácie; DR odpovedal na výzvu dňa 5.1.2023)
Vydanie odporúčania	31.01.2023
Celkové trvanie hodnotenia	114 dní

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1 Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť ENZA v porovnaní s relevantnými komparátormi vo slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa ENZA zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva ENZA?

## 1.2 Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí muži s metastázujúcim kastročne rezistentným karcinómom prostaty (mCRPC).</li> <li>• MKCH-10<sup>1</sup>: C61.</li> </ul> <p>MeSH<sup>2</sup>: Prostatic neoplasms, Castration resistant</p> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí muži s mCRPC, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo po liečbe docetaxelom.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí muži s mCRPC, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo po liečbe docetaxelom. Liečba je hrazená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> </ul>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p><b>Enzalutamid (ENZA)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• je perorálny inhibítor androgénneho receptora, ktorý má znižovať proliferáciu nádorových buniek prostaty, má indukovať zánik nádorových buniek a regresiu nádoru.</li> <li>• sa užíva v tabletovej forme perorálne v dávke 160 mg (štyri 40 mg filmom obalené tablety) 1x denne počas celého trvania liečby.</li> </ul> <p>MeSH<sup>2</sup>: Androgen receptor antagonists, Neoplasms</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p><b>Karboplatina (CARB)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CARB patrí do skupiny liekov označované ako koordinačné zlúčeniny platiny, ktoré sa používajú sa na liečbu rakoviny</li> <li>• Používa sa ako infúzny koncentrát</li> </ul> <p><b>Docetaxel (DOCE)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DOCE je antineoplastická liečba, cytostatikum Používaný ako infúzny koncentrát (a prednizónom/prednizolónom alebo bez nich)</li> <li>• Odporúčaná dávka DOCE je 75 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne v 6 cykloch</li> </ul> <p>MeSH<sup>2</sup>: Carboplatin, Docetaxel</p>

<sup>1</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

<sup>2</sup> [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

Ukazovatele (z angl. <b>Outcomes</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita <b>OS</b> (overall survival; celkové prežívanie)</p> <p>Morbidita <b>rPFS</b> (prežívanie bez rádiologickej progresie)</p> <p>Kvalita života <b>HRQoL</b> <b>Analýza bolesti</b></p> <p><b>Ukazovatele klinickej účinnosti boli prehodnotené po konzultácii s odborníkom.</b></p>
Bezpečnosť	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.</li> <li>• Závažné nežiadúce účinky (z angl. serious adverse events)</li> <li>• Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events).</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia



## 2. Metóda

### 2.1 Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1. boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

### 2.2 Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

#### Úvod

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

#### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>3</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

#### Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

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

- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.
- Vstupy patientskej organizácie TACKLE Prostate Cancer (v indikácii mHSPC) uvádzané v hodnotení od NICE

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

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

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

<sup>3</sup> National Institute for Health and Care Excellence

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 hodnotených 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 8.9.2022 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 8.9.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Boli nájdené dve relevantné klinické štúdie.

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 odborníka. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (VV) a kontrolované druhým (MP).

## 2.4 Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 14.09.2022.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (12.9.2022) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej onkologickej spoločnosti a Národného onkologického ústavu. Do hodnotenia sa zapojil jeden z oslovených odborníkov.

Pacientske organizácie boli vyhľadane ručne a prvotne kontaktované 18.8.2022. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 4 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacientov SR, Liga proti rakovine, Onkoaliancia Slovensko a aliancia Nie rakovine). Do hodnotenia sa nezapojila žiadna z nich, preto uvádzame vyjadrenia patientskej organizácie *TACKLE Prostate Cancer* z hodnotenia NICE v inej indikácii (mHSPC), aplikovateľné pre indikáciu tohto hodnotenia [1, str. 282].

## Vysvetlenie ku používaniu začernenia 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 vyčiernením 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 klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0023	Kolko 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	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

##### 3.1.1 Ochorenie a cieľová populácia

###### Predmetné ochorenie (A0002) [2,3,4]

Rakovina predstojnice (predstojnej žľazy, prostaty) (PC) je po rakovine kože celosvetovo najrozšírenejším druhom rakoviny postihujúcej mužskú populáciu. PC sa vyznačuje abnormálnou proliferáciou buniek predstojnice, čoho výsledkom je jej výrazné zväčšenie. V odhadovaných 78% prípadov je ochorenie diagnostikované lokálne – len v rámci predstojnice, bez rozšírených metastáz (nemetastázujúce štádium). Metastázujúce štádium môže byť charakterizované ako mierne rozšírené (metastázy v blízkych lymfatických uzlinách – 12% prípadov) a výrazne rozšírené (metastázy aj vo vzdialenejších častiach tela – 6%).

Prvou voľbou liečby v prípade identifikácie PC je androgén-deprivačná terapia – ADT (chirurgická/farmakologická), ktorá dokáže (v závislosti od závažnosti) na značné časové obdobie zabezpečiť kontrolu nad proliferáciou buniek obmedzením prísunu androgénov rakovinovým bunkám, avšak u väčšiny mužov ochorenie sprogreduje aj napriek ADT. V prípade vytvorenia si rezistencie pre ďalšiu ADT liečbu a zvyšovania hladiny PSA a zvyšovaniu hladiny testosterónu nad kastročnú hladinu hovoríme o kastročne rezistentnom karcinóme prostaty (CRPC). V prípade, že počas terapie ADT ochorenie neprogreduje, a hladina PSA a androgénov sa nachádza v norme, sa PC označuje ako hormonálne senzitívny karcinóm prostaty (HSPC).

###### Cieľová populácia (A0007, A0023) [2,5,6,7]

Cieľovou populáciou predmetného hodnotenia pre požadovanú indikáciu v žiadosti o kategorizáciu držiteľom registrácie (DR) sú dospelí muži s metastázujúcou formou CRPC (mCRPC), u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo po liečbe chemoterapeutikom DOCE.

V roku 2020 bolo celosvetovo odhadom diagnostikovaných viac ako 1 414 000 prípadov PC s približne 375 000 úmrtiami. Približne 60 % prípadov bolo diagnostikovaných u mužov vo veku 65 rokov a viac. V USA je PC po rakovine pľúc druhým najčastejším typom rakoviny v dôsledku ktorého muži zomierajú. Prognóza na najbližšie dve dekády (2020 – 2040) hovorí o 27,6 % náraste diagnostikovania PC u mužov v Európe a o 53,2 % náraste v počte úmrtí.

Podľa posledných dostupných údajov NCZI bolo na Slovensku v roku 2012 diagnostikovaných 1965 prípadov rakoviny prostaty s predikovaným zvýšením do roku 2030 na 3564 prípadov. Údaje o percentuálnom podiele slovenských pacientov jednotlivých kategórií (prítomnosť metastáz; HSPC/CRPC) z minulých rokov nie sú známe,

avšak DR na základe odhadovaných dát NCZI a IQVIA predpokladá, že CRPC tvorí približne 27,4 % z celkového počtu mužov s PC, t. j. 764 pacientov (r. 2021) - s ročným prírastkom 21-27 pacientov až do r. 2030. Až 76,8 % celkových prípadov CRPC je metastatickej formy (mCRPC), čo znamená 587 prípadov v r. 2021 s ročným prírastkom 17-20 mužov do r. 2030. Úmrtnosť na PC sa v rokoch 2014-2020 stabilne pohybovala v rozmedzí 700-730 pacientov ročne. Podľa údajov Infostatu z datasetu *Príčiny úmrtí*, z pohľadu absolútnych počtov úmrtí, pri ktorých je príčinou PC tvorí populácia nad 65 rokov takmer 90% zo všetkých úmrtí z dôvodu PC.

## Komentár NIHO

DR uvádza, že číselné údaje o patientskej populácii sú odhadované na základe extrapolovaných dát spoločnosťou IQVIA, bez odôvodnenia na akom základe je percentuálny podiel jednotlivých podskupín postavený, čo spôsobuje určitú mieru neistoty. Vzhľadom na skutočnosť, že v uvádzanom prieskume z roku 2018 vykonanom na vzorke 244 pacientov (približne ¼ pacientov s metastatickou formou PC podľa NCZI – 1024 v r. 2021) tvorila podskupina mCRPC podobné percentuálne množstvo ako podľa rozdelenia dát NCZI spoločnosťou IQVIA (57-58%), považujeme tento odhad za akceptovateľný.

