

## Liečivo enzalutamid (Xtandi) na liečbu nemetastatického kastročne rezistentného karcinómu prostaty (nmCRPC)

### Hodnotenie zdravotníckej technológie

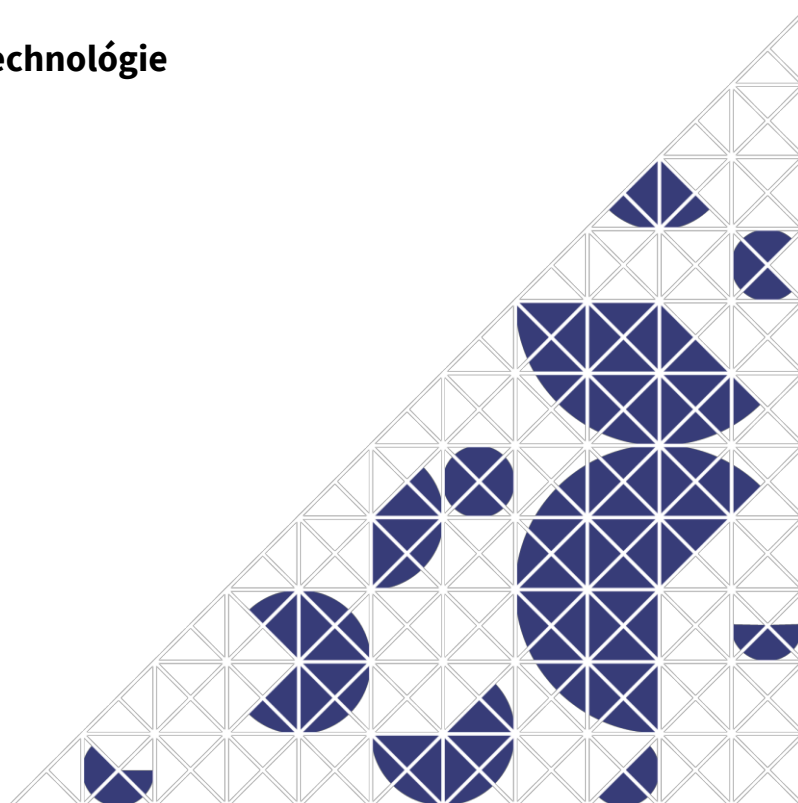
Číslo žiadosti:  
26250

ATC skupina:  
L02BB06

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: 16B /2022

## Obsah

Záver odborného hodnotenia .....	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	9
1. Predmet hodnotenia .....	10
1.1. Výskumné otázky .....	10
1.2. Inklúzne kritéria .....	10
2. Metóda .....	12
2.1. Výskumné podotázky.....	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	12
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza .....	13
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie .....	13
3. Úvod .....	15
3.1. Zdravotný problém a klinická prax .....	15
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie .....	21
4. Hodnotenie klinického prínosu .....	25
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu .....	25
4.2. Klinická účinnosť.....	25
4.3. Bezpečnosť.....	30
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	31
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	33
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti .....	33
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	33
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	39
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti .....	42
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	43
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	43
6.2. Cieľová populácia (A0007, A0023) [60, ] .....	43
6.3. Základný scenár predložený DR .....	44
6.4. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	45
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	47
7.1. Etická analýza .....	47
7.2. Organizačné aspekty .....	48
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	48
7.4. Právne aspekty.....	49
8. Zdroje .....	51
9. Apendix .....	55
9.1. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov .....	55
9.2. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov .....	55
9.3. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	58
9.4. ISPOR.....	59

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria pre zaradenie do hodnotenia .....	10
Tabuľka 2: Klasifikácia závažnosti PC na základe TNM, GS a PSA kritérií. ....	17
Tabuľka 3: Parametre posúdenia rizika pri lokalizovanom PC. ....	17
Tabuľka 4: Odporúčaná liečba PC podľa ESMO postupov z roku 2020. ....	18
Tabuľka 5: Spotreba vybraných liečiv v diagnóze PC za rok 2021.....	22
Tabuľka 6: Prehľad klinických štúdií relevantných ku klinickej účinnosti podľa kritérií PICO. ....	26
Tabuľka 7: Prehľad štúdií zahrnutých v NMA analýze IQVIA. ....	27
Tabuľka 8: Charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých v NMA. ....	27
Tabuľka 9: Výsledky ENZA a APA v parametri OS zo štúdie PROSPER a SPARTAN. ....	28

Tabuľka 10: Výsledky klinickej štúdie PROSPER v ukazovateľoch mortalita a morbidita.....	29
Tabuľka 11: Výsledky NMA analýzy IQVIA v ukazovateľoch morbidita a mortalita. ....	29
Tabuľka 12: Bezpečnosť enzalutamidu. Vybrané nežiadúce udalosti zo štúdie PROSPER. ....	30
Tabuľka 13: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS .....	34
Tabuľka 14: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli MFS .....	35
Tabuľka 15: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli .....	36
Tabuľka 16: Percentuálne podiely liečob v modeli podľa DR .....	38
Tabuľka 17: Percentuálne podiely liečob akceptované NIHO.....	38
Tabuľka 18: Výsledky základného scenára .....	40
Tabuľka 19: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO .....	41
Tabuľka 20: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	42
Tabuľka 21: Incidencia nmCRPC a odhad počtu pacientov liečených liekov Xtandi v danej indikácii .....	43
Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky (zaradenie k 05/2023)* .....	44
Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia (zaradenie k 05/2023) .....	45
Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky (zaradenie k 05/2023).....	46
Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia (zaradenie k 05/2023) .....	46
Tabuľka 26: Výzva na opravu.....	58
Tabuľka 27: Komunikácia formou e-mailu .....	58
Tabuľka 28: Hodnotenie ISPOR.....	59

## Použité skratky

ADT	Androgén-deprivačná terapia
AJCC	American Joint Committee of Cancer – Americký spoločný výbor pre rakovinu
APA	Apalutamid
AR	Androgénny receptor
BIKA	Bikalutamid
BTA	Bone Targeted Agents – lieky na liečbu ochorení kostí
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CI	Confidence Interval – interval spoľahlivosti
CP	Karcinóm prostaty/rakovina prostaty
CPG	Cambridge Prognostic Group
CrI	Credible Interval
CRPC	Castration Resistant Prostate Cancer – kastročne rezistentný karcinóm prostaty
CT	Computer Tomography – počítačová tomografia
DARO	Darolutamid
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
DR	Držiteľ registrácie
DRE	Digital rectal examination – digitálne rektálne vyšetrenie
EAU	European Association of Urology – Európska urologická asociácia
EBRT	External Beam RadioTherapy – rádioterapia pomocou externých lúčov
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group – Východná kooperatívna onkologická skupina
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
ENZA	enzalutamid
EORTC-QLQC30	Dotazník European Organization for Research and Treatment of Cancer – Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny
EQ-5D-5L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií
ESMO	European Society for Medical Oncology - Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu
EUnetHTA	European Net of HTA Agencies
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate - dotazník kvality života pre mužov s rakovinou prostaty
FER	Farmako-ekonomický rozbor
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone – hormón uvoňujúci gonadotropín

