

Liečivo enzalutamid (Xtandi) v liečbe dospelých mužov s metastatickým, hormonálne citlivým karcinómom prostaty (mHSPC) v kombinácii s androgénnou depriváčnou terapiou

Hodnotenie zdravotníckej technológie

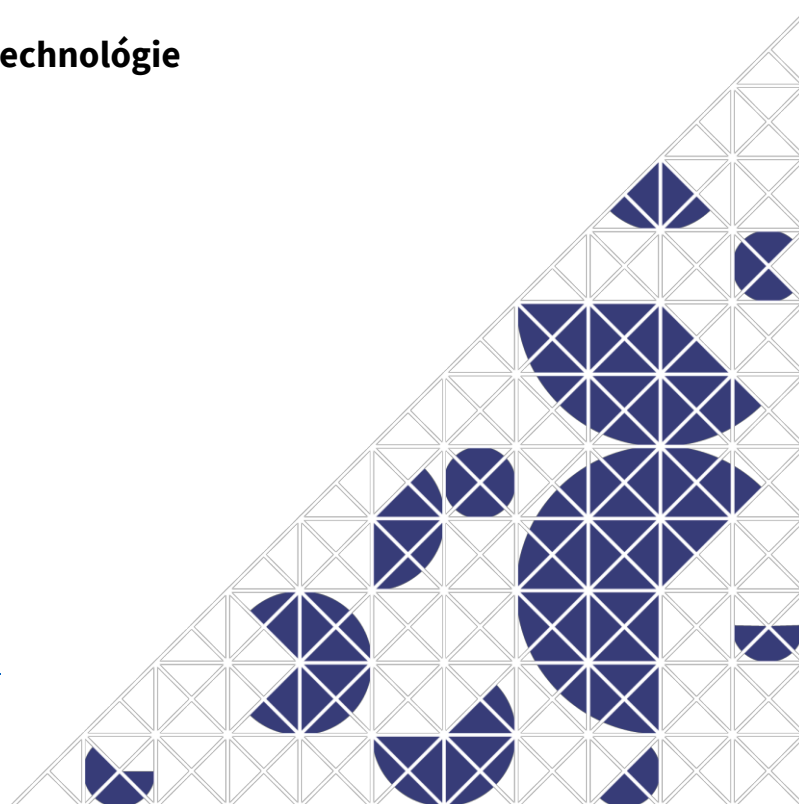
Číslo žiadosti:
26250

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: 16A/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.....	20
4.3. Bezpečnosť [28].....	24
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	26
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti.....	29
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	29
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	29
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	30
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	30
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet.....	31
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	31
6.2. Základný scenár predložený DR	31
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	31
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty.....	32
7.1. Etická analýza	32
7.2. Organizačné aspekty	33
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	33
7.4. Právne aspekty.....	34
8. Zdroje.....	36
9. Apendix	38
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	38
9.2. Celé znenie dotazníka od ISPOR na vyhodnotenie relevancie NMA.....	47
9.3. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	49

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO - Inklúzne kritériá.....	7
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	20
Tabuľka 3: Ukazovateľ OS (pri porovnaní relatívneho efektu pre všetky možné kombinácie liečby). Dáta sú vo forme: HR (95% CI)	23
Tabuľka 4: Ukazovateľ rPFS. Dáta sú vo forme: HR (95% CI).....	23
Tabuľka 5: Ukazovateľ SAE. Dáta sú vo forme: OR (95% CI)	24
Tabuľka 6: OS a rPFS štúdie ARCHES po dvoch rôznych časových intervaloch sledovania pacientov. Dáta sú vo forme: HR (95% CI).....	26
Tabuľka 7: Komunikácia formou e-mailu žiadosťou o súčinnosť	49
Tabuľka 8: Výzva na opravu.....	49

Obrázky

Obrázok 1: Stručný mechanizmus progresie PC.....	15
Obrázok 2: Prehľad TEAE z najnovších výsledkov štúdie ARCHES	25

Použité skratky

ABI	Abiraterón
ADT	Androgén deprivačná terapia
ANZUP	Austrálska a Novozélandská skupina pre štúdie urogenitálneho a prostatického karcinómu
APA	Apalutamid
AR	Androgénový receptor
BMI	<i>Body mass index</i>
BPI	<i>Brief pain inventory</i>
CI	Interval kredibility
CRPC (m/nm)	Kastračne rezistentný karcinóm prostaty (metastatický/nemetastatický)
CSPC	Kastračne senzitívny karcinóm prostaty (synonymum pre HSPC)
CYP2C8/9	Cytochróm P450 rodiny 2 podrodiny C člen 8, resp. 9
DOCE	Docetaxel
DR	Držiteľ registrácie
ECOG	<i>Eastern cooperation oncology group status</i>
ENZA	Enzalutamid
ESMO	Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu
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>
ICUR	<i>Incremental cost utility ratio</i>
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
LHRH	Luteinizačný hormón uvoľňujúci hormón/faktor (synonymum GnRH)
MeSH	Nadpisy medicínskych pojmov
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NHMRC	Národná rada pre zdravie a lekárske výskum
NICE	<i>The National Institute of Health and Care Excellence</i>
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	Sieťová meta-analýza
NSAA	Konvenčné antiandrogény nesteroidového charakteru
OR	<i>Odds ratio</i>
OS	Celkové prežívanie
PC	Karcinóm prostaty
PCWG2	<i>Prostate cancer working group 2</i>
PICO	Hodnotiaci rámec (Population, Intervention, Controls, Outcomes)
PSA	Prostatický špecifický antigén
PSADT	Čas zdvojnásobenia hodnoty PSA
QALY	<i>Quality adjusted life year</i>
RCT	Randomizované klinické štúdie
rPFS	Prežívanie bez rádiologicky potvrdenej progresie
SAE	Závažné vedľajšie účinky
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Státni ústav pro kontrolu léčiv
TEAE	Vedľajšie účinky súvisiace s liečbou
TRUS	Transrektálna sonografia
TTFCD	Čas do prvého klinicky potvrdeného zhoršenia
TTFD	Čas do prvého zhoršenia

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 metastatickým, hormonálne citlivým karcinómom prostaty (mHSPC) v kombinácii s androgénnou deprivačnou terapiou (ADT).

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. Po štádiu mHSPC nasleduje štádium metastatického kastračne rezistentného PC (mCRPC).
- **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 3 relevantné komparátory:
 - apalutamid (APA) + ADT, ktoré je uhrádzané v rovnakej indikácii o akú žiada DR pre ENZA (mHSPC),
 - abiraterón acetát + prednizón/prednizolón + ADT (ABI), ktorý je indikovaný pre užšiu skupinu pacientov (pacienti s vysokorizikovým mHSPC), ako žiada DR pre enzalutamid (mHSPC),
 - docetaxel (DOCE) + ADT, ktorý je uhrádzané v rovnakej indikácii o akú žiada DR pre enzalutamid (mHSPC).
 - DR v podaní porovnáva ENZA+ADT s APA+ADT a ani po výzve od Ministerstva zdravotníctva podľa § 75, ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. nedodal porovnanie o všetkými komparátormi.
 - NIHO rozumie, že APA je relevantný komparátor, avšak zo zákonného a metodického hľadiska sa za komparátor považuje tá liečba, ktorú ENZA nahrádza. V tomto prípade ENZA nahrádza nad rámec liečby APA aj liečbu DOCE a ABI, ktorú DR nezohľadnil vo svojej žiadosti.
- DR predložil na preukázanie prínosu voči komparátoru APA+ADT 4 sieťové metaanalýzy (NMA). V týchto NMA boli obsiahnuté aj komparátory ABI+ADT a DOCE+ADT. **Na základe najrelevantnejšej NMA po zohľadnení najnovších dát liečba mHSPC liečivom ENZA + ADT voči relevantným komparátorom:**
 - **Nepreukázala z pohľadu celkového prežívania (OS) významný prínos. V porovnaní s komparátorom ABI + ADT vychádza dokonca numericky horšie.**
V porovnaní s ABI predstavoval pomer rizík (HR)=1,08, s APA HR=0,99 a s DOCE HR=0,84.
 - **Nepreukázala z pohľadu rádiograficky potvrdeného prežívania bez progresie (rPFS) významný prínos. V porovnaní s komparátorom ABI + ADT a APA + ADT vychádza dokonca numericky horšie.**
V porovnaní s ABI predstavovalo HR=1,24, s APA HR=1,31 a s DOCE HR=0,94.
- **NIHO pre nepreukázanie klinickej účinnosti voči všetkým komparátorom zo strany DR odporúča žiadosti o kategorizáciu lieku Xtandi v indikácii mHSPC v kombinácii s ADT nevyhovieť.**
- **Nakoľko nebol preukázaný klinický prínos voči všetkým komparátorom, nebolo možné nákladovú efektívnosť ENZA+ADT 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	16.9.2022
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 enzalutamidu v porovnaní s relevantnými komparátormi vo slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa enzalutamid zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva enzalutamid?

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO - Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liečba dospelých mužov s metastatickým, hormonálne citlivým karcinómom prostaty (mHSPC) v kombinácii s androgénou deprivačnou terapiou. • MKCH–10¹: C61. <p>MeSH²: Prostatic neoplasms, Androgen antagonists, Castration</p> <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liečba dospelých mužov s metastatickým, hormonálne citlivým karcinómom prostaty (mHSPC) v kombinácii s androgénou deprivačnou terapiou. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liečba dospelých mužov s metastatickým, hormonálne citlivým karcinómom prostaty (mHSPC) v kombinácii s androgénou deprivačnou terapiou. Liečba je hrazená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia.
Intervencia (z angl. Intervention)	<p>Enzalutamid + ADT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enzalutamid (ENZA) je perorálny inhibítor androgénneho receptora, ktorý má znižovať proliferáciu nádorových buniek prostaty, má indukovať zánik nádorových buniek a regresiu nádoru. • ENZA sa užíva v tabletovej forme perorálne v dávke 160 mg (štyri 40 mg filmom obalené tablety) 1x denne počas celého trvania liečby. • Liečba sa používa v kombinácii s ADT <p>MeSH²: Androgen receptor antagonists, Neoplasms, enzalutamide</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>Apalutamid + ADT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apalutamid (APA) je nesteroidný inhibítor AR • APA sa užíva perorálne v dávke 240 mg raz denne • Liečba sa podáva v kombinácii s ADT • MeSH²: apalutamide, abiraterone, <p>Abiraterón + prednizón/prednizolón + ADT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abiraterón (ABI) Znižuje hladinu sérového testosterónu a iných androgénov na úroveň nižšiu než je hladina, ktorá sa dosahuje použitím

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C61\)](#).

² [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<p>samotných analógov LHRH alebo orchiektómie blokováním biosyntézy androgénov (inhibíciou enzýmu CYP17)</p> <p>Docetaxel + ADT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel (DOCE) je antineoplastická liečba, cytostatikum • Používaný ako infúzny koncentrát v kombinácii s ADT (a prednizónom/prednizolónom alebo bez nich) • Odporúčaná dávka DOCE je 75 mg/m² každé 3 týždne v 6 cykloch • Liečba sa podáva v kombinácii s ADT <p>MeSH²: apalutamide, abiraterone, docetaxel</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (progression free survival; prežívanie do progresie) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL <p>Ukazovatele klinickej účinnosti boli prehodnotenú po konzultácii s odborníkom.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TEAE 3. a 4. stupňa • TEAE všetkých stupňov (1.-5.)
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
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 porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
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 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 pacientskych organizácií.
- Vstupu od klinických odborníkov a pacientskych 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 (NICE³).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.
- Vstupy pacientskej organizácie *TACKLE Prostate Cancer* 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 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.