### 3.1.2 Charakteristika ochorenia

#### Rizikové faktory ochorenia (A0003) [8]

Nádory prostaty vznikajú spontánne a nie je u nich známy jasný rizikový faktor. PC je u pacientov, ktorí majú menej ako 40 rokov skôr vzácna, avšak riziko sa markantne zvyšuje po 50. roku života. Len malá časť prípadov vzniká na dedičnom podklade. Ak je chorobou postihnutý priamy príbuzný v 1. línii (brat alebo otec), riziko sa minimálne zdvojnásobí. Hereditárny PC je definovaný ako postihnutie 3 alebo viac príbuzných alebo aspoň 2 príbuzných, u ktorých ochorenie prepuklo pred 55. rokom života. Najčastejšou príčinou je prítomnosť patologickej mutácie BRCA 1, BRCA 2, ktoré súvisia so zvýšeným rizikom rakoviny prsníka a vaječníkov. Rovnako vyššie riziko predstavuje ak muž má ochorenie HNPCC, tiež známe ako Lynchov syndróm (mutácie v reparačných mechanizmoch DNA spôsobujúce vyššie riziko tvorby rakoviny). Z ďalších možných rizikových faktorov je uvádzaná vysoká konzumácia tukov a vápnika (z mliečnych produktov), nízka pohybová aktivita, nedostatok vitamínov v strave, fajčenie, prekonaný zápal prostaty a vazektómia.

#### Prirodzený priebeh ochorenia (A0004) [9,10]

Celková dĺžka prežívania s PC sa odhaduje na 30-35 rokov. Dôvodom je, že asymptomatické obdobie môže bežne trvať 10-15 rokov, teda kým sa prejaví symptomaticky a následne sa diagnostikuje, môže prebiehať až 20-25 rokov. Následne po diagnostikovaní nastupuje obdobie liečby pacientov, ktoré môže prebiehať 10-15 rokov. Podľa údajov od pacientov s diagnostikovanou PC medzi rokmi 2011-2017 sa 5 a viac rokov doživa >99% mužov (s lokalizovanou PC), >99% mužov (s regionálne rozšírenou PC) a 31% v prípade, že je ochorenie rozšírené do vzdialených častí tela.

#### Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200) [11]

Bunky rakoviny prostaty sa môžu šíriť oddelením od karcinómu. Môžu byť transportované cez krvné cievy alebo lymfatické uzliny, a tak sa dostať do iných častí tela. Po rozšírení sa rakovinové bunky môžu pripojiť k iným tkanivám a proliferať za vzniku nových nádorov, ktoré spôsobujú následné poškodenia a nové lézie.

Pri prvej diagnostike ochorenia rakoviny prostaty má približne 20% pacientov detegované metastázy, zvyšných 80% pacientov je diagnostikovaných bez metastáz. V prípade nemetastatického ochorenia je ochorenie takmer asymptomatické, počas ktorého je pacient vystavený len miernemu negatívnemu ovplyvneniu jeho bežného života. Počiatočná PC zvyčajne nespôsobuje žiadne príznaky, až kým nádor nenarastie do veľkosti, ktorá začne tlačiť na močovú trubicu. Potom sa u pacientov môže vyskytnúť 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 ejakuláte.

Klinické štádium nmCRPC následne po čase prechádza do fázy mCRPC, ktoré 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, ascites, zožltnutie kože a očných bielkov (žltáčka), svrbenie pokožky, kašeľ ktorý neustupuje (často horší v noci), dýchavičnosť, vykašliavanie krvi, pleurálny výpotok, častejšie močenie, potreba močiť častejšie, často v noci, neschopnosť vymočiť sa, zdĺhavé močenie, slabý prietok moču, pocit nie úplne vyprázdneného močového mechúra, krv v moči alebo krv v ejakuláte, zápcha, bolesť v bruchu, krv v stolici.

Na negatívny vplyv PC na sociálne aspekty života pacientov (v angl. *social distress*, napr. sebaobsluhovanie, príjem, zamestnanie, medziľudské vzťahy) sa zamerala štúdia z roku 2019, vykonaná na 29 351 mužoch 18-42 mesiacov po diagnostike PC. Pomocou dotazníka sa odborníkom podarilo vyhodnotiť, že negatívny dopad na sociálne aspekty života v súvislosti s PC pociťuje iba 9,4% z účastníkov prieskumu, väčšina mužov po diagnostike PC bola vyhodnotená ako „sociálne odolná“. Najzávažnejšími kľúčovými faktormi boli reportované predovšetkým nezamestnanosť a  $\geq 3$  komorbidity pacienta, ale tiež predchádzajúce psychické problémy, život v sociálne-ekonomickom deprivovanom prostredí. Ako menej závažné boli vyhodnotené napr. manželský status, BMI > 30, IV. štádium PC alebo opatrovateľské povinnosti. Z faktorov súvisiacich s ochorením to bola napr. ADT, kombinovaná terapia či externá lúčová rádioterapia.

### 3.1.3 Cesta pacienta

#### Diagnostika ochorenia (A0024) [4,12,13]

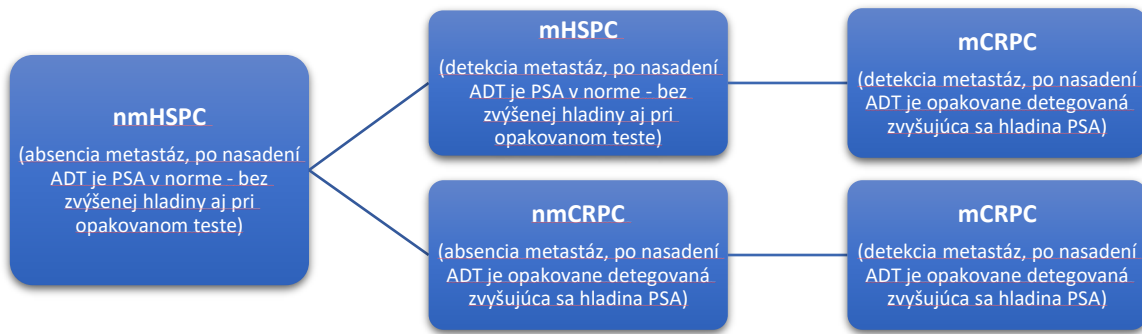
Klinické príznaky spojené s rakovinou prostaty zahŕňajú zvýšený prostatický špecifický antigén (PSA) pri laboratórnom testovaní a abnormálny nález prostaty pri digitálnom rektálnom vyšetrení (DRV). Zvýšené hodnoty PSA však nepotvrdzujú prítomnosť PC s úplnou istotou, pretože zvýšené hodnoty PSA sa môžu vyskytnúť pri mnohých benígnych ochoreniach a výsledok PSA v normálnom rozmedzí tiež nevylučuje možnosť rakoviny prostaty. DRV zahŕňa vyšetrenie prostaty cez konečník a tá je na pohmat zväčšená a s hmatateľnými väčšími uzlinami. V prípade pozitívneho nálezu je pacient odoslaný na doplňujúce vyšetrenia ako biopsia, magnetická rezonancia, transrektálna sonografia (TRUS) alebo gamagrafia kostí. V prípade podozrenia vyššie uvedenými metódami sa odporúča PSA test zopakovať po niekoľkých týždňoch so zameraním na opätovne zvýšené hladiny PSA ( $> 0,75$  ng/dL).

Podľa smerníc Európskej urologickej spoločnosti sa za CRPC považuje karcinóm prostaty s potvrdenou kastračnou sérovou hladinou testosterónu ( $< 50$  ng/dl) a jedným z nasledujúcich kritérií: prítomnosť biochemickej progresie pri PSA  $> 2$  ng/ml (tri postupne narastajúce hodnoty v odstupe minimálne jedného týždňa, pričom výsledné zvýšenie PSA je o 50 % nad najnižšiu hodnotu) alebo prítomnosť rádiologickej progresie (výskyt dvoch alebo viacerých nových kostných lézií) alebo progresia v mäkkých tkanivách podľa kritérií RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*).