GS	Gleason skóre
HTA	Health Technology Assessment – hodnotenie zdravotníckych technológií
HR	Hazard Ratio
ICUR	Incremental Cost Utility Ratio
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1 – inzulínu podobný rastový faktor 1
ITT	Intention To Treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
LDR	Low-dose rate – nízкодávková
LHRH	Luteinising Hormone Releasing Hormone – hormón uvoľňujúci luteinizačný hrmón
M	Metastázy v klasifikácii TNM
<u>MeSH</u>	Medical Subject Heading – Nadpisy medicínskych pojmov
MFS	Metastasis Free Survival – prežívanie bez metastáz
mCRPC	Metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty
mHSPC	Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb 10. revízia
mpMRI	Multiparametrická MRI
MRI	Magnetic Resonance Imaging – zobrazovanie magnetickou rezonanciou
N	Lymfatické uzliny v klasifikácii TNM
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	Network Meta Analysis – sieťová metaanalýza
nmCRPC	Nemetastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty
NMR	Nukleárna magnetická rezonancia
NOR	Národný onkologický register
NU	Nežiadúca udalosť
ONK	Onkológ
OS	Overall Survival – celkové prežívanie
PC	Rakovina prostaty
PD	progression of the disease – pod-stavy ochorenia nmCRPC (1/2/3)
PET	Pozitronová emisná tomografia
PFS	Progression-Free Survival – prežívanie bez progresie
PICO	Population Intervention Control Outcomes – populácia, intervencia, komparátor, výsledky
PLA	Placebo
p.o.	Perorálne
PR	Pacientoroky
PROs	Patient-Reported Outcomes – ukazovatele hlásené pacientmi
PSA	Prostate Specific Antigen – špecifický antigén prostaty
PSADT	Prostate Specific Antigen Doubling Time – čas zdvojenia prostatického špecifického antigénu
PSAV	Prostate Specific Antigen Velocity – rýchlosť nárastu prostatického špecifického antigénu
QLQ-PR25	Dotazník kvality života pre pacientov s rakovinou prostaty vytvorený EORTC
QALY	Quality Adjusted Life Year
RAPE	Radikálna prostatektómia
RCTs	Randomizované kontrolované štúdie
rPFS	Radiographic Progression-Free Survival – prežívanie bez rádiografickej progresie
RT	Rádioterapia
SPC	Summary of Product Characteristic – súhrn charakteristických vlastností lieku
SR	Slovenská republika
SRE	Kostné udalosti
SÚKL	Státni ústav pro kontrolu léčiv
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
T	tumor v klasifikácii TNM
tbl	tablety
tbl flm	filmom obalené tablety

TNM	klasifikácia, kde T-tumory, N-lymfatické uzliny, M-metastázy
URK	urologická onkológia
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Xtandi v indikácii liečby dospelých pacientov s nmCRPC v kombinácii s ADT, u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia, s PSADT  $\leq 10$  mesiacov, **pokiaľ držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne** ■■■ eur za balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z..

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná stredná neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú splnené. Odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ % z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ eur. Neistota vyplýva z nízkej kvality farmako-ekonomického rozboru a modelu, ktoré sú na hrane akceptovateľnosti a tiež z nekonzistentnosti v použitej kvalite života.

### Odôvodnenie

- Rakovina prostaty (PC) je celosvetovo druhým najčastejším zhubným nádorom u mužov. V nemetastatickom štádiu kastračne rezistentného karcinómu prostaty (nmCRPC) sú pacienti väčšinou asymptomatickí a približne u tretiny z nich dôjde k rozvoju metastáz do obdobia dvoch rokov. Progresia vytvára závažné komplikácie, ktoré sú hlavnou príčinou morbiditu a mortality u mužov s karcinómom prostaty. Pacienti, u ktorých sa vyskytnú metastázy pociťujú zhoršenú kvalitu života vplyvom príznakov ako bolesť kostí, krv v moči, bolesť pri močení, únava a opuch nôh a ďalších. Oddialenie progresie ochorenia do metastáz tak môže mať významný dopad na život pacientov s ochorením.

Aktuálne hradená liečba nmCRPC zodpovedá medzinárodným odporúčaniam ESMO – na Slovensku sa používa liečivo apalutamid (APA) a na základe rozhodnutia MZ SR bude k 03/2023 kategorizované aj liečivo darolutamid (DARO). V prípade DARO publikovalo NIHO svoje odporúčanie v 10/2022 (NIHO Hodnotenie č.6/2022). Rozšírenie indikácie enzalutamidu (ENZA) na nmCRPC by poskytlo ďalšiu alternatívu liečby.

- Enzalutamid (ENZA) v kombinácii s androgén-deprivačnou liečbou (ADT) preukázal voči samotnej ADT štatisticky významné dlhšie prežívanie bez metastáz, nižšie riziko úmrtia a dlhší čas do progresie PSA aj užitia novej neoplastickej liečby. Miera závažných nežiadúcich udalostí a nežiadúcich udalostí stupňa  $\geq 3$  bola porovnateľná s liečbou samotnou ADT. Pacienti užívajúci ENZA boli náchylnejší na pády a zlomeniny, častejšie sa u nich vyskytovala únava, hypertenzia a kardiovaskulárne príhody.

Nepriame porovnanie predložené držiteľom registrácie (DR) pre intervenciu ENZA + ADT voči komparátoru APA + ADT preukázalo numericky lepší výsledok v parametre celkového prežívania (OS) s pomerom rizík (HR)=0,94 (95 % CI 0,71 – 1,23), ■■■ výsledok v čase do progresie PSA a horší výsledok v parametre prežívania bez metastáz (MFS). Vo všetkých parametroch bol rozdiel pod úrovňou štatistickej významnosti. Vzhľadom na tieto výsledky NIHO považuje z pohľadu klinickej účinnosti ENZA porovnateľný s komparátorom APA.

- **Enzalutamid pri požadovanej výške úhrady** ■■■ eur za balenie **nesplňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti**. V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahla kombinácia ENZA + ADT ICUR voči APA + ADT vo výške ■■■ eur / QALY, pričom prahová hodnota bola ■■■ eur / QALY. V predloženej základnej scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok ENZA voči komparátorom. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. Podľa NIHO nastavenia dosahuje ENZA + ADT ICUR voči ADT vo výške **94,2-tisíc eur / 1 QALY**, pričom prahová hodnota je **54,1-tisíc eur**. ENZA + ADT pri porovnaní s APA + ADT dosahuje identický prínos QALY, avšak pri inkrementálnych nákladoch ■■■ eur. Aby Xtandi bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 872 eur.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná stredne veľká neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú splnené. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ % z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ eur. Neistota vyplýva z nízkej kvality farmako-ekonomického rozboru a modelu, ktoré sú na hrane akceptovateľnosti a tiež z nekonzistentnosti v použitej kvalite života.

- Ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Xtandi v tretí rok vo výške ■■■ eur a čistý dopad odhadujeme ako úsporu vo výške ■■■ eur. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade vývoja penetrácie Xtandi. Odhad sa týka iba indikácia nmCRPC.

Pri splnení NIHO odporúčanej minimálnej zľavy bude sumárna úhrada VZP za Xtandi v indikácii nmCRPC v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur, pričom čistý dopad na VZP po zarátaní nahrádzanej liečby bude v tretí rok úspora vo výške ■■■ eur.

- **Poznámka**  
Kritéria nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).



### Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o zmenu charakteristík referenčnej skupiny	30.07.2022 (deň doplnenia dokumentov na portál kategorizácie)
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	31.7.2022
Zverejnenie projektového protokolu	14.9.2022
Prerušenie konania (súčasťou žiadosti č. 26250 boli 3 indikácie)	12.10.2022 – 8.11.2022 (Dňa 11.10.2022 bola zverejnená výzva na opravu č. 1 (v indikácii mHSPC) na portáli kategorizácie; DR odpovedal na výzvu dňa 8.11.2022)  17.11.2022 – 29.11.2022 (Dňa 16.11.2022 bola zverejnená výzva na opravu č. 2 (v indikácii mCRPC - post-chemo) na portáli kategorizácie; DR odpovedal na výzvu dňa 29.11.2022)  07.12.2022 – 05.01.2023 (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 liečiva enzalutamid (liek Xtandi) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa liečivo enzalutamid (liek Xtandi) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva enzalutamid (liek Xtandi)?