³ National Institute for Health and Care Excellence

- 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 14.9.2022 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 14.9.2022 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 kontrované druhým (MP).

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 16.09.2022.

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 a následne svoje dotazníky doručili ďalší dvaja.

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 zástupcu patientskej organizácie *TACKLE Prostate Cancer* uvádzané v hodnotení od NICE [31, 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 hrađeným 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	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	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Ochorenie a cieľová populácia

Predmetné ochorenie (A0002) [1,2,3]

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 (18%) môže byť charakterizované ako mierne rozšírené (metastázy v blízkych lymfatických uzlinách) alebo výrazne rozšírené (metastázy aj vo vzdialenejších častiach tela).

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 kastračnú hladinu hovoríme o kastračne rezistentnom karcinóme prostaty (CRPC). V prípade remisie počas terapie ADT, avšak s hladinou PSA a androgénov v norme sa PC označuje ako hormonálne senzitívny karcinóm prostaty (HSPC).

Cieľová populácia (A0007, A0023) [1,4,5,6]

Cieľovou populáciou predmetného hodnotenia pre požadovanú indikáciu v žiadosti o kategorizáciu držiteľom registrácie (DR) sú dospelí muži s metastatickým, hormonálne citlivým karcinómom prostaty (mHSPC) v kombinácii s ADT.

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 komerčného prieskumu IQVIA predpokladá, že HSPC tvorí približne 72,6% z celkového počtu mužov s PC, t. j. 2026 pacientov (r. 2021) – s ročným prírastkom 54-71 pacientov až do r. 2030. 21,7% z celkových prípadov HSPC je metastatickej formy (mHSPC), čo znamená 440 prípadov v r. 2021 s ročným prírastkom 11-16 mužov do r. 2030. Úmrtnosť na PC sa v rokoch 2014-2020 stabilne pohybovala

v rozmedzí 700-730 pacientov ročne. Podľa údajov Infostat 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.

Odborník A nevedel odhadnúť počet pacientov vhodných na liečbu ENZA na Slovensku.

Odborníci B a C zhodne uvádzajú, že celkový počet pacientov s mHSPC v SR možno odhadnúť na 390 a vzhľadom na dostupnosť iných liečiv (DOCE, APA a ABI) možno počet pacientov indikovaných na liečbu ENZA v uvedenej indikácii odhadnúť na nie viac ako 100 ročne.

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. 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 mHSPC podobné percentuálne množstvo ako podľa rozdelenia dát NCZI spoločnosťou IQVIA (41-42%), považujeme odhad tohto jedného parametru za hodnoverný.

NIHO akceptuje celkový odhad DR, nakoľko nedisponuje informáciami, ktoré by ho spochybnili, ale výsledok je nutné vzhľadom na metodologické nejasnosti odhadu považovať za veľmi neistý.

3.1.2. Charakteristika ochorenia

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [7]

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. Najčastejšie príčinnú je prítomnosť patogénnej mutácie BRCA 1,2, 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) [8,9]

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 dožíva >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) [10]

Bunky rakoviny prostaty sa môžu šíriť oddelením od karcinómu. Môžu byť transportované cez krvné cievy alebo lymfatické uzliny, a tak sa štádiu CRPC, dostať do iných častí tela. Po rozšírení sa rakovinové bunky môžu pripojiť k iným tkanivám a proliferovať 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. Počiatková 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, medziludské 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 ≥ 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) [3,11,12]

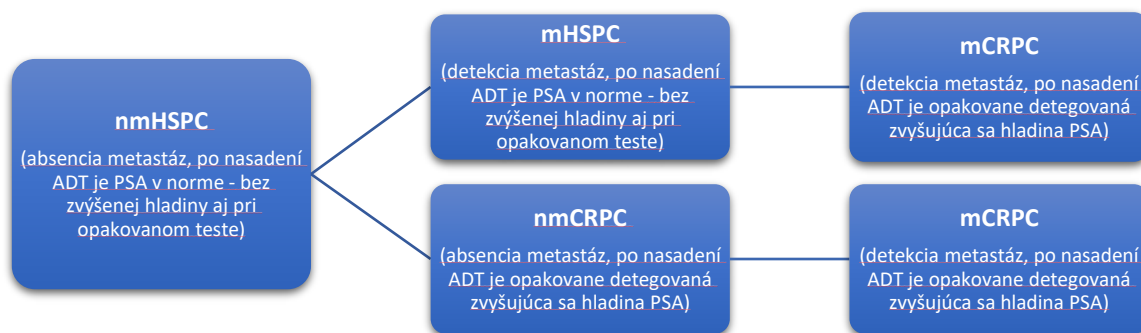
Klinické príznaky spojené s rakovinou prostaty zahŕňajú zvýšený prostatický špecifický antigén (PSA) pri laboratórnom testovaní a abnormálny nález prostaty pri digitálnom rektálnom vyšetrení (DRV). Zvýšené hodnoty PSA však nepotvrdzujú prítomnosť PC s úplnou istotou, pretože zvýšené hodnoty PSA sa môžu 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 uzlami. V prípade pozitívneho nálezu je pacient odoslaný na doplnujúce 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).

Mnohé PC v počiatočnom štádiu sú závislé od androgénov, takže zníženie množstva androgénov v tele alebo blokovanie ich účinku môže byť účinným typom terapie. Tiež sa nazýva androgén-dependentná rakovina prostaty, androgén-senzitívna rakovina prostaty, CSPC, hormonálne senzitívna rakovina prostaty alebo HSPC. Kvôli tejto androgénovej závislosti aj v súčasnosti zostáva základnou terapiou PC androgénová depriváčna terapia (ADT), ktorá zabezpečuje zníženie hladiny sérového testosterónu na kastročné hladiny ($< 20-50$ ng/dl) a tým inhibíciu proliferácie rakoviny. V prípade, že počas tejto terapie dochádza k remisii, označuje sa ako HSPC a zvyčajne trvá 2-3 roky.

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 kastročným hladinám mužského pohlavného hormónu (testosterónu) dosiahnutých hormonálnou liečbou pokročilého ochorenia

Obrázok 1: Stručný mechanizmus progresie PC



Zdroj: Vlastné spracovanie

Odborníci B a C sa zhodne vyjadrili, že mHSPC je v praxi diagnostikovaný a) de novo – najčastejšie v spolupráci onkológa s urológom, b) pri recidíve po predchádzajúcej liečbe lokálneho ochorenia zachytené v rámci observácie urológom alebo klinickým onkológom. V rámci diagnostiky sú kľúčové - biopsia (tumor prostaty alebo vzdialená metastáza), hodnota PSA v plazme, zobrazovacie vyšetrenie (CT, scintigrafia skeletu, ..).

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. Základom terapie u pacientov s lokálne pokročilým a s metastatickým karcinómom prostaty po zlyhaní lokalizovanej liečby je ADT využívajúca analógy hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH) a antiandrogény. Analógy GnRH spôsobujú nepretržitú stimuláciu hypofýzy, čo vedie ku chemickej kastrácii s potlačením produkcie testosterónu zo semenníkov, zatiaľ čo antiandrogény priamo inhibujú androgénny receptor (AR).

DR uvádza, do roku 2015 bola štandardnou liečbou mHSPC terapia ADT. V roku 2015 boli publikované výsledky klinických štúdií ktoré významne predĺžili prežívanie pacientov s mHSPC ak sa ADT doplnila o DOCE. V roku 2017 boli publikované ďalšie klinické štúdie u pacientov s mHSPC, ktoré preukázali pozitívny vplyv na prežívanie ak sa k ADT pridal do liečby ABI a prednizón.

V prípade progredujúceho mHSPC, je podľa ESMO odporúčanou voľbou terapie ADT v kombinácii s ABI, DOCE, ENZA alebo APA; rádioterapia (v prípade slabšieho rozšírenia metastáz) alebo výlučne ADT (pre pacientov netolerujúcich vyššie uvedené druhy terapie).

Klinická prax na Slovensku [13]

Medzi štandardnú liečbu mHSPC na Slovensku patrí ADT s využitím najmä liekov leuprorelín, bicalutamid, dagarelix. Medzi antiandrogény druhej generácie, ktorými je vhodné túto liečbu dopĺňať, sú registrované EMA a súčasne sa používajú aj na Slovensku, patria 3 liečivá – ABI (406 pacientov), APA (1 pacient) a ENZA (535 pacientov). Z týchto liekov je pre indikáciu tohto hodnotenia na Slovensku hrađený len ABI a APA. Vzhľadom k tomu, že dáta spotreby za rok 2021 nerozlišujú konkrétnu terapeutickú situáciu, nie je možné z týchto dát zistiť potrebu v indikácii týkajúcej sa tohto hodnotenia.

Odborník A sa vyjadril, že národné ŠDTP v tejto indikácii neexistujú. Zaužívaná následná liečba tiež nie je presne definovaná, nakoľko pri progresii už ide o ochorenie mCRPC.

Odborníci B a C zhodne uvádzajú, že národné ŠDTP neexistujú, avšak v klinickej praxi sa vychádza z odporúčaní ESMO a tá uvádza ENZA ako štandardný terapeutický postup v prvej línii liečby (identicky ako APA, DOCE a ABI) a všetky sa aplikujú spolu s ADT. Štandardný postup pri progresii predstavuje cytostatická liečba (DOCE).

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 DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie a komparátorov

Predmetná technológia (B0001) [14]

ENZA je perorálny inhibítor AR, ktorý ovplyvňuje viaceré elementy v jeho signálnej dráhe. Bunky PC 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 PC 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 ENZA má spomaľovať rast buniek karcinómu prostaty a má indukovať zánik nádorových buniek a regresiu nádoru. V predklinických štúdiách ENZA nepreukázal aktivitu agonistu androgénneho receptora.

3.2.2. Komparátory (B0001) [15,16,17,18]

DR uvádza ako komparátor voči liečbe ENZA + ADT v požadovanej indikácii **liečbu APA + ADT**.

APA, podobne ako ENZA, inhibuje jadrovú translokáciu komplexu androgén-androgénový receptor a jeho väzbu s DNA. Keď sa APA naviaže na AR, viaže sa na rovnaké väzbové miesto pre ligand ako bicalutamid, ale má 7-10-násobne zvýšenú afinitu k androgénnemu receptoru. APA vo forme lieku ERLEADA užívajú pacienti 4 x 1 ks filmom obalenej tablety (60 mg) denne v celkovej dennej dávke 240 mg. Na Slovensku je hrađený pre indikácie:

- na liečbu nemetastatického karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu (nmCRPC) v kombinácii s ADT u dospelých mužov
- na liečbu mHSPC v kombinácii s ADT u dospelých mužov

NIHO považuje za relevantného komparátora aj liečivo **ABI v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a ADT** na základe jeho kategorizovanej indikácie (pre časť populácie v tomto hodnotení) a názoru odborníkov. ABI je filmom obalená tableta na perorálne použitie a v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom je na Slovensku hrađený pre dve indikácie:

- na liečbu novodiagnostikovaného vysoko rizikového metastázujúceho, hormonálne citlivého karcinómu prostaty (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer) u dospelých mužov v kombinácii s ADT liečbou, kde vysoko rizikový pacient spĺňa aspoň dva z troch nasledujúcich príznakov vysokého rizika: Gleason skóre ≥ 8 ; počet kostných lézií ≥ 3 ; prítomnosť viscerálnych metastáz. Liečba je hrađená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia
- na liečbu metastázujúceho karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu u dospelých mužov, ktorí sú asymptomatickí alebo mierne symptomatickí po zlyhaní ADT 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 ≤ 114 ng/ml, Hb ≥ 13 g/dl, PSADT ≥ 55 dní. Liečba je hradená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia.