Z praktického hľadiska rozlišujeme viaceré štádiá rakoviny prostaty:

- tzv. **lokalizovaný PC** – kedy je rakovina prítomná a obmedzená na prostatickú žľazu,
- **lokálne pokročilý** – kedy PC prekročil hranice orgánu (prostaty), ale ešte nie je prítomný rozsev do vzdialených miest organizmu (nie sú prítomné metastázy),
- **diseminovaný (metastatický) PC** – s dokázanými vzdialenými metastázami (najmä v lymfatických uzlinách, v kostnom systéme, ale aj v tzv. „mäkkých“ orgánoch – pečeň, pľúca, mozog a pod.),
- **kastračne (hormonálne) rezistentný PC** – ktorý sa zhoršuje napriek kastračným hladinám mužského pohlavného hormónu (testosterónu) dosiahnutých hormonálnou liečbou pokročilého ochorenia

Obrázok 1: Stručný mechanizmus progresie PC.



Zdroj: Vlastné spracovanie

### Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025)

Podľa odporúčaní ESMO je pacient zaradený do prislúchajúcej kategórie liečby po diagnostikovaní stavu pokročenia PC a prítomnosti alebo absencie metastáz. U všetkých pacientov s PC je naďalej indikovaná ADT chemickou (agonistami/antagonistami LHRH, antiandrogénmi) alebo chirurgickou cestou (bilaterálna orchiektómia).

V prípade rýchlo progredujúceho mCRPC, je odporúčanou voľbou terapie v prvej línii:

- chemoterapia taxánmi (DOCE),
- liečba ABI (inhibítor biosyntézy androgénov),
- ENZA,
- pacientom, pre ktorých spomínaná liečba nie je vhodná (prípadne s prítomnosťou metastáz v kostnom tkanive) sa odporúča liečba rádiom  $^{223}\text{Ra}$ .

V druhej línii sú využívané rovnaké stratégie, okrem DOCE, ktorý sa odporúča nahradiť kabazitaxelom.

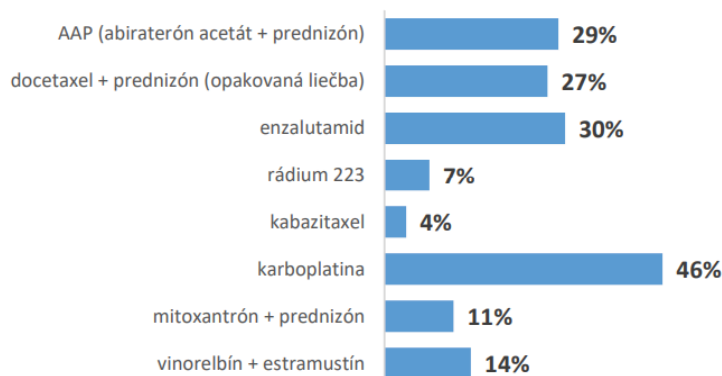
### Klinická prax na Slovensku [14]

DR uvádza, že u pacientov s asymptomatickým alebo mierne symptomatickým ochorením sa používajú antiandrogény druhej generácie (ABI, APA, DARO a ENZA). V indikácii na liečbu mCRPC sú registrované dva prípravky tohto typu – ABI a ENZA (na Slovensku je hrađený len ABI). Obidva lieky je možné použiť v 1. línii liečby v tzv. pre-chemo indikácii, alebo v 2. línii po podaní chemoterapie, v tzv. post-chemo indikácii. Ich účinnosť bola preukázaná u pacientov po liečbe s DOCE pri mCRPC v rokoch 2011–2012.

Z výsledkov prieskumu o liečbe a výskyte mHSPC a mCRPC na Slovensku [14] vyplynulo, že v terapii pacientov s mCRPC predliečených s DOCE je využívaných viacero alternatív. Asi štvrtine pacientov (27%) s mCRPC progredujúcich na hormonálnej ADT a predliečených s DOCE pokračuje v opakovanej chemoterapii na báze DOCE + prednizón. 29% pacientov pokračuje v liečbe s ABI spolu s prednizónom (AAP) a 30% pacientov v liečbe s ENZA, napriek tomu, že je hrađený v rámci výnimiek. Ďalšie využívané spôsoby liečby sú znázornené nižšie (Obrázok 2).



Obrázok 2: Pacienti s mCRPC – liečba v post-chemo indikácii (po progresii na docetaxeli) v druhej a ďalších líniách v roku 2017.



Zdroj: [14]

Odborník A sa vyjadril, že národné ŠDTP v tejto indikácii neexistujú a zaužívaná následná liečba po zlyhaní línie týkajúcej sa tohto hodnotenia je DOCE, rádium<sup>223</sup>, lutécium, antiPSMA, chemoterapia.

### 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? Aký úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

#### 3.2.1 Opis technológie a komparátorov

##### Predmetná technológia (B0001) [15]

ENZA je perorálny inhibítor androgénneho receptora (AR), ktorý ovplyvňuje viaceré elementy v jeho signálnej dráhe. Bunky CRPC majú v skutočnosti zvýšený počet AR na povrchu svojich membrán a sú stále citlivé na stimuláciu a rast vplyvom androgénnych hormónov. Okrem toho existujú dôkazy, že samotné bunky rakoviny prostaty majú schopnosť syntetizovať androgén a stimulovať svoj vlastný rast (autokrinný mechanizmus). Je zaujímavé, že gén pre AR je vo väčšine prípadov CRPC exprimovaný vo vysokých hladinách a tieto nádory obnovujú expresiu viacerých AR-regulovaných génov, čo naznačuje, že transkripčná aktivita AR sa v tomto štádiu ochorenia reaktivuje. Molekulárny základ tejto reaktívacie AR zostáva nejasný.

Mechanizmus účinku ENZA je v princípe trojitý. Je silným kompetitívnym inhibítorom androgénov na AR, zabraňuje translokácii AR z cytoplazmy do jadra a v jadre inhibuje väzbu AR na chromozomálnu DNA, čo má zabraňovať ďalšej transkripcii nádorových génov aj u buniek CRPC. Liečba s ENZA má spomaľovať rast buniek karcinómu prostaty a má indukovať zánik nádorových buniek a regresiu nádoru. V predklinických štúdiách ENZA neprekúžal aktivitu agonistu androgénneho receptora.



## Komparátory (B0001)

Za relevantný komparátor NIHO považuje **DOCE** a **CARB**.

DR uvádza ako komparátor voči liečbe ENZA najlepšiu dostupnú podpornú liečbu (*best supporting care - BSC*), ktorá sa v súčasnosti používa. DR konkretizuje, že BSC môže pozostávať z využitia analgetík, bisfosfonátov, antihistaminík, antiemetík a kortikosteroidov.

Vychádzajúc z prieskumu z roku 2017, ktorý vo FER uvádza aj DR, sú v praxi najčastejšie využívané nasledujúce spôsoby liečby – CARB, ABI + prednizón alebo DOCE + prednizón (opakovaná liečba) (Obrázok 2) [14].

Máme za to, že BSC, ktorú uvádza DR sa bude používať spoločne s vyššie uvedenou liečbou.

ABI je v tejto indikácii registrovaný, v SR nie je v hodnotenej indikácii hrađený z VZP, z toho dôvodu ho za relevantný komparátor nepovažujeme.

DOCE je indikovaný aj hrađený v kombinácii s prednizónom/prednizolónom vo všeobecnej indikácii metastatického karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu, preto ho pre jeho opakované podávanie považujeme za relevantný komparátor.

CARB je podľa SPC indikovaná na epiteliálny ovariálny karcinóm v pokročilom štádiu a malobunkový karcinóm pľúc. Jeho časté používanie v predmetnej indikácii je teda použitie off-label. Vzhľadom k jeho relatívne nízkej cene nepredpokladáme problém s jeho úhradou. Jeho aplikácia sa obmedzuje spravidla na zdravotnícke zariadenia, teda je hrađený cez paušálne platby. Jeho použitie off-label môže byť riešené výnimkou udelenou MZ pre zdravotnícke zariadenie. Z uvedených dôvodov a predovšetkým na základe prieskumu predloženého DR, v ktorom mala práve CARB najvyššie zastúpenie ju považujeme za relevantný komparátor.