## 1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p><b>Diagnóza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muži so zhubným nádorom predstojnice-prostaty</li> <li>• MKCH-10<sup>A</sup>: C61.</li> <li>• MeSH<sup>B</sup>: Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí muži s vysoko rizikovým, nemetastázujúcim karcinómom prostaty rezistentným na kastráciu (nmCRPC).</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti s nmCRPC v kombinácii s androgénou depriváčnou liečbou (ADT), u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia, s časom zdvojenia prostatického špecifického antigénu (PSADT) <math>\leq 10</math> mesiacov.</li> <li>• Liečba je hradená do času, kedy dôjde k rádiografickej progresii ochorenia alebo do rozvoja neprijateľnej toxicity.</li> <li>• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> </ul>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p><b>Enzalutamid + ADT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Enzalutamid</b> (ENZA) je nesteroidný inhibítor androgénneho receptora (AR). Cez AR dochádza k stimulácii rastu nádorových buniek, ENZA inhibuje rast nádorových buniek tým, že kompetitívne inhibuje väzbu androgénov na AR.</li> <li>• ENZA sa užíva perorálne v dávke 160 mg raz denne</li> <li>• Liečba sa podáva <b>v kombinácii s androgén-depriváčnou terapiou (ADT)</b></li> </ul> <p>MeSH: enzalutamide</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p><b>ADT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia na dosiahnutie kastráčnych hladín testosterónu</li> <li>• Chirurgická kastrácia – bilaterálna orchiektómia. DR predpokladá zastúpenie &lt; 5 %.</li> <li>• Medikamentózna kastrácia pomocou agonistov GnRH degarelix, leuprorelín, goserelín, triptorelín.</li> <li>• Lieková ADT sa podáva v depotnej forme alebo vo forme implantátu pomocou subkutánnej alebo intramuskulárnej injekcie.</li> </ul> <p><b>Apalutamid + ADT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apalutamid (APA) je nesteroidný inhibítor AR</li> <li>• APA sa užíva perorálne v dávke 240 mg raz denne</li> </ul>

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

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

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liečba sa podáva v kombinácii s ADT</li> </ul> <p>MeSH: apalutamide, degarelix, triptorelin, goserelin, leuprorelin</p>
Ukazovatele (z angl. <b>Outcomes</b> )	
Klinická účinnosť	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>MFS</b> (z angl. metastasis-free survival; prežívanie bez metastáz)</li> <li><b>Čas do progresie PSA</b></li> <li><b>Čas do prvého užitia novej antineoplastickej liečby</b></li> </ul> <p><b>Kvalita života</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>HRQoL</b> (z angl. Health Related Quality of Life; kvalita života v súvislosti so zdravím) merané cez dotazníky EQ-5D<sup>c</sup>, EORTC-QLQ-PR25<sup>d</sup> a FACT-P<sup>e</sup></li> </ul> <p>Ukazovatele klinickej účinnosti boli prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Závažné nežiadúce účinky (z angl. serious adverse events)</li> <li>Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events).</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs)</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p>

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

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

<sup>e</sup> FACT-P z angl. Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate je dotazník kvality života dizajnovaný pre mužov s rakovinou prostaty

## 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 ESMO<sup>F</sup> a EAU<sup>G</sup> odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

#### Hodnotenie klinického prínosu

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

#### Ekonomické hodnotenie

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

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

- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.
- Vstup patientskej organizácie *Prostate Cancer UK* 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

<sup>F</sup> ESMO z angl. European Society for Medical Oncology

<sup>G</sup> EAU z angl. European Association of Urology

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

komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

*Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?*

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných 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 klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

### 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 30.8.2022 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NIHO.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 30.9.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácii v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované dvoma hodnotiteľmi (VV, NK) a kontrolované ďalšími dvoma (MP, DK).

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

### 2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 14.9.2022.

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 *Prostate Cancer UK* uvádzané v hodnotení od NICE [54, str. 297].

#### **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?*

- Štandardne 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. Za účelom ochrany MEA sú niektoré informácie začlenené aj vo verzii hodnotenia určenej pre DR. Týka sa to informácií, na základe ktorých by si DR dokázal odvodiť neverejnú výšku úhrady komparátora. V prípade hodnotenia Xtandi sú to informácie, podľa ktorých by DR získal informáciu o reálnej výške úhrady Erleada.

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?
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 prostaty (PC) zaradená v MKCH-10 pod kódom C61 je nádorové ochorenie predstojnej žľazy umiestnenej pri dolnej časti močového mechúra u mužov. Celosvetovo je PC druhým najčastejším typom rakoviny mužov, pričom riziko stúpa s vekom – viac ako polovica prípadov postihuje mužov nad 70 rokov. Presné príčiny vzniku nie sú známe. Ochorenie u bezpríznakových pacientov býva odhalené vďaka skríningu hladín špecifického prostatického antigénu (PSA).

V raných fázach lokalizovaného ochorenia je PC často asymptomatická, rastom nádoru a zväčšovaním prostaty sa objavujú problémy s močením, problémy s erekciou, krv v moči alebo ejakuláte. V pokročilom štádiu sa rakovina šíri do semenných vačkov, rekta, blízkych lymfatických uzlín a ďalej sa rozširuje do ostatných častí tela (metastázuje), najčastejšie do kostí. Štádium ochorenia sa klasifikuje stupňami I – IV na základe veľkosti tumoru, rozšírenia do lymfatických uzlín, a rozšírenia do vzdialených oblastí (prítomnosti metastáz).

V súčasnosti je liečba PC manažovaná rôzne na základe rizika, pokročilosti ochorenia a želania pacienta. Medzi možnosti patrí aktívne sledovanie pacienta, radikálna prostatektómia, radiačná terapia, hormonálna terapia, chemoterapia. Androgén deprivačná terapia (ATD) sa využíva s cieľom znížiť hladiny testosterónu na kastráčnu úroveň, čo má za následok spomalenie rastu nádorových buniek prostaty. Pri kastráčne rezistentnom karcinóme prostaty (CRPC) dochádza u pacientov k progresii ochorenia napriek kastráčnym hladinám testosterónu.

#### 3.1.2. Charakteristika ochorenia

##### Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1, 4, 5]

Za hlavný rizikový faktor rakoviny prostaty sa považuje stúpajúci vek, s minimom prípadov diagnostikovaných pacientom mladším ako 40 rokov a s maximom incidencie vo veku 65-74 rokov. Ďalšími rizikovými faktormi sú etnikum, geografická lokalizácia pacienta a dedičnosť - výskyt PC u predka v priamom rade alebo rodinná história iných dedičných nádorových ochorení.

Možný je aj vplyv ďalších faktorov ako strava (nadmerná konzumácia živočíšnych výrobkov a nedostatočný príjem zeleniny), vystavenie niektorým chemickým látkam, prostatitída, sexuálne prenosné infekcie, abnormálne hladiny hormónov (zvýšená hladina inzulínu, IGF-1<sup>1</sup>).

Obezita a fajčenie môžu zhoršiť mortalitu pacientov, zatiaľ čo pravidelná pohybová aktivita môže spomaliť progresiu ochorenia.