NIHO považuje za relevantný komparátor tiež liečivo **DOCE v kombinácii s ADT**. DOCE (forma antineoplastickej liečby) je cytostatikum, najčastejšie používaný vo forme infúzneho koncentrátu. Na Slovensku je používaný na liečbu rôznych typoch karcinómov, napr. prsníka, pľúc, žalúdka, hlavy a krku alebo prostaty. V rámci PC je indikácia špecifikovaná na:

- liečbu pacientov s mCRPC (v kombinácii s prednizónom/prednizolónom)
- liečbu pacientov s mHSPC (v kombinácii s ADT a s prednizónom alebo bez neho alebo s prednizolónom alebo bez neho).

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

Odborníci B a C sa identicky vyjadrili, že z odporúčaných liečob sú v súčasnosti dostupné (v zmysle úhrady zdravotnými poisťovňami) APA (pre všetkých pacientov s mHSPC) a ABI, resp. DOCE pre časť pacientov s mHSPC. Všetky intervencie sa používajú v kombinácii s ADT. Obaja odborníci zhodne považujú za najvhodnejšieho komparátora APA.

Dňa 11.10.2022 bola DR prostredníctvom portálu kategorizácie doručená výzva na doplnenie porovnania o pre liek Xtandi relevantné komparátory, ktoré sú aktuálne hradené pre dospelých mužov s metastatickým, hormonálne citlivým karcinómom prostaty (mHSPC) v kombinácii s ADT, konkrétne:

- ABI + prednizón/prednizolón
- DOCE.

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

DR na výzvu odpovedal dňa 8.11.2022. V odpovedi DR uviedol, že použitie lieku ABI + ADT + prednizón/prednizolón nie je v rovnakej indikácii ako pri liečbe liekom Xtandi. NIHO má za to, že vysokorizikovní pacienti s mHSPC predstavujú podskupinu mHSPC a teda spadajú pod indikáciu lieku Xtandi. Toto tvrdenie podporujú aj zhodnotenia odborníkov, ktorí sa pre NIHO vyjadrili, že medzi vhodnými terapiami indikácie týkajúcej sa tohto hodnotenia, pre určitú podskupinu pacientov, je aj liečivo ABI.

DR tiež s odpoveďou na výzvu dodal prostredníctvom neverejnej časti ekonomický model so zohľadnením liečiva DOCE ako komparátora k lieku Xtandi, čo však v konkrétnej odpovedi na výzvu žiadnym spôsobom nez dôraznil ani nekomentoval, rovnako ako neposkytol žiadne objasňujúce informácie k vstupným dátam do tohto modelu.

3.2.3. Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008) [30]

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 ≥ 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).

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

Odborníci B a C sa zhodne vyjadrili, že pacienti sú najčastejšie vyšetrovaní v priestoroch ambulancie klinického onkológa/onkourológa, kde špecialisti v príslušnom odbore liečbu aj indikujú a predpisujú.

3.2.4. Registrácia technológie (A0020) [18,19]

ENZA bol registrovaný EMA (EMA/H/C/002639) dňa 21.6.2013 v indikácii liečby dospelých mužov s metastázujúcim CRPC, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo po liečbe DOCE. Následne prebehlo rozšírenie zoznamu indikácií ešte trikrát:

- na liečbu mCRPC u dospelých mužov, ktorí sú asymptomatickí alebo mierne symptomatickí po zlyhaní ADT, 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),

- na liečbu dospelých mužov s metastatickým, hormonálne citlivým karcinómom prostaty (mHSPC) v kombinácii s ADT (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 ADT 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 ≤ 114 ng/ml, Hb ≥ 13 g/dl, PSADT ≥ 55 dní. Liečba je hradená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia.

3.2.5. Navrhovaná indikácia (A0001)

Požadovaná indikácia, ktorá je predmetom tohto hodnotenia:

„Liečba dospelých mužov s metastatickým, hormonálne citlivým karcinómom prostaty (mHSPC) v kombinácii s androgénou deprivačnou terapiou. 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.

Odborníci B a C sa zhodne vyjadrili, že ENZA nie je v liečbe karcinómu prostaty používaný „*off-label*“.

3.2.6. 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 ceny v lekárni odvodené z úradne určenej ceny, 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) [20].
- 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 [21].

3.2.7. Predpokladaný prínos technológie (B0002)

DR predpokladá na základe štúdií ENZAMET a ARCHES významný prínos technológie v dlhšom čase prežívania (OS), prežívania bez progresie (PFS) a predĺženia času do iniciovania novej antineoplastickej liečby ako štandardná starostlivosť u mužov s mHSPC.

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 6 mesačného zlepšenia OS.

Odborníci B a C sa zhodne vyjadrili, že za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe považujú prežívanie bez progresie (rPFS), celkové prežívanie (OS), percento dosiahnutých objektívnych odpovedí (ORR) a vplyv na kvalitu života. Obaja považujú za klinicky významnú odpoveď na liečbu zlepšenie mediánu prežívania o cca 3 mesiace oproti kontrole, signifikantne vyššie ORR a nezmenenú (alebo lepšiu) kvalitu života v porovnaní so štandardom liečby.

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 frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta 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

ENZA + ADT dosiahol v štúdiu ARCHES v liečbe mHSPC v ukazovateli OS lepší výsledok oproti PLA. Medián OS v štúdiu ARCHES dosiahnutý nebol, avšak po 48 mesiacoch bolo nažive 71% pacientov v ramene s ENZA + ADT a 57% pacientov v ramene s PLA + ADT. **Na základe relevantnej NMA sa však liečba mHSPC liečivom ENZA + ADT voči relevantným komparátorm nepreukázala byť z pohľadu OS štatisticky významne výhodnejšia.** V NMA vychádzal ENZA + ADT porovnaní s komparátormi + ADT numericky horšie – v porovnaní s ABI (HR=1,32), APA (HR=1,21) a DOCE (HR=1,03), vo všetkých prípadoch bez štatistickej významnosti. Nové výsledky štúdie ARCHES z 04/2022 (s dlhším časom sledovania – 44 mesiacov), ktoré nevstupovali do NMA ukazujú, že sa OS ENZA + ADT oproti PLA + ADT na úrovni HR zlepšilo, avšak pri porovnaní s ABI + ADT a APA + ADT vychádza stále numericky horšie, resp. takmer rovnako a v porovnaní s DOCE + ADT sa numericky zlepšilo.

ENZA + ADT dosiahol v štúdiu ARCHES v liečbe mHSPC v ukazovateli rPFS lepší výsledok oproti PLA. Dosiahol medián rPFS 49,8 mesiacov v ramene s ENZA + ADT a 38,9 mesiacov v ramene s PLA + ADT. Staršie výsledky rPFS z NMA naznačujú štatisticky signifikantný prínos terapie ENZA + ADT oproti využitiu DOCE + ADT (HR=0,58), avšak štatisticky nevýznamné zlepšenie oproti APA + ADT (HR=0,81) a ABI + ADT (HR=0,76). **Z nových výsledkov z 04/2022, ktoré do NMA nevstupovali, vyplýva, že sa prínos ENZA + ADT v rPFS oproti placebo znížil a z toho dôvodu pri porovnaní s komparátormi vychádza ENZA + ADT numericky, ale štatisticky nevýznamne horšie vo všetkých prípadoch, okrem porovnania s DOCE, kedy sú prínosy takmer totožné.**

Podľa analýzy kvality života pomocou dotazníkov QLQ-PR25, FACT-P, EQ-5D-5L a BPI v klinickej štúdiu ARCHES ENZA + ADT oddialil zhoršenie v niekoľkých podskupinách HRQoL a mieru bolesti pri mHSPC s vysokým rozsahom ochorenia. Analýza SAE dokázala, že terapia ENZA + ADT bola takmer totožná s komparátorm APA + ADT, lepšia než ABI + ADT a najlepšie výsledky dosiahol ENZA + ADT v porovnaní s DOCE + ADT. Vo všetkých prípadoch okrem porovnania s DOCE + ADT boli rozdiely štatisticky nesignifikantné.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotený ukazovateľ

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.
- kvalita života (meraná pomocou dotazníkov QLQ-PR25, ktorý obsahuje 5 hodnotiacich oblastí – sexuálna aktivita, sexuálne funkcie, urologické symptómy, gastrointestinálne symptómy a symptómy súvisiace s hormonálnou liečbou; FACT-P, čo je dotazník obsahujúci otázky štyroch oblastí – fyzické zdravie, emocionálne zdravie, sociálny a rodinný blahobyt, schopnosť normálneho fungovania); EQ-5D-5L, dotazník zameriavajúci sa na 5 oblastí – mobilita, starostlivosť o seba (*self-care*), bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia; a BPI – dotazník zameriavajúci sa priamo na hodnotenie bolesti).

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 diagnostikovaným ochorením mHSPC. Sumár výsledku vyhľadávania je k dispozícii v tabuľke nižšie. Jediné relevantné štúdie s využitím ENZA boli štúdie ENZAMET a ARCHES, ktoré predložil aj DR. Žiadosť o kategorizáciu postavil práve na výsledkoch štúdií ENZAMET, ARCHES a na štyroch NMA.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT02446405	ENZAMET	ENZA+ADT	NSAA + ADT	1125	12/2023
NCT02677896	ARCHES	ENZA+ADT	Placebo + ADT	1150	01/2024

Zdroj: 22,23

Popis klinickej štúdie ENZAMET (štúdia v predložennom farmako-ekonomickom rozbere) [22]

Základná charakteristika štúdie

- Do tejto otvorenej, randomizovanej štúdie 3. fázy boli vybraní pacienti s mHSPC a bola vykonaná pod dohľadom Austrálskej a Novozélandskej skupiny pre štúdie urogenitálneho a prostatického karcinómu (ANZUP) a Národnej rady pre zdravie a lekárske výskum (NHMRC) (University of Sydney).
- Štúdia bola rozdelená na dve ramená (1:1) v ktorých pacienti dostávali buď liečbu ENZA alebo ako kontrolu konvenčnú nesteroidnú antiandrogénnu terapiu (NSAA) – bicalutamid, nilutamid alebo flutamid – výber podľa uváženia lekára.
- Všetci pacienti dostávali súčasne terapiu supresie testosterónu (ADT).
- Medián času sledovania pacientov bol 34 mesiacov.