Podľa vyjadrenia odborníka A v súčasnosti v klinickej praxi používajú v hodnotenej indikácii intervencie APA, DOCE a ABI.

Dňa 16.11.2022 bola DR prostredníctvom portálu kategorizácie doručená výzva na doplnenie porovnania o pre liek Xtandi relevantné komparátory, ktoré sú aktuálne hrađené pre dospelých mužov s metastatickým, kastračne rezistentným karcinómom prostaty (mCRPC) u ktorých došlo k progresii ochorenia na liečbe alebo po liečbe DOCE, konkrétne:

- CARB
- DOCE + prednizón (opakovaná liečba)

Rovnako bol DR vyzvaný aby zohľadnil vyššie zmienené komparátory vo farmako-ekonomickom modeli.

DR na výzvu odpovedal dňa 29.11.2022. V odpovedi uviedol, že liečivo CARB nie je v danej diagnóze indikovaný a ani v praxi používaný, čo je v rozpore s prieskumom z roku 2017 [14], ktorý bol súčasťou FER dodaného DR. V prípade DOCE DR argumentuje, že v SPC lieku DOCE nie je uvedená žiadna štúdia, ktorá by potvrdzovala jeho účinnosť priamo v indikácii progresie mCRPC po chemoterapii s DOCE a že DOCE sa nenachádza ani v odporúčaní ESMO.

NIHO má však za to, že relevanciu komparátorov určuje predovšetkým reálne využívanie v klinickej praxi. Nie len medzinárodné štandardy, ktoré nemusia reflektovať stav komparátorov na Slovensku. Zo spomínaného prieskumu je zrejmé, že CARB a DOCE sú pacientom administrované vo veľkej miere. K odporúčaní DOCE ako navrhovanej následnej liečbe v hodnotenej indikácii sa NIHO prikláňa aj na základe vyjadrenia odborníka A.

### 3.2.2 Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008) [24]

Odporúčaná dávka je 160 mg ENZA (štyri 40 mg filmom obalené tablety) podaná perorálne jedenkrát denne. U pacientov, ktorí neabsolvovali chirurgickú ADT sa odporúča pokračovať vo farmakologickej kastrácii analógom LHRH. Ak sa u pacienta vyskytne toxicita  $\geq 3$ . stupňa alebo netolerovateľná nežiaduca reakcia, má sa užívanie lieku prerušiť na týždeň alebo dotedy, kým nedôjde k zlepšeniu príznakov na  $\leq 2$ . stupeň, potom sa má v liečbe pokračovať užívaním rovnakej alebo ak je to potrebné redukovanej dávky (120 mg alebo 80 mg).

Podľa vyjadrenia odborníka A administruje hodnotené liečivo onkológ, príp. onkourológ.

### 3.2.3 Registrácia technológie (A0020) [16,17]

ENZA bol registrovaný EMA (EMA/H/C/002639) dňa 21.6.2013 v indikácii totožnej, aká je predmetom tohto hodnotenia (liečba progredujúceho mCRPC po liečbe s DOCE). Následne prebehlo rozšírenie zoznamu indikácií ešte trikrát: na liečbu mCRPC u dospelých mužov, ktorí sú asymptomatickí alebo mierne symptomatickí po zlyhaní androgénnej deprivácie terapie, u ktorých doposiaľ nebola klinicky indikovaná chemoterapia (23.10.2014), na liečbu nemetastázujúceho karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu (nmCRPC) u dospelých mužov (20.9.2018) a na liečbu dospelých mužov s metastatickým, hormonálne citlivým karcinómom prostaty (mHSPC) v kombinácii s androgénnou depriváciou (25.2.2021).

V súčasnosti je Xtandi na Slovensku indikovaný na liečbu pacientov s metastázujúcim karcinómom prostaty rezistentným na kastráciu u dospelých mužov, ktorí sú asymptomatickí alebo mierne symptomatickí po zlyhaní androgénnej deprivácie terapie a u ktorých doposiaľ nie je klinicky indikovaná chemoterapia. Pacienti musia byť vo výkonnostnom stave ECOG 0-1, bez dokázaných viscerálnych metastáz, nemôžu trpieť nádorovou bolesťou a hladina ich PSA je  $\leq 114$  ng/ml, Hb  $\geq 13$  g/dl, PSADT  $\geq 55$  dní. Liečba je hradená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia.

### 3.2.4 Navrhovaná indikácia (A0001)

Požadovaná indikácia, ktorá je predmetom tohto hodnotenia:

*„Liečba dospelých mužov s metastázujúcim CRPC, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo po liečbe s docetaxelom. Liečba je hradená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“*

Odborník A sa vyjadril, že hodnotené liečivo je používané nad rámec SPC (tzv. *off-label*) aj pri liečbe karcinómu slinnej žľazy a karcinóme prsníka.

### 3.2.5 Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje cenu úhrady za 112 x 40 mg balenie Xtandi po dohodnutej zľave vo výške ■■■ eur, čo predstavuje zľavu ■■■ % z maximálnej aktuálnej ceny v lekární, ktorá predstavuje 2 871,57 eur.

- V Českej republike je Xtandi (112 x 40 mg) hradený sumou maximálne 69 819,21 Kč (2 842,57 eur) s maximálnym doplatkom pacienta vo výške 12 606,13 Kč (513,24 eur) [18].
- Vo Veľkej Británii je cena balenia lieku Xtandi (112 x 40 mg) stanovená na 2 734,67 £ (3 170,63 eur), na ktorú je uplatnená neverejná zľava [19].

### 3.2.6 Predpokladaný prínos technológie (B0002)

DR predpokladá na základe štúdií AFFIRM a PREVAIL významný prínos technológie pre celkové prežívanie a rádiologicky podložené prežívanie do progresie u pacientov s mCRPC po chemoterapeutickej liečbe s DOCE. Je nutné poznamenať, že PREVAIL je štúdia pacientov s mCRPC pred absolvovaním chemoterapie.

Odborník A sa vyjadril, že za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe považuje PFS a OS a očakáva významný klinický prínos liečiva v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti vo forme aspoň 3 mesačného zlepšenia OS.

## 4. Hodnotenie klinického prínosu

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 frekvencie 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

Terapia s ENZA pri liečbe dospelých mužov s mCRPC preukázala v klinickej štúdii AFFIRM štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy. Táto štúdia porovnávala pacientov užívajúcich ENZA s pacientmi užívajúcimi PLA, pričom s ENZA dosiahli lepšie výsledky mortality – medián OS ramena ENZA 17,8 mesiaca; medián ramena PLA 13,3 mesiaca (HR=0,618; 95% CI 0,523 – 0,730, p<0,001) a morbidity - medián rPFS ramena ENZA 8,3 mesiaca; medián ramena PLA 2,9 mesiaca (HR = 0,40; 95 % CI 0,35 – 0,47, p<0,001).

DR po výzve na opravu nedodal porovnanie klinickej účinnosti s pre NIHO relevantnými komparátormi - CARB a DOCE, preto nebolo možné zhodnotiť klinický prínos voči týmto komparátorom.

Kvalita života sa na základe výsledkov dotazníkov FACT-P a BPI-SF zdá byť lepšia ako v prípade komparátora vo forme PLA a zo závažných nežiadúcich účinkov, ktoré sa u placebo ramena nevyskytli vôbec patrí najmä riziko epileptického záchvatu, ktoré sa v ramene s ENZA vyskytli v 5 prípadoch, čo však tvorilo len <1% mužov a závažná bolesť hlavy (6 prípadov v skupine s ENZA vs. 0 prípadov v skupine s PLA). Percento všetkých nežiaducich účinkov bolo totožné u oboch ramien štúdie (98%), z toho nežiaduce účinky  $\geq 3$  stupňa sa častejšie vyskytli v ramene s placebom (53% oproti 45%). K prerušeniu terapie kvôli nežiaducim účinkom sa muselo pristúpiť v 8% prípadov v ramene s intervenciou a v 10% prípadov v ramene s placebom.