<sup>1</sup> IGF-1 inzulínu podobný rastový faktor 1

## Prírodný priebeh ochorenia (A0004) [1, 6]

PC môže byť v počiatočných ochorenia úplne asymptomatická alebo len mierne symptomatická, pričom ochorenie je v skorom klinickom štádiu I a II dobre liečiteľné s 5-ročným prežívaním takmer všetkých pacientov (na základe dát z Anglicka za roky 2013-2017) [7].

Ochorenie progreduje rozšírením sa nádoru do vzdialenejších častí a orgánov, v prípade PC ide najmä o metastázy v kostiach, menej často sú postihnuté vzdialené lymfatické uzliny, pečeň a hrudník [8]. Pacienti v aktívnom sledovaní (bez chirurgickej liečby alebo liečby rádioterapiou) mali v štúdií [9] počas 10-ročného sledovania vyššie riziko rozvoja metastáz a progresie ochorenia.

Časom dochádza k progresii ochorenia aj u pacientov podstupujúcich androgén-deprivačnú liečbu. Do piatich rokov sa 10-20 % pacientov stáva kastračne rezistentnými (CRPC), pričom väčšina má pri stanovení diagnózy už prítomné metastázy (mCRPC). V štádiu nmCRPC môže tretina pacientov očakávať rozvoj metastáz do dvoch rokov [10]. Z dát vyše 8 800 pacientov sa zistilo celkové prežívanie pacientov s metastatickým CRPC 13,5 – 31,6 mesiaca v závislosti od oblasti zasiahnutej metastázami, s horšími prognózami pre orgánové postihnutie oproti metastázam v kostiach a lymfatických uzlinách [11]. Dáta z Anglicka [7] uvádzajú 5-ročné prežívanie 49 % pacientov v klinickom štádiu IV.

## Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200) [1, 12, 6, 13]

Na rakovinu prostaty na Slovensku umiera okolo 700 pacientov ročne [14]. Pacienti s CRPC predstavujú pokročilý stav PC, pri ktorom dochádza k progresii ochorenia napriek kastračným hladinám testosterónu dosiahnutých androgén-deprivačnou terapiou. Väčšina pacientov, ktorí majú CRPC, už podstúpila predchádzajúcu liečbu ako radikálnu prostatektómiu (RAPE) alebo radiačnú terapiu (RT). Títo pacienti majú vysoké riziko vzniku metastáz, pokiaľ je u nich zistený čas zdvojnásobenia PSA (PSADT)  $\leq 10$  mesiacov.

Pacienti bez metastáz v štádiu nmCRPC sú zväčša asymptomatickí. V dôsledku rastu nádoru a zväčšovania prostaty sa môžu objaviť problémy s močením ako nutkanie na močenie, potreba častejšieho močenia, unikajúci moč, pocit nedostatočného vyprázdnenia, krv v moči alebo v ejakuláte či problémy s erekciou.

Metastatické štádiá PC sa prejavujú zväčša bolesťou v zasiahnutom mieste (napríklad bolesť kostí), lymfedémom, únavou, stratou apetítu a hmotnosti, v prípade pľúcnych metastáz dýchavičnosťou, kašľom, vykašliavaním krvi, v prípade metastáz pečene ascitom, ikterom a podobne. Kvôli postihnutiu kostí sú pacienti náchylnejší na zlomeniny, pády a ich kvalita života je znížená.

V dôsledku liečby PC môžu mať pacienti zníženú kvalitu života pre nežiadúce účinky ako úbytok kostného tkaniva, metabolické zmeny, úbytok svalovej hmoty, znížené libido a sexuálna dysfunkcia, gynekomastia, návaly horúčavy, anémia či únava [15]. Pacienti po RAPE a RT majú aj roky po liečbe väčšie riziko inkontinencie moču, problémy so zadržaním moču a s vyprázdňovaním močového mechúra a riziko gastrointestinálnych diagnóz [16].

### 3.1.3. Cesta pacienta

#### Diagnostika ochorenia (A0024) [1, 2, 6, 17]

K štandardným vyšetreniam prostaty patrí sledovanie hladín PSA v krvi a digitálne rektálne vyšetrenie (DRE), čo je palpačné vyšetrenie prostaty cez konečník pacienta. DRE nedokáže zachytiť malé nádory a nádory umiestnené v nedostupných častiach. Zvýšená hladina PSA nie je špecifickým ukazovateľom pre PC, vyskytuje sa aj pri benígnych ochoreniach. Podľa odporúčaní ESMO je testovanie hladín PSA odporúčané pre mužov > 50 rokov s očakávanou dĺžkou života > 10 rokov alebo aj mužov < 50 rokov v prípade rodinnej anamnézy alebo rizikových faktorov ako etnikum alebo nosičstvo génov spojených s PC.

Pri podozrivom náleze z DRE alebo zvýšených hladinách PSA je podľa ESMO odporúčané vyšetrenie multiparametrickou magnetickou rezonanciou (mpMRI) a až následne v prípade pozitívneho nálezu by mala byť PC potvrdená biopsiou – odberom tkaniva z prostaty. V prípade negatívnych náleзов je odporúčané monitorovanie hladín PSA. Rozsah ochorenia (veľkosť, pozícia a rozšírenie nádoru) možno zistiť ďalšími zobrazovacími metódami ako NMR<sup>J</sup>, PET<sup>K</sup>, CT<sup>L</sup>, celotelové MRI, kostný sken. Pre pacientov so stredným a vysokým rizikom ESMO odporúča

<sup>J</sup> NMR z angl. Nuclear Magnetic Resonance

<sup>K</sup> PET z angl. Positron Emission Tomography

<sup>L</sup> CT z angl. Computer Tomography



MRI a CT (hrude, brucha a panvy) a kostnú scintigrafiu s využitím značenia technéciom (99mTc) pre odhalenie metastáz.

Pacienti užívajúci ADT by mali byť pravidelne monitorovaní, EAU odporúča zisťovanie hladín testosterónu na potvrdenie kastráčného efektu liečby. Diagnózu CRPC možno potvrdiť na základe nízkych hladín testosterónu a zároveň zvyšujúcich sa hladín PSA alebo klinickej progresie ochorenia.

### Klasifikácia rakoviny prostaty

Na základe histologického nálezu sa určí Gleason skóre (GS), ktoré hodnotí agresivitu nádoru a prognózu ochorenia. Pozorované bunky možno zaradiť do 5 stupňov, stupeň 1 predstavuje normálne vyzerajúce bunky. GS sa zisťuje sa ako súčet dvoch najčastejších stupňov nájdených v bioptickej vzorke.

Klasifikačný systém TNM<sup>M</sup> opisuje primárny tumor (T), zasiahnutie lymfatických uzlín (N) a vzdialené metastázy (M). T nadobúda hodnoty 0-4, vyššia hodnota T znamená pokročilejší nádor. T môže byť posúdené na základe klinického nálezu (cT) alebo patologického nálezu (pT). Rozsah zasiahnutia prostaty možno označiť a-c, pričom c znamená zasiahnutie oboch lalokov. Neprítomnosť označuje číslo 0 (T0, N0, M0), číslom 1 sa označuje zasiahnutie lymfatických uzlín (N1) a prítomnosť metastáz (M1). Pokiaľ parameter nemôže byť posúdený, označí sa x (Tx, Nx). Podľa AJCC<sup>N</sup> možno PC rozdeliť do 4 štádií I – IV, pričom štádiá I a II značia PC lokalizovaný v prostate, štádium III lokálne pokročilý a štádium IV metastatický PC (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Klasifikácia závažnosti PC na základe TNM, GS a PSA kritérií.