Kritériá zaradenia pacientov do štúdie

- Pacienti, ktorí sa zúčastnili štúdie mali metastatický adenokarcinóm prostaty diagnostikovaný pomocou CT alebo skenovaním kostí pomocou technécia-99 (alebo oboch) a skóre 2 alebo menej na stupnici výkonnosti a stavu Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), ktorá sa pohybuje od 0 (nie invalidita) do 5 (smrť). Predchádzajúca ADT bola povolená maximálne po dobu 24 mesiacov, ak bola ukončená aspoň 12 mesiacov pred randomizáciou.
- Do štúdie sa mohli zapojiť aj pacienti, ktorí v minulosti podstúpili aj liečbu DOCE. Títo pacienti boli rovnomerne rozdelení do oboch ramien štúdie.

Hlavné ukazovatele štúdie

- Primárny ukazovateľom bolo celkové prežívanie (OS – *overall survival*)
- Sekundárnymi ukazovateľmi boli:
 - prežívanie bez progresie PSA, identifikované ako interval od randomizácie po najskoršiu udalosť progresie PSA (potvrdené relatívne zvýšenie hladiny PSA od najnižšej hodnoty $o \geq 25\%$ a $o \geq 2$ ng na mililiter krvi); alebo ako klinická progresia alebo smrť z akejkoľvek príčiny; alebo ako posledný deň bez progresie PSA
 - klinická progresia (rPFS), definovaná ako najskorší náznak rádiografickej progresie; rozvoj symptómov, ktoré možno pripísať progresii rakoviny; alebo začatie inej protirakovinovej liečby rakoviny prostaty.

Opis populácie a jej podskupín

- Populácia musela spĺňať nasledovné podmienky, podľa ktorých bola rozdelená na sledované podskupiny: Gleasonovo skóre (≤ 7 vs. 8 – 10), vek pri vstupe do štúdie (< 70 rokov vs. ≥ 70 rokov); skóre stavu výkonnosti ECOG (0 vs. 1 alebo 2); prítomnosť alebo neprítomnosť viscerálnych metastáz v pľúcach, pečeni alebo iných orgánoch; rozšírenie ochorenia (vysoké alebo nízke); plánované použitie alebo nepoužitie včasnej liečby DOCE; plánované použitie alebo nepoužívanie kostnej antiresorpčnej terapie; skóre komorbidity ACE-27 (0 alebo 1 vs. 2 alebo 3); predchádzajúca lokálna liečba (ožarovanie, chirurgický zákrok alebo žiadna); geografický región (Austrália alebo Nový Zéland vs. Severná Amerika vs. Írsko alebo Spojené kráľovstvo).

Čas analýzy dát

- DR predložil dáta štúdie ENZAMET sledujúce pacientov po dobu 34 mesiacov a do dnešného dňa nie sú známe dáta dlhšej časovej periódy z danej štúdie

Popis klinickej štúdie ARCHES (štúdia v predložennom farmako-ekonomickom rozbere) [23]

Základná charakteristika štúdie

- ARCHES je medzinárodná, dvojito zaslepená štúdia 3. fázy zameraná na mHSPC, ktorej ukončenie zbierania primárnych dát prebehlo v mesiaci október (2018)
- Dizajn štúdie zahŕňal dve ramená do ktorých bolo rovnomerne rozdelených 1150 mužov s mHSPC z ktorých jednému ramenu bol podávaný ENZA a druhému kontrola vo forme placebo.
- Všetci pacienti dostávali súčasne aj terapiu ADT.
- Medián času sledovania pacientov bol 14 mesiacov, avšak v 04/2022 boli uverejnené aktualizované výsledky najmä OS a rPFS s mediánom sledovania pacientov 44 mesiacov [24]
- Po odslepení dňa 28.5.2021 180 pacientov (31,3%) bez progresie prešlo z ramena s placebom do ramena s ENZA + ADT.

Kritériá zaradenia pacientov do štúdie

Pacientmi pripustenými k štúdiu boli dospelí muži s patologicky potvrdeným adenokarcinómom prostaty vo forme mHSPC diagnostikované buď *de novo* alebo po recidíve po predchádzajúcej lokálnej liečbe, zdokumentovanej pozitívnym skenovaním kostí alebo s metastázami identifikovanými pomocou CT alebo magnetickou rezonanciou. Pacientom bola povolená predchádzajúca terapia ADT a až šesť cyklov predchádzajúcej chemoterapie DOCE.

Medzi exklúzne kritériá štúdie ARCHES patrila akákoľvek ďalšia závažná forma iného invazívneho typu rakoviny 3 roky od skríningu (s výnimkou úplného vyliečenia), osoby s diagnostikovanými záchvatmi alebo diagnostikovanou predispozíciou záchvatov, anamnéza straty vedomia alebo prechodného ischemického záchvatu 12 mesiacov pred 1. dňom štúdie, hypersenzitívna reakcia na aktívnu farmaceutickú zložku alebo akúkoľvek inú zo zložiek študovanej kapsuly, prítomnosť klinicky významného kardiovaskulárneho ochorenia alebo ochorenia gastrointestinálneho traktu zahŕňajúce poruchu ovplyvňujúcu absorpciu.

Pacienti boli tiež zo štúdie vylúčení, ak predtým absolvovali farmakoterapiu, radiačnú terapiu, prípadne chirurgický zákrok pre metastatický karcinóm prostaty, s výnimkou:

- ≤ 3 mesiace (alebo ≤ 6 mesiacov, ak bol pacient liečený DOCE) ADT s analógmi LHRH alebo orchiektómiou so súbežnými antiandrogénmi alebo bez nich pred 1. dňom štúdie,

- Jedného cyklu paliatívneho ožarovania alebo chirurgickej terapie na liečbu symptómov vyplývajúcich z metastatického ochorenia, podané aspoň 4 týždne pred 1. dňom štúdie;
- ≤6 cyklov liečby DOCE ukončených v priebehu 2 mesiacov od 1. dňa štúdie bez dôkazu progresie ochorenia počas alebo po dokončení liečby;
- Predchádzajúcej liečby ADT podávanej v rozmedzí < 39 mesiacov a > 9 mesiacov pred randomizáciou

Hlavné ukazovatele štúdie

Primárnym ukazovateľom štúdie bolo:

- Rádiografické prežitie bez progresie (rPFS) na základe nezávislého centrálného prehľadu (ICR) skenovania kostí podľa kritérií pracovnej skupiny 2 klinických skúšok rakoviny prostaty (PCWG2)
- rPFS na základe ICR skenovania kostí podľa kritérií hodnotenia protokolu

Sekundárnymi ukazovateľmi štúdie boli:

- Celkové prežívanie (OS)
- Kvalita života súvisiaca so zdravím (HRQoL)

Analýza kvality života HRQoL (*Health-related quality of life*) [25]

Koncové ukazovatele kvality života boli opísané v klinickej štúdií ARCHES a získané pomocou dotazníkov QLQ-PR25, FACT-P, EQ-5D-5L a BPI (*Brief pain inventory*). Prvé meranie bolo zaznamenané v 13. týždni a dodatočné každých 12 týždňov až do progresie ochorenia. Koncové ukazovatele zahŕňali čas do prvého (TTFD – *Time to first deterioration*) a prvého potvrdeného (TTFCD – *Time to first confirmed deterioration*) klinicky významného zhoršenia (pomocou vopred definovaných prahových hodnôt dotazníka) v kvalite života súvisiacej so zdravím (HRQoL) a bolesti.

Network meta-analýza (NMA)

DR predložil 4 NMA. Do farmako-ekonomického modelu aplikoval neverejnú NMA.

Neverejná NMA [26]

DR predložil v rámci neverejnej časti NMA vypracovanú firmou IQVIA, ktorá porovnáva intervencie ENZA, ABI, DOCE, APA (všetky v kombinácii s ADT) a ADT. Do NMA bolo zahrnutých 10 štúdií (vrátane troch rôznych ramien v štúdiu STAMPEDE, štúdie VAISHAMPAYAN a PEACE-1). Napriek tomu, že NMA zahrnula aktualizované výsledky OS zo štúdie ARCHES, nezahrnula aktualizované výsledky rPFS.

Sathianathen et al., (2019) [27]

NMA bola vykonaná s využitím 7 klinických štúdií (vrátane ENZAMET, výsledky ARCHES autori nezahrnuli), ktoré spĺňali kritériá autora pre využitie intervencií, konkrétne DOCE, ABI + prednizón/prednizolón, ENZA a APA (všetky v kombinácii s ADT) oproti komparátoru vo forme ADT, resp. ENZA. Rozmedzie času sledovania v jednotlivých štúdiách bolo 23 – 84 mesiacov.

Wang et al., (2021) [28]

NMA bola vykonaná s využitím 8 klinických štúdií (vrátane ENZAMET, ARCHES a dvoch rôznych ramien v štúdiu STAMPEDE), ktoré zahŕňali všetky relevantné intervencie pre súčasnú liečbu PC. Najviac študovanou liečbou bol DOCE (3 štúdie), následne ABI a ENZA (po 2 štúdie) a APA (1 štúdia). 6 štúdií použilo ako komparátor placebo + ADT a 1 štúdia použila NSAA + ADT. Všetky terapie boli rovnako ako komparátory používané súčasne s ADT (pre prehľadnosť neuvádzame). Medián času sledovania v jednotlivých štúdiách bol 52 mesiacov (14 – 84 mesiacov).

Marchioni et al., (2020) [29]

NMA bola DR dodaná dodatočne, avšak po porovnaní s NMA od Wang et al. sme dáta nevyhodnotili ako významne odlišné.

NIHO považuje za relevantnú NMA od Wang et al., (2021) z dôvodov uvádzaných v podkapitole *Validita klinických dát* (viď 4.4.2) a preto sú v kapitolách 4.2.3 a 4.3.3 uvádzané výsledky tejto NMA.

Je však nutné podotknúť, že napriek tomu, že spomínaná NMA berie do úvahy aj výsledky klinickej štúdie ARCHES, sú to výsledky iba so 14 mesačnou mierou sledovania (medián), nakoľko najnovšie dáta z 04/2022 ešte toho času neboli dostupné. Z toho dôvodu vo výsledkoch uvádzame aj prepočítané HR s aktualizovanými výsledkami ARCHES vs. relevantné komparátory.

4.2.3. Výsledky

Mortalita (D0001) [28]

V analýze celkového prežívania (OS) podľa NMA dosiahla terapia ENZA + ADT oproti komparátorom + ADT v tomto hodnotení – APA (navrhovaný DR), ABI + prednizón/prednizolón a DOCE – nasledovné výsledky:

- ENZA + ADT dosahuje v porovnaní s využitím monoterapie ADT/placeba hodnotu HR=0,81, čo je najvyššia hodnota v porovnaní s ostatnými komparátormi s najmenšou mierou štatistickej významnosti (signifikancie)
- ABI + prednizón/prednizolón + ADT dosahuje v porovnaní s využitím monoterapie ADT/placeba hodnotu HR=0,61 s najvyššou mierou štatistickej významnosti
- APA + ADT dosiahol v porovnaní s využitím monoterapie ADT/placeba hodnotu HR=0,67
- DOCE + ADT dosiahol v porovnaní s využitím monoterapie ADT/placeba hodnotu HR=0,79

Dáta ukazovateľa OS všetkých kombinácií terapií porovnaných medzi sebou sú uvedené nižšie (Tabuľka 3).