### 4.2 Klinická účinnosť

#### 4.2.1 Hodnotené ukazovatele

V rámci klinickej účinnosti boli v súlade s PICO hodnotené:

- OS (ukazovateľ mortality), identifikovaný ako interval od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny alebo do dátumu, kedy bol pacient naposledy známy ako nažive
- rPFS (ukazovateľ morbidity), definovaný ako čas od randomizácie po rádiologické dokázanie progresie ochorenia alebo smrť z akéhokoľvek dôvodu. Progresia bola hodnotená podľa kritérií PCWG2 (*Prostate Cancer Working Group 2*) a RECIST v1.1 (*The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), čo sú všeobecne uznávané kritériá na meranie odpovede nádorov na liečbu. Vyhodnocuje sa podľa nich napr.

či sa tumor zmenšil, zväčšil, zmizol úplne, či je odpoveď parciálna, vysoká a či je ochorenie v stabilizovanom stave alebo v progredujúcom.

- kvality života, meranej pomocou:
  - FACT-P – dotazníka s 39. otázkami pre hodnotenie kvality života pacientov s rakovinou prostaty (obsahuje otázky štyroch oblastí – fyzické zdravie, emocionálne zdravie, sociálny a rodinný blahobyť, schopnosť normálneho fungovania)
  - analýzy bolesti, meranej pomocou krátko dotazníka bolesti BPI-SF (*Brief pain inventory – Short form*) a 4. otázky z dotazníka FACT-P (či pacient pociťuje bolesť).

#### 4.2.2 Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých mužov s metastatickým kastrochémomom prostaty (mCRPC), u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo po liečbe DOCE. Sumár výsledku vyhľadávania je k dispozícii nižšie (Tabuľka 2). AFFIRM [20] bola identifikovaná ako jediná relevantná klinická štúdia pre požadovanú indikáciu. DR pri hodnotení klinickej účinnosti terapie na viacerých miestach spomína aj štúdiu PREVAIL, ktorá sa však zameriavala na pacientov s mCRPC bez predošlého absolvovania chemoterapie, preto ju považujeme za irelevantnú.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT00974311	AFFIRM	ENZA	PLA	1199	10/2012

Zdroj: [20]

#### Popis klinickej štúdie AFFIRM (hlavná štúdia v predloženej farmako-ekonomickom rozbere) [20,21,22]

Základná charakteristika štúdie

- AFFIRM bola medzinárodná, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia 3. fázy, ktorá skúmala účinok ENZA u pacientov s rakovinou prostaty, ktorí boli predtým liečení jedným alebo dvoma režimami chemoterapie, z ktorých aspoň jeden obsahoval DOCE
- Pacienti boli v prvej časti štúdie rozdelení do dvoch ramien. V intervenčnom ramene pacienti (n=800) dostávali ENZA, v ramene komparátora (n = 399) bolo pacientom podávané PLA
- Liečba trvala pokiaľ sa u pacientov rádiograficky nepotvrdila progresia ochorenia vyžadujúca začatie novej antineoplastickej liečby
- V štúdiu bolo povolené podávanie podpornej liečby (BSC – *best supportive care*), preto kontrolné rameno predstavovalo v štúdiu AFFIRM presnejšie PLA + BSC.

Špecifikácia BSC (súbežnej paliatívnej terapie) [25]:

- Počas prvých 13 týždňov po začatí štúdie bol povolený len jeden typ dlhodobého pôsobiaceho opioidného analgetika, jeden typ analgetika na akútnu prelomovú bolesť a jeden nesteroidný protizápalový liek
- Kortikosteroidy sa mohli podávať až do dennej dávky 10 mg ekvivalentu prednizónu resp. prednizolónu
- Ak bol pacient na začiatku štúdie liečený bisfosfonátmi, liečba mala pokračovať, ale dávka sa v priebehu štúdie nemala meniť

Kritériá zaradenia pacientov do štúdie

- Pacienti boli do štúdie zaradení ak mali histologicky alebo cytologicky potvrdenú diagnózu rakoviny prostaty, kastrochémom hladiny testosterónu (<50 ng na deciliter), predchádzajúcu liečbu DOCE a progresívne ochorenie definované podľa kritérií PCWG2 a RECIST 1.1, vrátane troch zvyšujúcich sa hodnôt pre PSA alebo rádiograficky potvrdenej progresie so zvýšením hladiny PSA alebo bez zvýšenia. PCWG2 a RECIST v1.1
- Súčasne podstupovať terapiu ADT analógmi GnRH alebo orchiektómii
- Mať odhadovaný čas prežitia  $\geq 6$  mesiacov

Hlavné ukazovatele štúdie

- Primárnym ukazovateľom bolo celkové prežívanie (OS)

- Sekundárne ukazovatele zahŕňali skóre kvality života a rPFS

#### Opis populácie

- Mediánový vek pacientov bol v čase začatia štúdie 69 rokov
- Medián času od diagnostiky ochorenia bol 5,9-6 mesiacov
- Medián Gleason skóre bol 8 (Gleason skóre je klasifikačný systém rakoviny prostaty s hodnotami od 1 do 10, pričom skóre 8-10 sa považuje za vysoké riziko)
- 91-92 % pacientov malo ECOG výkonnostný stav v rozmedzí 0 – 1

#### Čas analýzy dát

- Štúdia bola predbežne ukončená pri dosiahnutí protokolom určených 520 úmrtí v oboch ramenách (09/2011). Na základe predbežných výsledkov rozhodla monitorovacia komisia o definitívnom ukončení štúdie v 12/2011 po dosiahnutí 576 úmrtí v oboch ramenách
- DR predložil v rámci popisu prínosu vo FER výsledky štúdie pri maximálnom sledovaní 24 mesiacov (medián 14,4 mesiacov) [20], avšak z hodnotenia NICE sú známe aj výsledky po úplnom ukončení štúdie v 12/2011 (medián sledovania 15 mesiacov) s aktualizovanými hodnotami primárneho ukazovateľa celkového prežívania (OS). Vo výsledkoch mortality (viď 4.2.3) preto uvádzame najnovšie hodnoty [19].

### 4.2.3 Výsledky ENZA v porovnaní s PLA

#### Mortalita (D0001) [19]

V prípade sledovania OS zomrelo v ramene s ENZA 344 pacientov (42%) a v ramene s PLA 232 pacientov (58%). Medián u ENZA bol 17,8 mesiaca a u PLA 13,3 mesiaca (HR = 0,618; 95% CI; 0,523 – 0,730; p<0,001).

#### Morbidity (D0005, D0006, D0011) [19]

V prípade rPFS dosiahol ENZA medián 8,3 mesiaca; PLA 2,9 mesiaca (HR 0,40; 95 % CI; 0,35 – 0,47, p<0,001).

#### Kvalita života (D0012, D0013) [23]

Analýza kvality života pomocou FACT-P prebehla u 674 pacientov (84%) v ramene s ENZA a 264 pacientov (66%) v ramene s placebom. Pacienti užívajúci ENZA mali výrazne dlhší medián času do zhoršenia HRQoL (9,0 mesiacov; 95 % CI; 8,3–11,1) ako v skupine s placebom (3,7 mesiacov; 95 % CI; 3,0–4,2) – HR 0,45 (95% CI 0,37 – 0,55; p<0,0001).

Hodnotenie bolesti pomocou BPI-SF preukázalo, že ENZA významne zlepšil závažnosť bolesti od začiatku do 13. týždňa v porovnaní s placebom. Zaznamenali sme významný rozdiel v prospech ENZA v porovnaní s placebom s rozdielom -0,57 [-0,72 až -0,41]; p<0,0001).

## 4.3 Bezpečnosť

### 4.3.1 Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

- Závažné nežiadúce účinky (z angl. serious adverse events)
- Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events).

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.
- Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

### 4.3.2 Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť ENZA v porovnaní s placebom bola hodnotená na základe klinickej štúdie AFFIRM, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2.