Štádium		TNM hodnotenie	Gleason skóre	PSA (ng/ml)
I		cT1, N0, M0	≤ 6	< 10
		cT2a, N0, M0		
		pT2, N0, M0		
II	II A	cT2a alebo pT2, N0, M0	≤ 6	≥ 10 a < 20
		cT2b alebo cT2c, N0, M0		< 20
	II B	T1-T2, N0, M0	3 + 4 = 7	< 20
	II C	T1 alebo T2, N0, M0	4 + 3 = 7 alebo 8	< 20
III	III A	T1-T2, N0, M0	≤ 8	≥ 20
	III B	T3- T4, N0, M0	≤ 8	akékoľvek
	III C	Akékoľvek T, N0, M0	9 alebo 10	akékoľvek
IV	IV A	Akékoľvek T, N1, M0	akékoľvek	akékoľvek
	IV B	Akékoľvek T, akékoľvek N, M1		

Zdroj: [18]

### Posúdenie rizika

Pri lokalizovanom ochorení sa posúdi riziko progresie ochorenia a pacienti sa zaradia do 3 skupín s nízkym, stredným a vysokým rizikom na základe posúdenia tumoru (T), hladín PSA a GS (Tabuľka 3), pre zaradenie do rizikovej skupiny stačí splniť jednu z podmienok. NICE odporúča používať delenie podľa CPG<sup>o</sup> do piatich skupín podľa rizika [19].

Tabuľka 3: Parametre posúdenia rizika pri lokalizovanom PC.

Riziko	T štádium	Gleason skóre	PSA (ng/ml)
Nízke	T1-T2a Nádor najviac v polovici prostaty iba v jednom laloku	≤ 6	≤ 10
Stredné	T2b Nádor vyplní viac ako polovicu prostaty alebo viac ako jeden lalok, zároveň nie oba laloky	7	10-20
Vysoké	≥ T2c Nádor vyplní oba laloky	8-10	> 20

Zdroj: [17, 20]

<sup>M</sup> TNM z angl. Tumour, Node, Metastasis

<sup>N</sup> AJCC z angl. American Joint Committee of Cancer

<sup>o</sup> CPG z angl. Cambridge Prognostic Group

Na posúdenie rizika PC sa používa aj rýchlosť nárastu PSA (PSAV) a exponenciálny nárast hladín (PSADT). V prípade pacientov s nmCRPC sa za riziko rozvoja metastáz a úmrtia považuje PSADT  $\leq$  10 mesiacov.

Podľa odborníka A národné ŠDTP neexistujú a v diagnostike sa postupuje podľa európskych odporúčaní ESMO.

### Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025) [1, 6, 17]

Po stanovení diagnózy PC a na základe rizika progresie ochorenia sa zväži postup pri liečbe konkrétneho pacienta. Prehľad európskych odporúčaní v rôznych štádiách ochorenia je v tabuľke *Tabuľka 4*. ESMO ďalej odporúča v prípade relapsu ochorenia po rádioterapii lokálnu záchrannú liečbu v podobe vysokointenzitného fokusovaného ultrazvuku, vysokodávkovej brachyterapie, alebo pozorovanie s neskoršou ADT a po prostatektómii záchrannú rádioterapiu a zväženie ADT počas 6-24 mesiacov.

Tabuľka 4: Odporúčaná liečba PC podľa ESMO postupov z roku 2020.

Karcinóm prostaty			Možnosti liečby
Lokalizovaný	Nízke riziko		<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Čakanie s neskoršou ADT</li> <li>➤ Aktívny dohľad</li> <li>➤ RAPE</li> <li>➤ RT: EBRT, brachyterapia</li> </ul>
	Stredné riziko		<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aktívny dohľad</li> <li>➤ RAPE</li> <li>➤ ADT 4-6 mesiacov               <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ➤ RT: EBRT, brachyterapia</li> </ul> </li> </ul>
	Vysoké riziko		<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ADT 4-6 mesiacov, zväžiť docetaxel               <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ➤ EBRT + ADT</li> <li>➤ ➤ ➤ ADT 2 roky</li> </ul> </li> <li>➤ RAPE + panvová lymfadenektómia</li> </ul>
Lokálne pokročilý			
Nemetastatický	nmCRPC	Vysoké riziko	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ADT + apalutamid</li> <li>➤ ADT + darolutamid</li> <li>➤ ADT+ enzalutamid</li> </ul>
Metastatický	mHSPC		<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ADT + abiraterón</li> <li>➤ ADT + docetaxel</li> <li>➤ ADT + enzalutamid</li> <li>➤ ADT + apalutamid</li> <li>➤ RT</li> <li>➤ ADT pre pacientov netolerujúcich inú liečbu</li> <li>➤ Kostné liečivo</li> </ul>
	mCRPC	Prvá línia	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Abiraterón</li> <li>➤ Docetaxel</li> <li>➤ Enzalutamid</li> <li>➤ Rádium pre pacientov s metastázami kostí netolerujúcich inú liečbu</li> </ul>
		Druhá línia	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Abiraterón</li> <li>➤ Kabazitaxel</li> <li>➤ Enzalutamid</li> <li>➤ Rádium</li> </ul>

ADT – androgén deprivačná terapia, RAPE – radikálna prostatektómia, RT – rádioterapia, EBRT – rádioterapia externým lúčom, nmCRPC – nemetastatický kastrochne rezistentný karcinóm prostaty, mHSPC – metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty, mCRPC – metastatický kastrochne rezistentný karcinóm prostaty; ➤ ➤ nasledujúca terapia

Zdroj: [17]

### Čakanie a aktívne sledovanie

Pre pacientov s lokalizovaným PC a nízkym alebo stredným rizikom progresie možno zväžiť odloženie liečby. Čakanie (z angl. watchful waiting) s odložením nasadenia ADT pri symptomatickej progresii je možnosťou pre

pacientov, ktorí nie sú vhodní alebo ochotní podstúpiť kuratívnu liečbu. Aktívny dohľad (z angl. active surveillance) nad pacientmi sa uskutočňuje monitorovaním hladín PSA, prípadne opakovaním MRI skenu a/alebo biopsie.

### Operačná liečba

U mužov s lokálne pokročilým a lokálnym PC stredného a vysokého rizika a predpokladaným dožitím > 10 rokov je vhodné odstránenie prostaty radikálnou prostatektómiou (RAPE). Podľa EAU by mala byť pacientom s lokalizovaným nádorom ponúknutá možnosť zachovať nervy panvového pletenca, vďaka čomu majú šancu na udržanie erektilnej funkcie. K RAPE sa pri vyššom riziku pridáva aj odstránenie semenných vačkov a blízkyh lymfatických uzlín - lymfadenektómia.

Odstránenie oboch semenníkov (bilaterálna orchiektómia) je možnosťou liečby s dosiahnutím kastračných hladín testosterónu takmer okamžite, nevýhodou je nezvratnosť zákroku.

### Rádioterapia

Liečba ožarovaním využíva ionizujúce žiarenie s cieľom zničiť nádorové bunky a tým spomaliť alebo zastaviť rast nádoru. Rádioterapia externým lúčom (EBRT<sup>P</sup>) využíva zdroj žiarenia umiestnený mimo organizmu, zatiaľ čo brachyterapia využíva zdroj umiestnený v blízkosti nádoru. Podľa EAU je nízкодávková (LDR) brachyterapia preferovaná u pacientov v nízkom a stredným rizikom a zachovanou dobrou funkciou močenia.

Rádionuklidy, z ktorých v súčasnosti ESMO odporúča rádium v podobe  $\alpha$ -žiariča <sup>223</sup>Ra, sa používajú v terapiách metastatického ochorenia.