Tabuľka 3: Ukazovateľ OS (pri porovnaní relatívneho efektu pre všetky možné kombinácie liečby). Dáta sú vo forme: HR (95% CI)

Abiraterón acetát				
0,92 (0,67 – 1,25)	Apalutamid			
0,77 (0,65 – 0,92)	0,85 (0,63 – 1,14)	Docetaxel		
0,76 (0,48 – 1,19)	0,83 (0,50 – 1,38)	0,98 (0,63 – 1,53)	Enzalutamid	
0,61 (0,54 – 0,70)	0,67 (0,51 – 0,89)	0,79 (0,71 – 0,89)	0,81 (0,53 – 1,24)	Placebo/ADT

Zdroj: [28]

Súčasťou NMA nie sú najnovšie dáta klinickej štúdie ARCHES, ktorej analýza OS predstavovala HR=0,66 (95% CI 0,53-0,81). Pri aplikovaní aktualizovaného ukazovateľa OS z nových výsledkov štúdie ARCHES do porovnania s OS komparátorov (oproti placebo/ADT), vychádza výsledné OS nasledovne:

- ABI + ADT oproti ENZA + ADT = $0,61/0,66 = 0,92$ (HR)
- APA + ADT oproti ENZA + ADT = $0,67/0,66 = 1,02$ (HR)
- DOCE + ADT oproti ENZA + ADT = $0,79/0,66 = 1,19$ (HR)

Morbidity (D0005, D0006, D0011) [28]

Prežívanie bez progresie potvrdenej rádiografiou (rPFS) bolo vyjadrené tiež pomocou hodnoty HR a voči monoterapii ADT bola najnižšia sledovaná pri použití ENZA + ADT (0,39), následne APA + ADT (0,48), ABI + prednizón/prednizolón + ADT (0,51) a DOCE + ADT (0,67).

Dáta ukazovateľa rPFS všetkých kombinácií terapií porovnaných medzi sebou sú uvedené nižšie (Tabuľka 4).

Tabuľka 4: Ukazovateľ rPFS. Dáta sú vo forme: HR (95% CI)

Abiraterón acetát				
1,07 (0,83 – 1,37)	Apalutamid			
0,77 (0,65 – 0,91)	0,72 (0,57 – 0,92)	Docetaxel		
1,31 (0,99 – 1,75)	1,23 (0,88 – 1,72)	1,71 (1,30 – 2,27)	Enzalutamid	
0,51 (0,45 – 0,58)	0,48 (0,39 – 0,60)	0,67 (0,60 – 0,74)	0,39 (0,30 – 0,50)	Placebo/ADT

Zdroj: [28]

Súčasťou NMA nie sú najnovšie dáta klinickej štúdie ARCHES, ktorej analýza rPFS predstavovala HR=0,63 (95% CI 0,52-0,76). Pri aplikovaní aktualizovaného ukazovateľa rPFS z nových výsledkov štúdie ARCHES do porovnania s rPFS komparátorov (oproti placebo/ADT), vychádza výsledné rPFS nasledovne:

- ABI + ADT oproti ENZA + ADT = 0,51/0,63 = 0,81 (HR)
- APA + ADT oproti ENZA + ADT = 0,48/0,63 = 0,76 (HR)
- DOCE + ADT oproti ENZA + ADT = 0,67/0,63 = 1,06 (HR)

Kvalita života (D0012, D0013) [25]

Východiskové skóre indikovalo vysokú HRQoL a nízku bolesť, ktorá sa vo všeobecnosti udržala v oboch skupinách. Neexistovali žiadne štatisticky významné rozdiely medzi skupinami, ktoré sa vyskytli v TTFD aj TTFCD spolu pre skóre QLQ-PR25 a FACT-P. ENZA + ADT významne oddialil TTFD pri najhoršej bolesti (cca o 3 mesiace), závažnú mieru bolesti a EQ-5D-5L skóre vizuálnej analógovej škály oproti placebo.

4.3. Bezpečnosť [28]

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Ukazovateľom bezpečnosti analyzované v NMA boli závažné nežiadúce účinky (SAE – *serious adverse events*) vo forme pomeru pravdepodobností (*OR – odds ratio*) vychádzajúce z počtu udalostí v jednotlivých klinických štúdiách. V rámci štúdie ARCHES boli reportované nežiadúce účinky súvisiace s terapiou (TEAE – *Treatment-emergent adverse effects*) rozdelené na všetky TEAE, TEAE 3. a 4. kategórie, TEAE súvisiace s intervenciou a TEAE, ktoré viedli k smrti (viď 4.3.3).

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť ENZA + ADT oproti spomínaným komparátorom relevantným podľa NIHO bola hodnotená na základe NMA (Wang et al., 2021), ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov zo všetkých štúdií s ktorými NMA pracovala a u ktorých sa vyskytla udalosť SAE. Ukazovatele bezpečnosti TEAE boli prevzaté z najnovších dát štúdie ARCHES [24].

4.3.3. Výsledky

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

V porovnaní s liečbou ADT najnižšia hodnota OR bola identifikovaná u ENZA + ADT (0,92), ďalej APA + ADT (0,97), ABI + prednizón/prednizolón + ADT (1,42) a najvyššia u DOCE + ADT (23,72).

Podrobné dáta ukazovateľa SAE vo vzájomnom porovnaní intervencií medzi sebou sú uvedené nižšie (Tabuľka 5).

Tabuľka 5: Ukazovateľ SAE. Dáta sú vo forme: OR (95% CI)

Abiraterón acetát				
1,46 (0,99 – 2,16)	Apalutamid			
0,06 (0,03 – 0,11)	0,04 (0,02 – 0,08)	Docetaxel		
1,54 (1,05 – 2,28)	1,06 (0,70 – 1,62)	25,62 (13,59 – 52,42)	Enzalutamid	
1,42 (1,10 – 1,83)	0,97 (0,72 – 1,31)	23,45 (13,37 – 45,15)	0,92 (0,68 – 1,23)	Placebo/ADT

Zdroj: [28]

V najnovších dátach štúdie ARCHES boli vyhodnotené TEAE. V skupine s ENZA + ADT sa vyskytli všetky TEAE u 90,9% mužov; TEAE 3. a 4. kategórie u 39,2% mužov; všetky TEAE, ktoré viedli k smrti pacienta sa vyskytli v 5,2% prípadov; 59,3% pacientov malo TEAE, ktoré súviseli s liečivom a smrť pacienta v dôsledku TEAE súvisiacich s liečivom nastala v 0 prípadoch. V skupine s PLA + ADT sa vyskytli všetky TEAE u 87,8% mužov, TEAE 3. a 4. kategórie u 27,9% mužov; všetky TEAE, ktoré viedli k smrti pacienta sa vyskytli v 2,1% prípadov; 47,6% pacientov malo TEAE, ktoré súviseli s liečivom a smrť pacienta v dôsledku TEAE súvisiacich s liečivom nastala v 1 prípade. Pre komplexný prehľad pozorovaných TEAE viď Obrázok 2.

Obrázok 2: Prehľad TEAE z najnovších výsledkov štúdie ARCHES

TEAEs	ENZA + ADT (n = 572)				PBO + ADT ^a (n = 574)			
Median treatment duration, months (range)	40.2 (0.2-58.1)				13.8 (0.2-27.6)			
Total exposure, PY	1,521.5				733.2			
Any TEAE, No. (%)	520 (90.9)				504 (87.8)			
Any grade 3-4 TEAE, No. (%)	224 (39.2)				160 (27.9)			
Any TEAE leading to death, No. (%)	30 (5.2)				12 (2.1)			
Any study drug-related TEAE, No. (%)	339 (59.3)				273 (47.6)			
Any study drug-related TEAE leading to death, No. (%)	0				1 (0.2)			
Any TEAE of special interest, No. (%)	416 (72.7)				327 (57.0)			

TEAE of Special Interest by Group Term ^b	All Grades		Grade 3-4		All Grades		Grade 3-4	
	No. (%)	Events (rate) ^c	No. (%)	Events (rate) ^c	No. (%)	Events (rate) ^c	No. (%)	Events (rate) ^c
Convulsions	3 (0.5)	3 (0.2)	3 (0.5)	3 (0.2)	3 (0.5)	3 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.3)
Hypertension	82 (14.3)	88 (5.8)	29 (5.1)	30 (2.0)	39 (6.8)	40 (5.5)	13 (2.3)	13 (1.8)
Decreased neutrophil count	8 (1.4)	10 (0.7)	4 (0.7)	5 (0.3)	4 (0.7)	6 (0.8)	2 (0.3)	4 (0.5)
Cognitive/memory impairment	38 (6.6)	46 (3.0)	4 (0.7)	5 (0.3)	15 (2.6)	15 (2.0)	0	0
Ischemic heart disease	26 (4.5)	31 (2.0)	7 (1.2)	8 (0.5)	11 (1.9)	14 (1.9)	8 (1.4)	9 (1.2)
Other selected cardiovascular events	25 (4.4)	33 (2.2)	10 (1.7)	11 (0.7)	10 (1.7)	11 (1.5)	4 (0.7)	5 (0.7)
Posterior reversible encephalopathy syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	184 (32.2)	216 (14.2)	16 (2.8)	26 (1.7)	118 (20.6)	126 (17.2)	11 (1.9)	12 (1.6)
Renal disorders	11 (1.9)	13 (0.9)	2 (0.3)	2 (0.1)	4 (0.7)	5 (0.7)	0	0
Second primary malignancies	22 (3.8)	23 (1.5)	15 (2.6)	16 (1.1)	11 (1.9)	14 (1.9)	7 (1.2)	7 (1.0)
Falls	58 (10.1)	86 (5.7)	7 (1.2)	10 (0.7)	19 (3.3)	20 (2.7)	3 (0.5)	4 (0.5)
Fractures	77 (13.5)	106 (7.0)	20 (3.5)	23 (1.5)	31 (5.4)	36 (4.9)	9 (1.6)	12 (1.6)
Loss of consciousness	15 (2.6)	16 (1.1)	9 (1.6)	10 (0.7)	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)
Thrombocytopenia	3 (0.5)	7 (0.5)	0	16 (1.1)	3 (0.5)	3 (0.4)	0	0
Musculoskeletal events	223 (39.0)	395 (26.0)	14 (2.4)	1 (0.1)	170 (29.6)	257 (35.1)	17 (3.0)	20 (2.7)
Severe cutaneous adverse reactions	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
Angioedema	10 (1.7)	11 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
Rash	22 (3.8)	26 (1.7)	0	0	10 (1.7)	12 (1.6)	0	0
Hepatic disorder	34 (5.9)	43 (2.8)	8 (1.4)	11 (0.7)	34 (5.9)	55 (7.5)	4 (0.7)	9 (1.2)

Zdroj: [24]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [30]

Liečbu 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 dovtedy, 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 ENZA skontrolovať súbežne užívané lieky. Obvykle je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu ENZA s liekmi, ktoré sú senzitivnými 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 antikoagulanciami kumarínového typu. Ak sa Xtandi podáva súbežne s antikoagulanciom 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 [24,25,28]

Liečba mHSPC liečivom ENZA + ADT sa na základe uvedenej NMA nepreukázala byť z pohľadu celkového prežívania štatisticky významne výhodnejšia voči komparátorom, ktoré sú predmetom tohto hodnotenia. Výsledky mortality ENZA + ADT vs. komparátory + ADT sú nasledovné: ABI (HR=1,32), APA (HR=1,21) a DOCE (HR=1,03). V ukazovateli rPFS na druhej strane naznačujú štatisticky signifikantný prínos terapie ENZA + ADT oproti využitiu DOCE + ADT (HR=0,58), avšak štatisticky nevýznamný rozdiel oproti APA + ADT (HR=0,81) a ABI + ADT (HR=0,76).