### 4.3.3 Výsledky ENZA v porovnaní s placebom

#### Komparatívna bezpečnosť (C0008) [20]

- V skupine s ENZA bol zaznamenaný nižší počet nežiaducich udalostí 3. alebo vyššieho stupňa (45,3 % oproti 53,1 % v skupine s placebom). Medián času do prvej takejto nežiaducej udalosti bol pri ENZA 12,6 mesiaca skupine v porovnaní so 4,2 mesiacmi v skupine s placebom.
- Počet pacientov, ktorí prerušili liečbu kvôli nežiadúcim účinkom bolo v prípade ramena s ENZA 8 % (< 3. stupeň), 5 % (≥ 3. stupeň) a v prípade placebo ramena 10 % (< 3. stupeň) a 7 % (≥ 3. stupeň).
- V skupine s ENZA bol všeobecne vyšší počet zaznamenaných prípadov únavy, hnačky, návalov tepla, bolesti pohybového aparátu aj bolesti hlavy, ako v skupine s placebom.
- Srdcové poruchy boli zaznamenané u 6 % pacientov, ktorí dostávali ENZA a u 8 % pacientov dostávajúcich placebo (≥3. stupeň u 1 % (ENZA) a 2 % (placebo)).
- Hypertenzia alebo zvýšená krvný tlak bol pozorovaný u 6,6 % pacientov v skupine s ENZA a 3,3 % (placebo).
- Neboli pozorované žiadne významné medziskupinové rozdiely v počte ostatných nežiaducich udalostí, ako napr. hyperglykémia, prírastok hmotnosti, hyperlipidémia alebo glukózová intolerancia. Preto neexistovali žiadne dôkazy, ktoré by naznačovali vývoj metabolického syndrómu spojeného s užívaním ENZA, hoci štúdia nebola navrhnutá formálne zhodnotiť túto udalosť.
- Nežiaduce udalosti súvisiace s abnormalitami funkcií pečene boli hlásené u 1 % pacientov užívajúcich ENZA a u 2 % tých, ktorí dostávali placebo.
- U 5 z 800 pacientov užívajúcich ENZA skupiny (0,6 %) sa vyskytli epileptické záchvaty, v skupine s placebom neboli hlásené žiadne.

Obrázok 3: Tabuľka s nežiadúcimi udalosťami štúdie AFFIRM

Adverse Event	Enzalutamide (N = 800)		Placebo (N = 399)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
≥1 Adverse event	785 (98)	362 (45)	390 (98)	212 (53)
Any serious adverse event	268 (34)	227 (28)	154 (39)	134 (34)
Discontinuation owing to adverse event	61 (8)	37 (5)	39 (10)	28 (7)
Adverse event leading to death	23 (3)	23 (3)	14 (4)	14 (4)
Frequent adverse events more common with enzalutamide*				
Fatigue	269 (34)	50 (6)	116 (29)	29 (7)
Diarrhea	171 (21)	9 (1)	70 (18)	1 (<1)
Hot flash	162 (20)	0	41 (10)	0
Musculoskeletal pain	109 (14)	8 (1)	40 (10)	1 (<1)
Headache	93 (12)	6 (<1)	22 (6)	0
Clinically significant adverse events				
Cardiac disorder				
Any	49 (6)	7 (1)	30 (8)	8 (2)
Myocardial infarction	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
Abnormality on liver-function testing†	8 (1)	3 (<1)	6 (2)	3 (<1)
Seizure	5 (<1)	5 (<1)	0	0

Zdroj: [20]

#### Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [24]

Liečbu s ENZA majú začať a dohľad nad ňou vykonávať špecializovaní lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou rakoviny prostaty. Ak sa u pacienta vyskytne toxicita ≥ 3. stupňa alebo netolerovateľná nežiaduca reakcia, má sa užívanie lieku prerušiť na týždeň alebo dotedy, kým nedôjde k zlepšeniu príznakov na ≤ 2. stupeň, potom sa má v

liečbe pokračovať užívaním rovnakej alebo ak je to potrebné redukovanej dávky (120 mg alebo 80 mg). Xtandi je určený na perorálne použitie. Mäkké kapsuly sa nemajú žuvať, rozpúšťať alebo otvárať, ale sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

ENZA je silný enzýmový induktor a môže spôsobiť stratu účinnosti mnohých bežne používaných liekov. Preto sa majú pred začiatkom liečby s ENZA skontrolovať súbežne užívané lieky. Obvykle je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu ENZA s liekmi, ktoré sú senzitívnymi substrátmi mnohých metabolizujúcich enzýmov alebo transportérov, ak je ich terapeutický účinok pre pacienta veľmi dôležitý a ak nie je možné urobiť jednoduchú zmenu dávkovania na základe sledovania účinnosti alebo plazmatických koncentrácií.

- Treba sa vyhýbať súbežnému podávaniu lieku s warfarínom a antikoagulantmi kumarínového typu. Ak sa Xtandi podáva súbežne s antikoagulantom metabolizovaným CYP2C9 (ako sú warfarín alebo acenokumarol), je potrebné dodatočné monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR).
- Ak je to možné, treba sa vyhnúť súbežnému používaniu silných inhibítorov CYP2C8. Ak je pacientovi potrebné súbežne podávať silný inhibítor CYP2C8, má sa znížiť dávka ENZA na 80 mg jedenkrát denne. Ak bolo podávanie silného inhibítora CYP2C8 ukončené, má sa dávka ENZA upraviť na dávku používanú pred začatím podávania silného inhibítora CYP2C8.

Úprava dávkovania nie je potrebná u starších ľudí, u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek a ani u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (aj napriek tomu, že u pacientov s ťažkou poruchou pečene bol pozorovaný predĺžený biologický polčas, čo asi súviselo so zvýšenou distribúciou v tkanivách - klinický význam tohto pozorovania zostáva neznámy).

## 4.4 Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

### 4.4.1 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Terapia s ENZA pri liečbe dospelých mužov s mCRPC preukázala v klinickej štúdii AFFIRM štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy. Pacienti užívajúcí ENZA v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo dosiahli po ukončení štúdie (12/2011; medián sledovania 15 mesiacov) lepšie výsledky mortality (OS HR = 0,618) a morbidity (rPFS HR = 0,4).

Kvalita života sa na základe výsledkov dotazníkov FACT-P a BPI-SF zdá byť lepšia ako v prípade komparátora vo forme placebo a zo závažných nežiadúcich účinkov, ktoré sa u placebo ramena nevyskytli vôbec patrí najmä riziko záchvatu, ktoré sa v ramene s ENZA vyskytli v 5 prípadoch, čo však tvorilo len <1% mužov a závažná bolesť hlavy (6 prípadov v skupine s ENZA vs. 0 prípadov v skupine s placebom). Percento všetkých nežiaducich účinkov bolo totožné u oboch ramien štúdie (98%), z toho nežiaduce účinky  $\geq 3$  stupňa sa častejšie vyskytli v ramene s placebom (53% oproti 45%). K prerušeniu terapie kvôli nežiaducim účinkom sa muselo pristúpiť v 8% prípadov v ramene s intervenciou a v 10% prípadov v ramene s placebom.

V štúdii AFFIRM bolo 73 % pacientov iba po 1 línii chemoterapie. Analýza podskupiny pacientov liečených dvoma a viacerými líniami chemoterapie (v štúdii 27%, t.j. 324/1199) nepreukázala štatisticky významný prínos pre OS pacientov v porovnaní s placebom (medián OS pre ENZA 15,9 mesiacov a pre placebo 12,3 mesiacov; HR 0,74 [95 % CI: 0,54 - 1,03]). Nakoľko táto podskupina tvorila menšiu vzorku, rozdiel je nevýznamný, ale výsledok pozorovaný na tejto podskupine smeroval tam, kam celkový výsledok štúdie.

### 4.4.2 Validita klinických dát

#### Interná validita [19]

Randomizovanú, dvojito-zaslepenú, placebom kontrolovanú klinickú štúdiu AFFIRM považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu liečiva ENZA pri liečbe mCRPC u pacientov u ktorých došlo k progresii po liečbe s DOCE. Podľa IQWiG určitú mieru neistoty vzbudzuje nedostatočná špecifikácia BSC v rámci štúdie AFFIRM a to predovšetkým v analýze bolesti. Rovnako odchýlky v BSC boli povolené len vtedy, ak boli absolútne nevyhnutné pre pacientove pohodlie a aj v ich prípade bolo potrebné dohodnúť sa lekárom sponzora štúdie, či je alebo nie je pacient stále



vhodným účastníkom štúdie. Okrem toho vyhodnotil IQWiG riziko bias danej štúdie ako nízke [25]. NICE ani SUKL vo svojich hodnotenia nekonštatovali žiadne významné riziká bias.