### Hormonálna terapia

S cieľom znížiť hladiny mužských pohlavných hormónov a tým spomaliť rast nádoru prostaty sa využíva androgén-deprivačná terapia (ADT). Potlačenie sekrécie môže byť kombinované s inhibíciou cirkulujúcich androgénov na úrovni receptorov. Dosiahnutie kastračnej hladiny testosterónu sa definuje ako jeho pokles na úroveň < 50 ng/dl (1,7 nmol/l). U väčšiny pacientov s CRPC ostávajú androgénne receptory aktívne, preto je pri mCRPC odporúčané pokračovať v ADT.

- Medikamentózna kastrácia využíva analógy gonadotropín uvoľňujúceho hormónu (GnRH, resp. LHRH). Z pohľadu účinku po väzbe na receptor ich delíme na agonistov (leuprorelín, goserelín, buserelín, triptorelín) pôsobiacich rovnako ako GnRH a antagonistov (degarelix, relugolix) blokujúcich aktiváciu receptora. V prípade agonistov GnRH je nevýhodou úvodný vzostup hladín gonadotropínov spojený so stimuláciou tvorby testosterónu a dihydrotestosterónu u mužov. Časom ale dochádza k zníženiu počtu receptorov, potlačeniu produkcie gonadotropínov a tým aj k zníženiu hladín testosterónu. V prípade antagonistov k úvodnému zvýšeniu hladín testosterónu nedochádza.
- Antiandrogény so steroidnou štruktúrou blokujú androgénový receptor (AR) a zároveň potláčajú produkciu androgénov. Pre početné nežiadúce účinky sa používajú obmedzene. Nesteroidné antiandrogény (nilutamid, flutamid, bicalutamid) nepotláčajú produkciu testosterónu, len blokujú ich účinok prostredníctvom AR, čím je u pacientov zachované libido a kostná denzita, no častým nežiadúcim účinkom je zdureníe a bolesť prsníkov.
- Abiraterón acetát inhibíciou enzýmu CYP17 potláča biosyntézu testosterónu. Musí sa podávať spolu s glukokortikoidom (prednizón, prednizolón) na prevenciu liekmi vyvolaného hyperaldosteronizmu.
- K novším nesteroidným antiandrogénom s vyššou afinitou voči AR patria apalutamid, darolutamid a enzalutamid. Na rozdiel od starších liečiv blokujú aj transfer AR do bunkového jadra, takže je vylúčená ich aktivita ako agonistov.

### Chemoterapia

V liečbe PC sú podľa ESMO aj EAU odporúčané deriváty taxánu a to docetaxel v prvej línii a kabazitaxel v druhej línii po liečbe docetaxelom pre pacientov s mCRPC.

### Lieky na kostnú bolesť

Bifosfonáty (kyselina zolendronová) a monoklonálna protilátka denosumab ako inhibítory resorpcie kostného tkaniva sú používané na zmiernenie kostnej bolesti, osteoporózy a predchádzanie zlomeninám u pacientov s metastázami.

<sup>P</sup> EBRT z angl. External beam radiotherapy

### Klinická prax na Slovensku

Podľa odborníka A sa v praxi postupuje podľa ESMO odporúčaní. Ako komparátorov označil apalutamid a darolutamid. Následná liečba v indikácii nmCRPC neexistuje, pretože pri progresii už ide o metastatické štádium ochrenia.

## 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)

##### Enzalutamid

Enzalutamid (ENZA) je nesteroidným antiandrogénom novej generácie. Na stimuláciu rastu nádorových buniek cez androgénny receptor (AR) je potrebný transport AR do jadra a väzba na DNA. ENZA má kompetitívne inhibovať väzbu androgénov na AR, inhibovať translokáciu aktivovaných AR a ich spojenie s DNA, a to aj v prostredí nadmernej expzie AR a u buniek PC rezistentných na antiandrogény. Liečba ENZA má spomaľovať rast buniek PC, čo má viesť k protinádorovej aktivite [21].

DR žiada na Slovensku o kategorizáciu lieku Xtandi 40 mg filmom obalené tablety na perorálne podanie (112(4x28)x40 mg) pod ŠÚKL kódom 5396C. ENZA sa podáva perorálne v dávke 160 mg (4 tablety po 40 mg) jedenkrát denne. Počas liečby pacientov, ktorí nie sú chirurgicky kastrovaní, sa má pokračovať v liekovej kastrácii analógom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH) [12, 21].

**Androgén-deprivačná terapia (ADT)** je liečba znižujúca hladiny testosterónu na úroveň, pri ktorej hovoríme o kastrácii. Kastrácia sa môže dosiahnuť chirurgickým odstránením semenníkov (bilaterálna orchiektómia) alebo medikamentózne pomocou analógov gonadotropín uvoľňujúceho hormónu (GnRH, LHRH).

**Leuprorelín** je syntetický analóg GnRH, ktorý inhibuje sekréciu gonadotropínov a potláča testikulárnu steroidogénu u mužov (najmä produkciu testosterónu). K zníženiu hladiny testosterónu pod hranicu kastrátov ( $\leq 50$  ng/dl) dôjde v priebehu 3 až 4 týždňov po začatí liečby. Leuprorelínumacetát v depotnej forme v dávke 7,5 mg (6,96 mg leuprorelínu) sa podáva ako jednorazová podkožná injekcia každý mesiac, v dávke 22,5 mg (20,87 mg leuprorelínu) každé tri mesiace, v dávke 45 mg (41,7 mg leuprorelínu) každých 6 mesiacov. Injektovaný roztok vytvára pevný liekový depot a zabezpečuje kontinuálne uvoľňovanie liečiva počas daného obdobia. Terapia je dlhodobá a liečba sa nemá ukončiť, ak dôjde k remisii alebo zlepšeniu [22, 23, 24].

**Goserelín** je syntetický analóg GnRH, ktorý inhibuje sekréciu luteinizačného hormónu, čo vedie u mužov k poklesu sérovej hladiny testosterónu. Približne o 21 dní po prvej depotnej injekcii klesá hladina testosterónu u mužov na kastračnú úroveň. Implantát goserelínu (vo forme goserlínumacetátu) sa podáva ako jedna podkožná injekcia v dávke 3,6 mg goserelínu každých 28 dní alebo 10,8 mg goserelínu každých 12 týždňov do prednej brušnej steny [25, 26].

**Triptorelín** je syntetický analóg GnRH, ktorý inhibuje sekréciu gonadotropínov, u mužov následne nastáva supresia testikulárnych funkcií, kastračná hladina testosterónu sa dosiahne behom asi 20 dní. Triptorelín v depotnej forme v dávke 11,25 mg sa podáva každé 3 mesiace, v dávke 22,5 mg každých 6 mesiacov ako jedna intramuskulárna alebo subkutánna injekcia. Odporúčané trvanie liečby pri vysokorizikovej PC je 2-3 roky [27, 28].

**Degarelix** je selektívny antagonist GnRH, pri jeho užívaní dochádza k inhibícii sekrécie gonadotropínov, čo má za následok zníženie sekrécie testosterónu u mužov. Na rozdiel od GnRH agonistov nedochádza k úvodnému

prechodnému zvýšeniu hladiny, kastročná hladina testosterónu ( $\leq 0,5$  ng/ml) sa dosiahne u 96 % pacientov už po troch dňoch. Degarelix sa podáva ako podkožná injekcia do oblasti brucha. Štartovacia dávka 240 mg pozostáva z dvoch injekcií podaných bezprostredne po sebe, každá s obsahom 120 mg. Následne sa prejde na udržiavaciu dávku 80 mg, ktorá je podávaná injekčne v mesačných intervaloch. Degarelix sa podáva subkutánne, ako podkožná injekcia do oblasti brucha [29].