V 04/2022 boli publikované aktualizované výsledky štúdie ARCHES (najmä v kľúčových ukazovateľoch OS a rPFS). Rozdiel vo výsledkoch medzi pôvodnou publikáciou (medián 14 mesiacov) a aktualizovanými výsledkami (medián sledovania 44 mesiacov) hodnotíme ako významný (porovnanie - viď Tabuľka 6.) Medián OS dosiahnutý nebol, ale po 48 mesiacoch bolo v ramene s ENZA + ADT nažive 71% pacientov a v ramene s PLA 57% pacientov. V prípade rPFS bol medián 49,8 mesiaca v ramene s ENZA + ADT a 38,9 mesiacov v ramene s PLA.

Po aplikácii najnovších dát ARCHES sa v porovnaní so všetkými komparátormi OS zlepšilo (ENZA + ADT vs. ABI + ADT HR=1,08; ENZA + ADT vs. APA + ADT HR=0,99; ENZA + ADT vs. DOCE + ADT HR=0,84), avšak nie natoľko, aby bol ENZA + ADT výrazne účinnejší ako komparátory + ADT. V prípade rPFS, vzájomné porovnania ukázali vo všetkých prípadoch zhoršenie (ENZA + ADT vs. ABI + ADT HR=1,24; ENZA + ADT vs. APA + ADT HR=1,31; ENZA + ADT vs. DOCE + ADT HR=0,94).

V prípade porovnaní OS a rPFS jednotlivých komparátorov vs. intervencia ENZA + ADT (viď 4.3.3, Mortalita/Morbidity) nie je možné bez podrobnejších dát vypočítať aj vlastné intervaly kredibility, avšak máme za to, že v prípade OS aj rPFS zostanú rozdiely štatisticky nesignifikantné (s aplikovaním pôvodnej hodnoty rPFS bol štatisticky signifikantný iba rozdiel porovnania intervencie s DOCE + ADT, ale vzhľadom na to, že po aplikácii aktualizovaného rPFS bude výsledné HR bližšie k 1, rozdiel bude pravdepodobne štatisticky nesignifikantný).

Podľa analýzy kvality života pomocou dotazníkov QLQ-PR25, FACT-P, EQ-5D-5L a BPI v klinickej štúdii ARCHES ENZA + ADT oddialil zhoršenie v niekoľkých podskupinách HRQoL a mieru bolesti pri mHSPC s vysokým rozsahom ochorenia.

Analýza SAE ukázala, že najnižšie OR dosiahla oproti komparátoru (ADT) terapia ENZA + ADT a APA + ADT (štatisticky nesignifikantné rozdiely), následne terapia ABI + ADT a najvyššie OR bolo identifikované v prípade terapie DOCE + ADT.

Tabuľka 6: OS a rPFS štúdie ARCHES po dvoch rôznych časových intervaloch sledovania pacientov. Dáta sú vo forme: HR (95% CI)

	ARCHES (14 mesiacov) (súčasťou NMA Wang et al., 2021)	ARCHES (44 mesiacov) (uverejnené 04/2022)
OS	0,81 (0,53 - 1,25)	0,66 (0,53 - 0,81)
rPFS	0,39 (0,30 - 0,50)	0,63 (0,52 - 0,76)

Zdroj: [24]

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinické štúdie ENZAMET a ARCHES [31]

Randomizované štúdie považujeme za vhodné pre analýzu prínosu terapie ENZA + ADT voči komparátorom v tomto hodnotení, aj napriek tomu, že ENZAMET bola na rozdiel od ARCHES otvorenou a nie dvojito-zaslepenou štúdiou. NICE vo svojom hodnotení konštatoval, že obe spomínané klinické štúdie zahŕňali pacientov s mHSPC s dostatočne vyváženými základnými charakteristikami v ramenách intervencie aj komparátora. V procese randomizácie bol vekový medián v oboch prípadoch približne 70 rokov. Napriek tomu sa niektoré klinické charakteristiky pacientov medzi štúdiami odlišovali, napr. vyššia frakcia pacientov s pokročilejším stupňom ochorenia v čase diagnostiky (Gleason skóre ≥ 8), väčší počet metastáz a vyššie percento pacientov s predchádzajúcou ADT.

Na vyhodnotenie validity bol použitý dotazník od ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*), ktorý bol vytvorený na zvýšenie kvality procesu hodnotenia NMA s priamymi aj nepriamymi porovnaniami intervencií a komparátorov. Dotazník obsahuje 26 otázok zameraných na relevanciu, kredibilitu, aplikáciu na danú populáciu, transparentnosť, interpretáciu výsledkov a tiež riziko konfliktu záujmov [32]. Jeho úplné znenie je uvedené v Appendixe (viď 9.2).

Network meta-analýzy

NMA od Sathianathen et al., (2019) neposkytovala dostatočnú úroveň množstva prezentovaných výsledkov, nakoľko sa v NMA sa nenachádzali informácie o bezpečnosti (vedľajších účinkoch). Z pohľadu kredibility daná NMA neobsahuje výsledky zásadnej klinickej štúdie ARCHES, keďže je staršieho dáta a jej výsledky podľa autorov ešte neboli k dispozícii. V NMA tiež nie je uvedené grafické znázornenie vzťahov jednotlivých zahrnutých klinických štúdií, neboli k dispozícii ich jednotlivé výsledky a tiež neboli reportované výsledky účinnosti pri vzájomnom porovnaní intervencií. V poslednom rade spomínaná NMA predstavovala potenciálne riziko bias [27].

NMA od Wang et al., (2021) na druhej strane vykazovala vyššiu úroveň špecificity, obsahovala relevantné klinické štúdie, vrátane ARCHES (napriek tomu, že iba s výsledkami po 14 mesiacoch sledovania). NMA obsahovala väčšie množstvo relevantných údajov, vrátane hodnotenia kvality štúdií vedúcich k bias a bezpečnosti (vedľajšie účinky), dáta z priamych a aj nepriamych porovnaní intervencií, vrátane individuálnych výsledkov štúdií a meraní neistoty. V NMA bol dôkaz jasného prepojenia zahrnutých štúdií a absentovalo v nej potenciálne riziko konfliktu záujmov [28].

NMA od IQVIA (2021) [26] sa nevyznačovala relevantnejšími dátami ako ostatné NMA a aj napriek tomu, že zahrnula aktualizované výsledky OS zo štúdie ARCHES, nezahrnula najnovšie výsledky rPFS. Fakt, že NMA bola vypracovaná pre DR zvyšuje riziko bias, preto bola vyhodnotená ako pre toto hodnotenie menej relevantná, než Wang et al.

Na základe uvedených dôvodov považujeme za relevantnejšie výsledky NMA od Wang et al., (2021).

V prípade hodnotenia NICE predložil DR samostatnú neverejnú NMA, ktorá však zahŕňala rovnaké klinické štúdie ako NMA relevantná podľa NIHO, okrem štúdií TITAN a LATITUDE (z dôvodu, že liečivá ABI a APA neboli pre hodnotenie NICE relevantné). NICE sa domnieva, že metodologická kvalita všetkých zahrnutých štúdií bola primeraná, avšak poznamenáva, že vo väčšine boli metódy randomizácie a zatajovanie pridelovania nejasné, a preto predstavuje potenciálne vysoké riziko bias (31, strana 339).

Výsledky nám predloženej NMA považujeme rovnako za mierne neisté z dôvodu vyhodnotenia viacerých klinických štúdií o aspektoch „chýbajúce dáta ukazovateľov“, „merania ukazovateľov“ a „celkový bias“ autormi NMA ako mierne neisté (28, Tab. 2).

Externá validita

Klinické štúdie ENZAMET a ARCHES [33]

Pacienti, ktorí sa zúčastnili štúdií ENZAMET a ARCHES mali diagnostikovanú metastatickú formu HSPC skenovaním kostí alebo pomocou CT v jednom alebo viacerých orgánoch, mohli byť diagnostikovaní *de novo* alebo po recidíve. Tiež mohli pred liečbou ENZA absolvovať liečbu DOCE a aj ADT. Vzhľadom na exklúzne kritériá (napr. štúdie ARCHES,

viď 4.2.2) je možné predpokladať, že sa k lieku Xtandi pri reálnej liečbe dostanú aj pacienti, ktorí by boli z klinickej štúdie vylúčení.

Vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte považujeme externú validitu štúdií za dostatočnú.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, resp. NMA, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný. Finálne dáta zo štúdií ENZAMET a ARCHES by mali byť dostupné v r. 2023, resp. 2024 (viď Tab. 5).

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO – ku špecifikácii ukazovateľov kvality života (HRQoL) a ukazovateľov bezpečnosti (SAE/TEAE).

Doplnenie komparátora ABI + prednizón/prednizolón o súbežnú liečbu ADT podľa celého znenia indikácie v SPC.

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
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 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?
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 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 kombinácie ENZA + ADT v PFS a v OS v porovnaní s PLA, čo má dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. V porovnaní s relevantnými komparátormi však významný prínos zistený nebol, s výnimkou DOCE + ADT, kedy mnohonásobne nižšie OR voči terapii s DOCE naznačuje prínos ENZA + ADT. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie ENZA + ADT. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborníci B a C konštatujú, že implementácia hodnoteného liečiva neprináša žiadne výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali informácie, ktoré by naznačovali, že technológia bude ovplyvňovať rovnosť.

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 komparátora DOCE, ktorý je podávaný i.v.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Všetci traja odborníci sa zhodli, že liek by mal predpisovať onkológ, urológ, prípadne onkourológ v prostredí ambulancie.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1. Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017) [31]

Zástupca patientskej organizácie v dotazníku pre NICE uviedol, že osobne nemá skúsenosti s užívaním enzalutamidu, ale rozprával sa s pacientmi, ktorí ho užívajú, avšak nakoľko bolo liečivo novým druhom terapie, nevedia presne zhodnotiť aký to má na nich vplyv.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201) [31]

Zástupca patientskej organizácie pre NICE uviedol, že prvou voľbou v liečbe v danej indikácii je ADT, ktorá spočiatku funguje dobre, ale neskôr veľmi veľká časť pacientov sprogreduje. Ďalšou voľbou je vo veľkej miere chemoterapia (DOCE) v kombinácii s ADT, ktorú však určitá časť pacientov nemusí tolerovať alebo nemusí byť pre nich vhodná (napr. kvôli veku, iným diagnózam,..). Zástupca uvádza, že nakoľko ENZA a ABI nie sú povolené pre terapiu v prípade, že ADT sa ukáže ako neefektívna, alternatíva k docetaxelu v UK nie je. Ďalšiu možnosť vo forme lieku by privítali.