Výsledky priameho porovnania intervencie s komparátorom PLA považujeme za relevantné a štatisticky signifikantné.

### **Externá validita**

Externú validitu klinického prínosu považujeme za dostatočnú, vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Medzi exklúzne kritériá štúdie patrila napr. závažné súbežné ochorenia, infekcie a ko-morbidity. V dôsledku týchto kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekty liečby ako boli pozorované v štúdií. Medián veku pacientov v štúdií (69 rokov) považujeme za totožný s mediánom v slovenskej populácii ( $66,67 \pm 3,27$  rokov), ktorý podľa DR pochádza z prieskumu z r. 2020 v šiestich urologických centrách na Slovensku [26].

#### **4.4.3 Prebiehajúce štúdie**

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

#### **4.4.4 Limitácie hodnotenia**

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO – ku špecifikácii ukazovateľov kvality života. Limitáciou je tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.



## 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

Vzhľadom k tomu, že DR neporovnal ENZA s relevantnými komparátormi, ako ich definuje zákon 363/2011 Z. z., nákladovú efektívnosť nehodnotíme.

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

N/A

#### 5.2.1 Popis farmako-ekonomického modelu

N/A

#### 5.2.2 Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

N/A

#### 5.2.3 Údaje o účinnosti a bezpečnosti

N/A

#### 5.2.4 Projektovanie dlhodobého prínosu

N/A

#### 5.2.5 Údaje o kvalite života

N/A

#### 5.2.6 Náklady

N/A

#### 5.2.7 Analýza senzitivity

N/A

#### **5.2.8 Ďalšie aspekty modelu**

N/A

### **5.3 Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)**

#### **5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR**

N/A

#### **5.3.2 Závažné nedostatky zistené NIHO**

N/A

#### **5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO**

N/A

### **5.4 Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti**

N/A

## 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

### 6.1 Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Vzhľadom k tomu, že DR neporovnal ENZA s relevantnými komparátormi, ako ich definuje zákon 363/2011 Z. z., dopad na rozpočet sme nehodnotili.

### 6.2 Základný scenár predložený DR

#### 6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

N/A

#### 6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

N/A

### 6.3 Dopad na rozpočet podľa NIHO

#### 6.3.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

N/A

#### 6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

N/A

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

<b>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</b>	
<b>Element ID</b>	<b>Výskumná otázka</b>
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
<b>Etická analýza</b>	
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 ujmách 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?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
G0001	Ako ovplyvní 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?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a priania 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?
<b>Právne aspekty</b>	
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 neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

### 7.1 Etická analýza

#### 7.1.1 Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0011, F0104)

Klinické dáta preukazujú prínos ENZA voči PLA v PFS aj v OS, čo má dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie ENZA. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie.

#### 7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania Xtandi na vzťah lekára a pacienta.

### **7.1.3 Rovnosť (F0012, H0012)**

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali závažné informácie, ktoré by naznačovali, že technológia bude ovplyvňovať rovnosť s výnimkou niektorých pacientov, ktorí v prípade komparátorov DOCE a CARB môžu mať problém dochádzať na ich podanie do zdravotníckeho onkologického centra, nakoľko je to fyzicky namáhavé, môže byť potrebný sprievod a pre pacienta je cestovanie finančne náročnejšie v porovnaní napr. s tabletkovou formou ENZA, ktorú pacient užíva orálne doma.

## **7.2 Organizačné aspekty**

### **7.2.1 Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023)**

ENZA je podávaný v p.o. forme samotným pacientom, takže implementovanie ENZA by nemalo vytvoriť organizačnú záťaž, na rozdiel od komparátorov CARB a DOCE, ktoré sú podávané i.v.

### **7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)**

Odborník A uviedol, že liek by mal predpisovať onkológ, príp. urológ.

## **7.3 Sociálno-pacientske aspekty**

### **7.3.1 Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)**

Vzhľadom k absencii vstupu pacientov v hodnotení indikácie, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, sa nám nepodarilo zistiť pacientske očakávania od predmetnej technológie.

### **7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201)**

Prítomnosť ENZA ako inej formy lieku v porovnaní s komparátormi CARB a DOCE by prinášalo alternatívu pre pacientov, ktorí tieto liečivá nemusia dobre tolerovať (napr. kvôli veku, iným diagnózam,..).

### **7.3.3 Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)**

Počas hodnotenia neboli identifikované špecifické informácie k vplyvu ENZA na prácu a každodenný život.

### **7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)**

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali informácie, ktoré by sa vyjadrovali ku vplyvu ENZA na vzťah medzi doktorom a pacientom.

### **7.3.5 Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)**

ENZA je určený dospelým mužom, takže používanie sa netýka pediatrickej alebo ženskej populácie. U staršej populácii nie je potrebná úprava dávkovania. Opatrnosť sa odporúča pri skupinách pacientov s ťažkými poruchami funkcie pečene a obličiek.

## **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 ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie 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: MUDr. Matej Palenčár  
Autor: Mgr. Viktor Varga, PhD.

**Podpora**

Interná kontrola: MUDr. Matej Palenčár  
Klinickí odborníci: Odborník A: [REDACTED]

**Korešpondencia**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava  
[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

**Toto hodnotenie má byť citované nasledovne**

Varga V, Palencar M.; Liečivo enzalutamid (Xtandi) na liečbu dospelých mužov s metastázujúcim CRPC, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo po liečbe docetaxelom. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 16C; 2023; Bratislava: NIHO.

**Konflikt záujmov**

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<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 patientskych 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 jeho obsahom. NIHO je zodpovedný 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 EUnetHTA ([www.eunetha.eu](http://www.eunetha.eu)). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [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] NICE, Enzalutamide for treating hormone-sensitive metastatic prostate, Committee Papers, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta712/documents/committee-papers>
- [2] Cancer.net; Prostate Cancer: Statistics, <https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/statistics>
- [3] Schatten H. Brief Overview of Prostate Cancer Statistics, Grading, Diagnosis and Treatment Strategies. Adv Exp Med Biol. 2018; 1095:1-14. doi: 10.1007/978-3-319-95693-0\_1.
- [4] Up to Date; Taplin M-E, Clinical presentation and diagnosis of prostate cancer, 2022, použité 09/22, [https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-prostate-cancer?search=prostate%20cancer&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-prostate-cancer?search=prostate%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- [5] El-Amm J. et al., The Current Landscape of Treatment in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Clinical Medicine Insights: Oncology. 2019; 13. doi:10.1177/1179554919833927
- [6] Cancer Tomorrow; Použité 08/2022, <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>
- [7] NCZI; Incidencia diagnózy C61, Použité 09/2022, <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/uvod>
- [8] Cancer.org; Prostate Cancer Risk Factors, <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
- [9] Horňák M.;, Rakovina prostaty; Liga proti rakovine SR, 2009 (4. vydanie), ISBN 80-89201-16-4
- [10] Cancer.org; Survival Rates for Prostate Cancer, Použité 09/22, <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html><https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
- [11] Wright P. et al., Key factors associated with social distress after prostate cancer: Results from the United Kingdom Life after Prostate Cancer diagnosis study, Cancer Epidemiology, Volume 60, 2019, p.201-207, <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.04.006>
- [12] Onkoinfo.sk, Karcinóm prostaty – Diagnóza, [https://onkoinfo.sk/karcinom\\_prostaty\\_diagnoza.html](https://onkoinfo.sk/karcinom_prostaty_diagnoza.html)
- [13] Gočárová K., Postavenie antiandrogénov novej generácie v liečbe kastračne rezistentného karcinómu prostaty, Farmakoterapia, 2020;10(2):69-128, <https://docplayer.sk/220706342-Postavenie-antiandrog%C3%A9nov-novej-gener%C3%A1cie-v-lie%C4%8Dbe-kastra%C4%8Dne-rezistentn%C3%A9ho-karcin%C3%B3mu-prostaty.html>
- [14] Palacka P. Zdravotné a nákladové dôsledky manažmentu liečby Metastatického karcinómu prostaty. 2020. <https://onkol.sk/dokumenty/zaverecna%20sprava.pdf>
- [15] Tran C et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. Science. 2009; 324(5928):787-90. doi: 10.1126/science.1168175
- [16] EMA; XTANDI, Overview, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi>
- [17] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.9.2022 – 30.9.2022; Časť B: Indikačné obmedzenia, použité v 09/2022; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202209>
- [18] SÚKL; <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0194246&tab=prices> ; použité 10/2022; prepočítané kuzom podľa NBS dňa 18.10.2022
- [19] NICE, Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen, 2014, Prepočítané kuzom podľa NBS dňa 18.10.2022, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta316/resources/enzalutamide-for-metastatic-hormonerelapsed-prostate-cancer-previously-treated-with-a-docetaxel-containing-regimen-pdf-82602429802693>
- [20] Scher HI. AFFIRM: Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012; 367(13):1187-97. doi: 10.1056/NEJMoa1207506
- [21] Scher HI. AFFIRM: Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. Protocol. N Engl J Med. 2012; 367(13):1187-97. [https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1207506/suppl\\_file/nejmoa1207506\\_protocol.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1207506/suppl_file/nejmoa1207506_protocol.pdf)
- [22] Scher HI. AFFIRM: Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. Supplementary Appendix N Engl J Med. 2012; 367(13):1187-97. [https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1207506/suppl\\_file/nejmoa1207506\\_appendix.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1207506/suppl_file/nejmoa1207506_appendix.pdf)