## Komparátory (B0001)

### ADT

Podľa zistení z klinickej praxe na Slovensku ku konci roka 2020 [30] predstavovalo samotné ADT primárnu liečbu v štádiu nmCRPC u 95 % pacientov, v malom podiele sú pacienti zaraďovaní do klinických štúdií (3 %) alebo sú bez liečby (2 %). DR uvádza, že v slovenskej praxi jednotlivé ADT postupy predstavujú LHRH agonisti (69,1 %), LHRH antagonisti (12,3 %), nesteroidné antiandrogény (3,9 %), maximálna androgénová blokáda pozostávajúca z LHRH agonistu spolu s antiandrogénom (9,8 %) a chirurgická kastrácia (4,10 %) a antiandrogén bikaliutamid v monoterapii (3,9 %). DR vychádzal pri výpočte zo zastúpenia jednotlivých terapií z publikácie [31] a liečby pacientov s mHSPC.

NIHO konštatuje, že rozdelenie individuálnych ADT pre pacientov s nmCRPC nie je možné zistiť ani z dát NCZI, keďže spotreba jednotlivých liečiv sa vzťahuje na celú diagnózu C61, nie na jednotlivé klinické štádiá ochorenia PC. *Tabuľka 5* uvádza spotrebu vyššie spomenutých liečiv za rok 2021. Najväčšie zastúpenie v medikamentóznej ADT má leuprorelín. Spotreba ENZA zahŕňa pacientov s mCRPC po zlyhaní ADT, u ktorých je liečba aktuálne hradená [32].

*Tabuľka 5: Spotreba vybraných liečiv v diagnóze PC za rok 2021.*

ATC kód	Účinná látka	Počet pacientov
L02AE02	leuprorelín	5205
L02AE03	goserelín	167
L02AE04	triptorelín	886
L02BB03	bikalutamid	2501
L02BB04	enzalutamid	535
L02BB05	apalutamid	1
L02BX02	degarelix	1778

Zdroj:[32]

### Apalutamid + ADT

APA je tak ako ENZA a DARO antiandrogénom novej generácie. APA (liek Erleada) bol od 1.7.2022 na Slovensku zaradený do ZKL. APA sa podáva perorálne raz denne v dávke 240 mg (4 tablety po 60 mg). Počas liečby sa má u pacientov, ktorí nepodstúpili chirurgickú kastráciu, pokračovať v liekovej kastrácii [33].

## Režimy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie

- Darolutamid** patrí ku skupine inhibítorov AR. DARO (liek Nubeqa) žiada o kategorizáciu pre pacientov s nmCRPC, žiadosť bola podaná dňa 31.3.2022. DARO sa má podávať perorálne v dávke 600 mg (dve tablety po 300 mg) dvakrát denne, celkovo 1200 mg denne. Počas liečby sa má u pacientov, ktorí nepodstúpili chirurgickú kastráciu, pokračovať v liekovej kastrácii [34]. NIHO aktuálne hodnotí liek Nubeqa. Vzhľadom na to, že DARO ešte nie je kategorizovaný, nepovažujeme ho za relevantný komparátor.
- Bikalutamid** patrí k staršej generácii nesteroidných antiandrogénov. Viaže sa na AR a inhibuje adrogénnu stimuláciu. Môže sa použiť pri zavádzaní terapie GnRH agonistami na zmiernenie počiatkovej zvýšenej produkcie testosterónu. Odporúčania ESMO hovoria o možnosti terapiou bikalutamidom v dávke 150 mg denne u mužov so záchrannou rádioterapiou po radikálnej prostatektómii. Pri nemetastatickom CRPC sú preferované antiandrogény novej generácie APA, ENZA a DARO, preto nepovažuje NIHO tento komparátor za relevantný [17, 35, 36].

## Klinická prax na Slovensku

Podľa odborníka A sa v indikácii nmCRPC v súčasnosti používa apalutamid a darolutamid.

### **3.2.2. Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008)**

Liečbu antiandrogénmi majú začať a dohľad nad ňou vykonávať špecializovaní lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou rakoviny prostaty. Perorálne podávané lieky ENZA a APA užívajú pacienti samostatne [21, 33].

Lieková kastračná terapia sa má podávať pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka odborne kvalifikovaného na sledovanie odpovede na liečbu. Injekčné formy ADT majú byť podané len vyškolenými zdravotníckymi pracovníkmi na základe inštrukcií v SPC. Miesto vpichu sa má pravidelne meniť, injekcie sa majú podávať do oblastí, ktoré nie sú vystavené tlaku. Neuvádzajú sa žiadne špeciálne zariadenia potrebné pre administráciu týchto technológií [22, 25, 28, 29].

Predpokladáme podávanie v ambulantnom prostredí. Formy podávania a dávkovanie sú uvedené v časti 3.2.1.

Podľa odborníka A predmetné liečivo a jeho komparátorov administruje onkológ alebo onkouroológ.

### **3.2.3. Registrácia technológie (A0020) [21, 37]**

Liek Xtandi s liečivom enzalutamid bol registrovaný v EMA dňa 21.6.2013 pod číslom EMEA/H/C/002639 s indikáciou pacientov s mCRPC. Rozšírenie indikácie na pacientov s vysokorizikovým nmCRPC týkajúce sa tohto hodnotenia bolo schválené 20.9.2018 v konaní EMEA/H/C/002639/II/0039G. Rozšírenie indikácie na pacientov s mHSPC bolo schválené 25.2.2021 v konaní EMEA/H/C/002639/II/0047/G. Xtandi nemá status lieku určeného na zriedkavé ochorenia (orphan designation).

V súčasnosti má liek Xtandi schválené indikácie EMA:

- liečba dospelých mužov s mHSPC v kombinácii s ATD,
- liečba dospelých mužov s vysokorizikovým nmCRPC,
- liečba dospelých mužov s mCRPC, ktorí sú asymptomatickí alebo mierne symptomatickí po zlyhaní ADT, u ktorých doposiaľ nebola klinicky indikovaná chemoterapia,
- liečba dospelých mužov s mCRPC, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo po liečbe docetaxelom.

### **3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001) [12]**

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

*Liečba dospelých pacientov s nmCRPC v kombinácii s ADT, u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia, s PSADT ≤ 10 mesiacov. Liečba je hradená do času, kedy dôjde k rádiografickej progresii ochorenia alebo do rozvoja neprijateľnej toxicity.*

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Odborník A sa vyjadril, že liek Xtandi môže byť používaný nad rámec SPC v indikáciách karcinóm slinnej žľazy a karcinóm prsníka.

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

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu za balenie Xtandi 112(4x28)x40 mg tbl flm vo výške ■■■ eur, čo predstavuje zľavu ■■■ % z maximálnej ceny v lekárni, ktorá predstavuje 2 871,57 eur.

Táto úhrada vychádza z úhrady, pri ktorej je táto indikácia podľa DR nákladovo užitočná [12].

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE v 05/2019 vydal negatívne odporúčanie ohľadom úhrady Xtandi v indikácii vysokorizikového nmCRPC (high-risk hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer), liek nebol vyhodnotený ako nákladovo efektívny [38].

- V ČR nie je v predmetnej indikácii Xtandi hradený, od 24.6.2022 prebieha ohľadom tejto indikácie správne konanie SUKLS134712/2022 [39]. V minulosti český SÚKL liek Xtandi už v indikácii nmCRPC posudzoval, vydal negatívne hodnotenie a navrhol požadovanú úhradu nepriznať z dôvodu nedostatkov v analýze dopadu na rozpočet predloženej DR a nemožnosti posúdenia nákladovej efektivity. Konanie bolo zastavené 06/2020 na žiadosť DR [40].