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 patientske skupiny (C0005, F0005) [30]

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

Veďúci projektu: MUDr. Matej Palenčár
Autor: Mgr. Viktor Varga, PhD.

Podpora

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

Varga V., Palencar M.: Liečivo enzalutamid (Xtandi) v liečbe dospelých mužov s metastatickým, hormonálne citlivým karcinómom prostaty (mHSPC) v kombinácii s androgénou deprivačnou terapiou. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 16A; 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 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 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). 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] Cancer.net; Prostate Cancer: Statistics, <https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/statistics>
- [2] 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
- [3] 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
- [4] 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
- [5] Cancer Tomorrow; Použité 08/2022, <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>
- [6] NCZI; Incidencia diagnózy C61, Použité 09/2022, <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/uvod>
- [7] Cancer.org; Prostate Cancer Risk Factors, <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
- [8] Horňák M., Rakovina prostaty; Liga proti rakovine SR, 2009 (4. vydanie), ISBN 80-89201-16-4
- [9] Cancer.org; Survival Rates for Prostate Cancer, Použité 09/22, <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
- [10] 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>
- [11] Onkoinfo.sk, Karcinóm prostaty – Diagnóza, https://onkoinfo.sk/karcinom_prostaty_diagnoza.html
- [12] 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>
- [13] DR, Farmako-ekonomický rozbor lieku Xtandi a jeho prílohy; ID konania: 26250; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Requests>
- [14] Tran C et al., Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer, Science, 2009 8;324(5928):787-90, doi:10.1126/science.1168175
- [15] EMA; ERLEADA, Summary of Product Characteristics, Použité 10/2022, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_sk.pdf
- [16] EMA; ZYTIGA, Summary of Product Characteristics, Použité 10/2022, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_sk.pdf
- [17] EMA; DOCETAXEL, Summary of Product Characteristics, Použité 10/2022, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_sk.pdf
- [18] 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>
- [19] EMA; XTANDI, Overview, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi>
- [20] SÚKL, Detail léčivého přípravku XTANDI, <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0194246&tab=prices>; použité 10/2022; prepočítané kuzom podľa NBS dňa 18.10.2022
- [21] NICE, Enzalutamide for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer, 2021. Prepočítané kurzom podľa NBS dňa 18.10.2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta712/resources/enzalutamide-for-treating-hormonesensitive-metastatic-prostate-cancer-pdf-82611130213573>
- [22] Clinicaltrials.gov, Enzalutamide in First Line Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Prostate Cancer (ENZAMET), Použité 09/2022, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02446405?cond=enzamet&draw=2&rank=1>
- [23] Clinicaltrials.gov, A Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) (ARCHES), Použité 09/2022, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02677896?term=enzalutamide&cond=sensitive+prostate&draw=2&rank=1>

- [24] Armstrong AJ et al., Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2022; 40(15):1616-1622, doi: 10.1200/JCO.22.00193
- [25] Stentzl A. et al., Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: An Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study, *European Urology*, 2020; 78(4):603-614, doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.019
- [26] NMA; Network Meta-Analysis of Enzalutamide vs Current Standard of Care and Emerging Therapies for the Treatment of Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer; neverejná, v rámci časti Iné podania
- [27] NMA; Sathianathen N-J et al., Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis, *European Urology*, 2020; 77(3):365-372, doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.004
- [28] NMA; Wang L, et al., Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2021;7(3):412-420, doi:10.1001/jamaoncol.2020.6973
- [29] NMA; Marchioni M, et al., New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. *J Urol.* 2020;203(4):751-759. doi: 10.1097/JU.0000000000000636
- [30] EMA; XTANDI, Summary of Product Characteristics, Použité 10/2022, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_sk.pdf
- [31] NICE, Enzalutamide for treating hormonesensitive metastatic prostate, Committee Papers, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta712/documents/committee-papers>
- [32] Jansen JP et al., Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health.* 2014, 17(2):157-73, doi: 10.1016/j.jval.2014.01.004
- [33] Armstrong J et al., ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy with Enzalutamide or Placebo in Men with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer, Supplement Material, *J Clin Oncol.* 2019, 37(32):2974-2986, doi: 10.1200/JCO.19.00799

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* uvádzané v hodnotení od NICE [31, str. 282].

9.2. Vstupy odborníkov a 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).

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 pre proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Prosím, vezmite na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*.

Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníka:

- 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.
- Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.

O Vás

Vaše meno	[REDACTED]
Názov organizácie	[REDACTED]
Pracovná pozícia	
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<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 (uveďte):

Zdravotný problém a opis liečiva	
<p>B0002</p> <p>1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</p> <p>2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</p> <p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?</p> <p>a) mHSPC b) nmCRPC c) mCRPC</p>	<p>1. a) PFS, OS b) PFS, OS c) PFS, OS</p> <p>2. a) aspon 6m zlespenie OS b) aspon 6m zlespenie OS c) aspon 3m zlespenie OS</p> <p>3. a) ano b) ano c) ano</p>
<p>A0023</p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</p> <p>a) mHSPC b) nmCRPC c) mCRPC</p>	<p>1. a) neviem b) veľmi málo c) neviem</p> <p>2. a) vsetci pacienti ktorí nie su kandidáti na systemovú chemoterapiu b) nie c) vsetci pacienti ktorí nie su kandidáti na systemovú chemoterapiu</p>
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Karcinom slinnej zlazy, karcinom prsnika</p>
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné ŠDTP?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba?</p> <p>a) mHSPC b) nmCRPC c) mCRPC</p>	<p>1. a) vid ESMO guideline b) vid ESMO guideline c) vid ESMO guideline</p> <p>2. a) apalutamid, docetaxel, abiraterone b) apalutamid, darolutamid c) docetaxel, abiraterone, apalutamid</p> <p>3. a) nie b) nie c) nie</p> <p>4. a) neexistuje, pri progresii uz ide o mCRPC b) neexistuje, pri progresii uz ide o mCRPC c) docetaxel, radium 223, Lutecium antiPSMA, chemoterapia</p>
<p>B0004</p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátorov a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>1. a) onkolog/onkourolog b) onkolog/onkourolog c) onkolog/onkourolog</p>

Etické a organizačné aspekty	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p> <p>a) mHSPC b) nmCRPC c) mCRPC</p>	<p>a) vysokorizikovy podľa studie Latitude, k dispozícii Abiraterone, všetci pacienti Apalutamid</p> <p>b) b) standardne ziadny len ako vynimka</p> <p>c) c) standardne ziadny len ako vynimka</p>
<p>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?</p>	
<p>G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p> <p>a) mHSPC b) nmCRPC c) mCRPC</p>	<p>a) onkolog/urolog</p> <p>b) onkolog/urolog</p> <p>c) onkolog/urolog</p>
Ďalšie problémy	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • • •
Hlavná správa	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <p>a) mHSPC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacient v SR by mal mať k dispozícii jeden k z liekov abiraterone, enzalutamid alebo apalutamid v tejto indikácii <p>b) nmCRPC</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>c) mCRPC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacient v SR by mal mať k dispozícii jeden k z liekov abiraterone, enzalutamid, darolutamid alebo apalutamid v tejto indikácii 	

9.3. Vstupy odborníkov a odborných organizácií s konfliktom záujmov

Vstup odborníkov B a C

Liečivo enzalutamid (liek XTANDI) určený na liečbu karcinómu prostaty u dospelých mužov v indikácii metastatického hormonálne citlivého karcinómu prostaty v kombinácii s androgén-deprivačnou terapiou (ďalej ako mHSPC).

Dotazníky boli dodané poštovou formou, preto v hodnotení uvádzame ich prepísané verzie.

Vstup od odborníka B

<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"> • Do tohto dokumentu nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikładajte do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. 	
O Vás	
Vaše meno	██
Názov organizácie	██
Pracovná pozícia	Primár
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia):	Potenciálny konflikt záujmov v dôsledku podpory prednáškovej činnosti.
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input 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 (uvedte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002	

<ol style="list-style-type: none"> 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? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rádiografické prežívanie bez progresie (rPFS) a celkové prežívanie (OS), percento dosiahnutých objektívnych odpovedí (ORR), vplyv na kvalitu života 2. Zlepšenie mediánu prežívania o cca 3 mesiace oproti kontrole, signifikantne vyššie ORR, kvalita života nezmenená alebo lepšia v porovnaní so štandardom liečby. 3. Súčasnú štandardnú terapiu predstavujú kategorizované nové hormonálne liečby (NHT) apalutamid a abiraterón-acetát, rovnako aj cytostatikum docetaxel. Vzhľadom na absenciu štúdie, ktorá by porovnávala tieto 4 terapeutické postupy priamo, na takto naformulovanú otázku nie je možné odpovedať jednoznačne.
<p>A0023</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Celkový počet nových pacientov s metastatickým kastrocenne-senzitívnym karcinómom prostaty (mCSPC) v SR možno odhadnúť na 390. Vzhľadom na dostupnosť iných 3 liečiv (docetaxel, apalutamid a abiraterón-acetát) možno počet pacientov indikovaných na liečbu enzalutamidom v uvedenej indikácii na nie viac ako 100 ročne. 2. Vzhľadom na výsledky podskupinových analýz v štúdiách ARCHES a ENZAMET nedokážem jednoznačne definovať populáciu mužov s uvedenou diagnózou, pre ktorých by bol enzalutamid viac alebo menej efektívny.
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Enzalutamid nie je v liečbe karcinómu prostaty používaný „off-label“.</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 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? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. mCSPC môže byť diagnostikovaný a) de novo – najčastejšie v spolupráci onkológa s urológom alebo b) recidíva po predchádzajúcej liečbe lokálneho ochorenia zachytená v rámci observácie urológom alebo klinickým onkológom. V rámci diagnostiky sú kľúčové: a) biopsia (tumor prostaty alebo vzdialená metastáza), b) hodnota PSA v plazme a c) zobrazovacie vyšetrenie (najčastejšie CT a scintigrafia skeletu, pri diagnostických pochybnostiach prichádza do úvahy aj PET/CT s 68Ga-PSMA). 2. Z odporúčaných liečob sú v súčasnosti dostupné (v zmysle úhrady zdravotnými poisťovňami) apalutamid, abiraterón-acetát (ten však výlučne pre mužov s vysoko-rizikovým ochorením) a docetaxel (klinicky indikovaný predovšetkým u symptomatických mužov) – všetky spolu s androgén-deprivačnou terapiou (ADT). Najvhodnejší súčasný komparátor intervencie teda predstavuje apalutamid. 3. Národné štandardné postupy neexistujú, avšak v klinickej praxi vychádzame z odporúčaní Európskej spoločnosti pre klinickú onkológiu (ESMO) pre liečbu mSCPC, ktoré uvádzajú enzalutamid ako štandardný terapeutický postup pre prvú líniu liečby s ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale 4 (identicky ako apalutamid, abiraterón-acetát a docetaxel) – všetky sa aplikujú spolu s ADT.