---

[23] Fizazi K. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol.* 2014 (10):1147-56. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70303-1

[24] EMA; XTANDI, Summary of Product Characteristics, Použité 10/2022, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_sk.pdf)

[25] IQWiG; XTANDI, [A13-33] Enzalutamide - Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V (dossier assessment) [https://www.iqwig.de/download/a13-33\\_enzalutamide\\_extract-of-dossier-assessment.pdf](https://www.iqwig.de/download/a13-33_enzalutamide_extract-of-dossier-assessment.pdf)

[26] DR, Farmako-ekonomický rozbor lieku Xtandi a jeho prílohy; ID konania: 26250; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Requests>

## 9. Apendix

### 9.1 Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sa nezapojila žiadna z oslovených patientskych organizácií, preto uvádzame vyjadrenia zástupcu patientskej organizácie *TACKLE Prostate Cancer* z hodnotenia NICE v inej indikácii (mHSPC), aplikovateľné pre indikáciu tohto hodnotenia [27, str. 282].

### 9.2 Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

#### Vstup odborníka A

Liečivo enzalutamid (liek XTANDI) určený na liečbu karcinómu prostaty u dospelých mužov v indikáciách:

**A:** metastatického hormonálne citlivého karcinómu prostaty v kombinácii s androgén-deprivačnou terapiou (ďalej ako mHSPC),

**B:** vysokorizikového, nemetastatického kastračne rezistentného karcinómu prostaty (ďalej nmCRPC),

**C:** metastatického kastračne rezistentného karcinómu prostaty po progresii ochorenia počas liečby alebo po liečbe docetaxelom (ďalej mCRPC).

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Prosím, vezmite na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do tohto dokumentu 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.</li> <li>• Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu.</li> <li>• Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.</li> </ul>	
<b>O Vás</b>	
<b>Vaše meno</b>	[REDACTED]
<b>Názov organizácie</b>	[REDACTED]
<b>Pracovná pozícia</b>	

<b>Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uved'te):
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<b>B0002</b> 1. <b>Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</b> 2. <b>Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</b> 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?  <b>a) mHSPC</b> <b>b) nmCRPC</b> <b>c) mCRPC</b>	1. a) PFS, OS b) PFS, OS c) PFS, OS  2. a) aspon 6m zlespenie OS b) aspon 6m zlespenie OS c) aspon 3m zlespenie OS  3. a) ano b) ano c) ano
<b>A0023</b> 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.  <b>a) mHSPC</b> <b>b) nmCRPC</b> <b>c) mCRPC</b>	1. a) neviem b) veľmi malo c) neviem  2. a) vsetci pacienti ktorí nie su kandidáti na systemovú chemoterapiu b) nie c) vsetci pacienti ktorí nie su kandidáti na systemovú chemoterapiu
<b>A0001</b> Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Karcinom slinnej zlazy, karcinom prsnika
<b>A0025, A0024, B0001</b> Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?  1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?  <b>a) mHSPC</b> <b>C</b> <b>b) nmCRPC</b> <b>c) mCRPC</b>	1. a) vid ESMO guideline b)vid ESMO guideline c) vid ESMO guideline  2. a) apalutamid, docetaxel, abiraterone b) apalutamid, darolutamid c) docetaxel, abiraterone, apalutamid  3. a) nie b) nie c) nie  4. a) neexistuje, pri progresii uz ide o mCRPC b) neexistuje, pri progresii uz ide o mCRPC c) docetaxel, radium 223, Lutecium antiPSMA, chemoterapia
<b>B0004</b> Kto administruje hodnotené liečivo a jeho	1. a) onkolog/onkourolog b) onkolog/onkourolog

komparátorov a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	c) onkolog/onkourolog
<b>Etické a organizačné aspekty</b>	
<b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?  <b>a) mHSPC</b> <b>b) nmCRPC</b> <b>c) mCRPC</b>	a) vysokorizikovy podľa studie Latitude, k dispozícii Abiraterone, vsetci pacienti Apalutamid  b) b) standardne ziadny len ako vynimka  c) c) standardne ziadny len ako vynimka
<b>F0007</b> Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	
<b>G0009</b> Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?  <b>a) mHSPC</b> <b>b) nmCRPC</b> <b>c) mCRPC</b>	a) onkolog/urolog b) onkolog/urolog c) onkolog/urolog
<b>Ďalšie problémy</b>	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> </ul>
<b>Hlavná správa</b>	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:  <b>a) mHSPC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacient v SR by mal mať k dispozícii jeden z liekov abiraterone, enzalutamid alebo apalutamid v tejto indikácii</li> </ul> <b>b) nmCRPC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ide o malú dg, kde počet pacientov progresívne klesá v súvislosti s pokrokmi v zobrazovacích vyšetreniach, mal by byť plne hrazený jeden z liekov enzalutamid, apalutamid alebo darolutamid</li> </ul> <b>c) mCRPC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacient v SR by mal mať k dispozícii jeden z liekov abiraterone, enzalutamid, darolutamid alebo apalutamid v tejto indikácii</li> </ul>	

### 9.3 Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva ENZA v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 3). Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Tabuľka 3: Výzva na opravu

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 11.10.2022	Dátum odpovede: 08.11.2022	
DR bol vyzvaný Ministerstvom zdravotníctva na doplnenie porovnania klinickej účinnosti ENZA s dvoma ďalšími relevantnými komparátormi – karboplatina (CARB) a docetaxel (DOCE) – a zohľadniť ich vo farmako-ekonomickom modeli	DR nepridal požadované komparátory. Odpovedal, že CARB sa nezhoduje s indikáciou, ktorá je predmetom tohto hodnotenia a že liek s touto účinnou látkou nie je štandardne používaný ani hrađený v liečbe karcinómu prostaty. V prípade DOCE DR tvrdí, že v SPC liekov (originálneho alebo generických variantov) je uvedené, že je vhodný na liečbu metastatického PC, ale v štúdiách potvrdzujúcich klinickú účinnosť nie je žiaden dôkaz o účinnosti opakovanej liečby po použití DOCE. Zároveň v tejto línii neuvádza DOCE ani ESMO.	Odpoveď neakceptujeme. Podľa prieskumu v slovenskej populácii (ktorý uvádza vo FER aj DR) je CARB najčastejšou formou liečby v indikácii mCRPC po zlyhaní liečby DOCE. Napriek tomu, že táto účinná látka nie je v hodnotenej indikácii registrovaná, vychádzajúc zo slovenskej klinickej praxe (možnosť úhrady v paušále zdravotníckych zariadení, možnosť formálnych výnimiek udeľovaných MZ a nízka cena) ju považujeme za relevantný komparátor. V prípade DOCE NIHO vychádza z rovnakého zdroja, v ktorom DOCE predstavuje 4. najčastejšiu liečbu v hodnotenej indikácii a tiež z vyjadrenia odborníka A.