B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátorov a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Vzhľadom na to, že ide o perorálnu liečbu, pacient je najčastejšie vyšetrený v priestoroch ambulancie klinického onkológa (alternatívne urológa), kde špecialista v príslušnom odbore liečbu indikuje a predpisuje.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Takouto informáciou nedisponujem.
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 som si vedomý žiadnej výzvy.
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií? a) mHSPC b) nmCRPC c) mCRPC	Špecialista v odbore klinická onkológia alebo urológia.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • Neexistujú • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: <ul style="list-style-type: none"> • Súčasnú štandardnú terapiu mužov s mCSPC predstavujú kategorizované nové hormonálne liečby (NHT) apalutamid a abiraterón-acetát, rovnako aj cytostatikum docetaxel (všetky spolu s pokračujúcou ADT) • Enzalutamid má podľa ESMO odporúčaní Magnitude of Clinical Benefit Scale 4, tzn. Identickú ako apalutamid, abiraterón-acetát a docetaxel. • Abiraterón-acetát je v SR uhrádzaný pre pacientov s vysoko-rizikovým ochorením, docetaxel je klinicky indikovaný u výrazne symptomatických mužov, preto je pre enzalutamid najvhodnejším komparátorom apalutamid. • Enzalutamid má (nepriamo) porovnateľnú účinnosť a profil bezpečnosti ako apalutamid. • Zaradením enzalutamidu do zoznamu kategorizovaných liekov v indikácii prvej línie liečby mužov s mCSPC sa celkové náklady na poskytovanú starostlivosť nezvýšia, pretože nedôjde k zvýšeniu počtu pacientov ročne indikovaných na NHT. 	

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 pre proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Prosím, vezmite na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*.

Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníka:

- Do tohto dokumentu nevkładajte 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.

O Vás	
Vaše meno	[REDACTED]
Názov organizácie	[REDACTED]
Pracovná pozícia	Lekár
Konflikt záujmov (vyplnía NIHO na základe vyplneného vyhlásenia):	Potenciálny konflikt záujmov v dôsledku podpory prednáškovej činnosti.
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input 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 (uvedte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 4. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 5. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 6. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	4. Rádiografické prežívanie bez progresie (rPFS) a celkové prežívanie (OS), percento dosiahnutých objektívnych odpovedí (ORR), vplyv na kvalitu života 5. Zlepšenie mediánu prežívania o cca 3 mesiace oproti kontrole, signifikantne vyššie ORR, kvalita života nezmenená alebo lepšia v porovnaní so štandardom liečby. 6. Súčasnú štandardnú terapiu predstavujú kategorizované nové hormonálne liečby (NHT) apalutamid a abiraterón-acetát, rovnako aj cytostatikum docetaxel. Vzhľadom na absenciu štúdie, ktorá by porovnávala tieto 4 terapeutické postupy priamo, na takto naformulovanú otázku nie je možné odpovedať jednoznačne.

<p>A0023</p> <p>3. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>4. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</p>	<p>3. Celkový počet nových pacientov s metastatickým kastrocenne-senzitívnym karcinómom prostaty (mCSPC) v SR možno odhadnúť na 390. Vzhľadom na dostupnosť iných 3 liečiv (docetaxel, apalutamid a abiraterón-acetát) možno počet pacientov indikovaných na liečbu enzalutamidom v uvedenej indikácii na nie viac ako 100 ročne.</p> <p>4. Vzhľadom na výsledky podskupinových analýz v štúdiách ARCHES a ENZAMET nedokážem jednoznačne definovať populáciu mužov s uvedenou diagnózou, pre ktorých by bol enzalutamid viac alebo menej efektívny.</p>
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Enzalutamid nie je v liečbe karcinómu prostaty používaný „off-label“.</p>
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>5. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>6. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>7. Existujú národné ŠDTP?</p> <p>8. Čo je zaužívaná následná liečba?</p>	<p>4. mCSPC môže byť diagnostikovaný a) de novo – najčastejšie v spolupráci onkológa s urológom alebo b) recidíva po predchádzajúcej liečbe lokálneho ochorenia zachytená v rámci observácie urológom alebo klinickým onkológom. V rámci diagnostiky sú kľúčové: a) biopsia (tumor prostaty alebo vzdialená metastáza), b) hodnota PSA v plazme a c) zobrazovacie vyšetrenie (najčastejšie CT a scintigrafia skeletu, pri diagnostických pochybnostiach prichádza do úvahy aj PET/CT s 68Ga-PSMA).</p> <p>5. Z odporúčaných liečob sú v súčasnosti dostupné (v zmysle úhrady zdravotnými poisťovňami) apalutamid, abiraterón-acetát (ten však výlučne pre mužov s vysoko-rizikovým ochorením) a docetaxel (klinicky indikovaný predovšetkým u symptomatických mužov) – všetky spolu s androgén-deprivačnou terapiou (ADT). Najvhodnejší súčasný komparátor intervencie teda predstavuje apalutamid.</p> <p>6. Národné štandardné postupy neexistujú, avšak v klinickej praxi vychádzame z odporúčaní Európskej spoločnosti pre klinickú onkológiu (ESMO) pre liečbu mSCPC, ktoré uvádzajú enzalutamid ako štandardný terapeutický postup pre prvú líniu liečby s ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale 4 (identicky ako apalutamid, abiraterón-acetát a docetaxel) – všetky sa aplikujú spolu s ADT.</p>
<p>B0004</p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátorov a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Vzhľadom na to, že ide o perorálnu liečbu, pacient je najčastejšie vyšetrený v priestoroch ambulancie klinického onkológa/onkourológa, kde špecialista v príslušnom odbore liečbu indikuje a predpisuje.</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201</p> <p>Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Takouto informáciou nedisponujem.</p>
<p>F0007</p> <p>Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty</p>	<p>Nie som si vedomý žiadnej výzvy.</p>

poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií? a) mHSPC b) nmCRPC c) mCRPC	Špecialista v odbore klinická onkológia alebo urológia.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • Neexistujú • •
Hlavná správa	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Súčasnú štandardnú terapiu mužov s mCSPC predstavujú kategorizované nové hormonálne liečby (NHT) apalutamid a abiraterón-acetát, rovnako aj cytostatikum docetaxel (všetky spolu s pokračujúcou ADT) • Enzalutamid má podľa ESMO odporúčaní Magnitude of Clinical Benefit Scale 4, tzn. Identickú ako apalutamid, abiraterón-acetát a docetaxel. • Abiraterón-acetát je v SR uhrádzaný pre pacientov s vysoko-rizikovým ochorením, docetaxel je klinicky indikovaný u výrazne symptomatických mužov, preto je pre enzalutamid najvhodnejším komparátorom apalutamid. • Enzalutamid má (nepriamo) porovnateľnú účinnosť a profil bezpečnosti ako apalutamid. • Zaradením enzalutamidu do zoznamu kategorizovaných liekov v indikácii prvej línie liečby mužov s mCSPC sa celkové náklady na poskytovanú starostlivosť nezvýšia, pretože nedôjde k zvýšeniu počtu pacientov ročne indikovaných na NHT. 	

9.4. Celé znenie dotazníka od ISPOR na vyhodnotenie relevancie NMA

Sathianathen et al., 2019

Study reference	Sathianathen et al., 2019
RELEVANCE	
Is the population relevant?	Yes
Are any relevant interventions missing?	No
Are any relevant outcomes missing?	Yes
Is the context (settings and circumstances) applicable?	Yes
CREDIBILITY	
Evidence Base Used for the Indirect Comparison or Network Meta-Analysis	
1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs?	No ?
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	Yes
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	Unclear
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	No
5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?	No
6. If yes (i.e., there are such systematic differences in treatment effect modifiers), were these imbalances in effect modifiers across the different treatment comparisons identified before comparing individual study results?	
Analysis methods	
7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)	Yes
8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?	
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	Unclear
10. With inconsistency or an imbalance in the distribution of treatment effect modifiers across the different types of comparisons in the network of trials, did the researchers attempt to minimize this bias with the analysis?	Unclear
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	Yes
12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	Yes
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	Yes
Reporting Quality and Transparency	
14. Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison?	No
15. Are the individual study results reported?	No
16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	No
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	No
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	Yes
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	

Interpretation of findings	
20. Are the conclusions fair and balanced?	Unclear
Conflict of interests	
21. Were there any potential conflicts of interest?	Yes
22. If yes, were steps taken to address these?	Unclear

Wang et al., 2021

Study reference	Wang et al., 2021
RELEVANCE	
Is the population relevant?	Yes
Are any relevant interventions missing?	No
Are any relevant outcomes missing?	No
Is the context (settings and circumstances) applicable?	Yes
CREDIBILITY	
Evidence Base Used for the Indirect Comparison or Network Meta-Analysis	
1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs?	Yes
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	Yes
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	Unclear
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	No
5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?	No
6. If yes (i.e., there are such systematic differences in treatment effect modifiers), were these imbalances in effect modifiers across the different treatment comparisons identified before comparing individual study results?	
Analysis methods	
7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)	Yes
8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?	Yes
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	Yes
10. With inconsistency or an imbalance in the distribution of treatment effect modifiers across the different types of comparisons in the network of trials, did the researchers attempt to minimize this bias with the analysis?	
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	Yes
12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	Yes
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	Yes
Reporting Quality and Transparency	
14. Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison?	Yes
15. Are the individual study results reported?	Yes
16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	Yes
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	Yes
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	Yes
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	
Interpretation of findings	

20. Are the conclusions fair and balanced?	Yes
Conflict of interests	
21. Were there any potential conflicts of interest?	No
22. If yes, were steps taken to address these?	Yes

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva enzalutamid v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom e-mailu a 1 výzvy na opravu. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie (viď Tabuľka 7 a Tabuľka 8). Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Tabuľka 7: Komunikácia formou e-mailu žiadosťou o súčinnosť

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dňa 6.9.2022 bol DR požiadaný o objasnenie spôsobu percentuálneho rozdelenia jednotlivých podskupín PC (HSPC/CRPC/metastatická/nemetastatická forma), nakoľko vo FER uvádzal, že dáta z celkovej incidencie boli prevzaté z NCZI s rozdelením podľa údajov IQVIA.	DR odpovedal dňa 7.9.2022 a dodal dáta vo forme prezentácie.	Odpoveď neakceptujeme z dôvodu nedostatočného objasnenia zdroja dát.
Dňa 7.9.2022 bol DR vyzvaný na objasnenie zaslaných dát.	DR odpovedal dňa 20.9.2022 a zaslanú rozšírenú verziu prezentácie od IQVIA.	Odpoveď akceptujeme.
Dňa 19.9.2022 bol DR požiadaný o zaslanie NMA (Marchioni et al., 2020), ktorú spomínal vo FER avšak nedodal v prílohách žiadosti.	DR odpovedal dňa 19.9.2022 a NMA dodal.	Odpoveď akceptujeme.

Tabuľka 8: 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 enzalutamidu s dvoma ďalšími relevantnými komparátormi – abiraterón (ABI) a docetaxel (DOCE)	DR nepridal požadované komparátory. Odpovedal, že ABI sa nezhoduje s indikáciou, ktorá je predmetom tohto hodnotenia. V prípade DOCE DR tvrdí, že aj po potenciálnom schválení ENZA bude v SR stále určitá populácia, ktorá bude užívať DOCE.	Odpoveď neakceptujeme. Podľa NIHO indikácia ABI spadá pod indikáciu ENZA a predmetný liek sa musí porovnať so všetkými relevantnými komparátormi s danou indikáciou uhrádzanými v SR.