Na Slovensku je aktuálne ENZA hradený v indikácii mCRPC po zlyhaní ADT. Xtandi 112(4x28)x40 mg tbl flm je v 08/2022 hradený v sume 2 875,77 eur za balenie bez doplatku pacienta. Preskripčné obmedzenie: ONK (onkológ), URK (urologický onkológ). Presné znenie indikačného obmedzenia pre enzalutamid p.o. 40 mg uvádzame nižšie [41]:

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

V minulosti DR nežiadal o úhradu Xtandi v indikácii týkajúcej sa tohto hodnotenia.

### **3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [12]**

DR na základe štúdie PROSPER (NTC NCT02003924) v porovnaní s placebom predpokladá v prípade ENZA zníženie relatívneho rizika rádiologickej progresie alebo úmrtia, zníženie relatívneho rizika progresie PSA a oneskorenie času do prvého užitia novej antineoplastickej liečby. DR očakáva predĺženie OS u mužov s nmCRPC. DR konštatuje, že účinnosť a bezpečnosť bola potvrdená aj v predloženej metaanalýze.

Odborník A považuje za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe PFS a OS a za klinicky významnú odpoveď zlepšenie OS aspoň o 6 mesiacov. Očakáva, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti.



## 4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu so ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

### 4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

**Enzalutamid v kombinácii s ADT preukázal voči samotnej ADT štatisticky významné dlhšie prežívanie bez metastáz, nižšie riziko úmrtia a dlhší čas do progresie PSA aj užitia novej neoplastickej liečby.**

Miera závažných nežiadúcich udalostí a nežiadúcich udalostí stupňa  $\geq 3$  bola porovnateľná s liečbou samotnou ADT. Pacienti užívajúci ENZA boli náchylnejší na pády a zlomeniny, častejšie sa u nich vyskytovala únava, hypertenzia a kardiovaskulárne príhody.

Porovnanie NMA predložené DR pre intervenciu ENZA + ADT voči komparátoru APA + ADT preukázalo numericky lepší výsledok v parametri OS s HR 0,94 (95 % CI 0,71 – 1,23), ■ výsledok v čase do progresie PSA a horší výsledok v parametri MFS. Vo všetkých parametroch bol rozdiel pod úrovňou štatistickej významnosti. Vzhľadom na tieto výsledky NIHO považuje z pohľadu klinickej účinnosti ENZA porovnateľný s komparátorom APA.

### 4.2. Klinická účinnosť

#### 4.2.1. Hodnotené ukazovatele [42, 43]

##### Mortalita

**OS** (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny.

##### Morbidity

**MFS** (z angl. metastasis free survival) je prežívanie pacientov bez metastáz definované ako čas od randomizácie po rádiografickú progresiu alebo smrť, podľa toho, čo nastane skôr.

**Čas do progresie PSA** je čas od randomizácie do dátumu prvej hodnoty PSA potvrdzujúcej progresiu, ktorá je následne potvrdená.

**Čas do prvého užitia novej antineoplastickej liečby** je čas od randomizácie do prvého užitia novej antineoplastickej liečby na PC.

### Kvalita života

Kvalita života meraná cez FACT-P dotazník, EQ-5D-5L dotazník zdravia a QLQ-PR25 modul.

**FACT-P** je dotazník kvality života dizajnovaný pre mužov s PC. Pozostáva z 39 otázok v 5 doménach týkajúcich sa fyzického, sociálneho/rodinného, emocionálneho, funkčného zdravia a ďalších otázok, zaznamenávajúcích funkčnosť pacienta v posledných 7 dňoch. Každá otázka je hodnotená na stupnici 0-4 bodov (4 = najlepšie), vyššie celkové skóre znamená lepšiu kvalitu života.

**EQ-5D-5L** je dotazník hodnotiaci kvalitu života v súvislosti so zdravím v otázkach mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia. Pacient hodnotí na stupnici 1-5 závažnosť (1 = bez problémov) každej oblasti v daný deň, výsledkom je päťciferný kód opisujúci zdravotný stav pacienta.

**QLQ-PR25** je modul EORTC QLQ-30 dotazníka pre pacientov s PC. Pacienti hodnotia svoj stav v doménach týkajúcich sa močenia, vylučovania, symptómov súvisiacich s hormonálnou terapiou, sexuálnej aktivity a funkcie. Pacient hodnotí intenzitu príznakov na stupnici 1-4 (1 = žiadna).

## 4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

### Randomizované kontrolované štúdie fázy 3

Tabuľka 6: Prehľad klinických štúdií relevantných ku klinickej účinnosti podľa kritérií PICO.

NCT	Akronym	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Ukončenie
NCT02003924	PROSPER	enzalutamid	placebo	1401	12/2023

Zdroj: [44]

**Klinická štúdia PROSPER** (hlavná štúdia vo farmako-ekonomickom rozbere) [12, 21, 42, 44]

#### Charakteristika štúdie

- Štúdia PROSPER (NCT02003924) je multicentrická, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3.
- V dvojito zaslepenej fáze boli pacienti randomizovaní v pomere 2:1 na ENZA (n = 933) a placebo (PLA) (n = 468). Pacienti boli stratifikovaní podľa času zdvojenia PSA (PSADT) do skupín PSADT < 6 mesiacov a PSADT ≥ 6 mesiacov a podľa užívania liekov na kostnú bolesť (BTA) – áno alebo nie.
- V otvorenom pokračovaní po primárnej analýze mali pacienti možnosť prejsť z ramena PLA do ramena ENZA; 87 pacientov dostávalo ENZA v tomto predĺžení v cross-over skupine.
- Štúdia prebieha na 397 miestach, z toho 20 na Slovensku. Plánované ukončenie štúdie je v 12/2023.
- Výsledky boli vzťahnuté na populáciu pacientov, ktorých bol úmysel liečiť, ITT (z angl. intention to treat). Pacienti, ktorí v open-label predĺžení prešli z ramena PLA do ramena ENZA boli zahrnutí pri analýze v ramene PLA.

#### Ukazovatele štúdie

- Primárny ukazovateľ: MFS
- Sekundárne ukazovatele: OS, čas do progresie PSA, čas do prvého užitia novej antineoplastickej liečby, kvalita života

#### Kritéria zaradenia do štúdie

- Do štúdie boli zaradení pacienti ≥ 18 rokov s cytologicky potvrdenou PC, bez dokázanej prítomnosti metastáz, s progresívnym ochorením definovaným ako stúpanie hladiny PSA dokázané aspoň v troch meraniach. Hladina PSA musí byť ≥ 2 µg/l (2 ng/ml) a zdvojnásobiť sa za posledných ≤ 10 mesiacov. Pacienti podstúpili chirurgickú kastráciu alebo užívali ADT, ich hladina testosterónu ≤ 50 ng/dl (≤ 1,73 nmol/l). Zaradení boli pacienti majúci asymptomatický priebeh PC s ECOG skóre 0 alebo 1. Pacienti užívajúci bifosfonáty alebo denosumab museli mať stabilnú dávku aspoň 4 týždne pred randomizáciou.
- Vylúčení boli pacienti užívajúci na liečbu PC cytotoxickú chemoterapiu, aminoglutetimid, ketokonazol, abiraterón acetát, enzalutamid v minulosti alebo užívajúci inú ako povolenú liečbu menej ako 4 týždne pred randomizáciou. Vylúčení boli pacienti s históriou záchvatov alebo predispozíciou k záchvatom. Pacienti nespĺňajúci laboratórne parametre, trpiaci kardiovaskulárnym ochoreniami, komorbiditami či infekciami boli na základe určených kritérií alebo názoru skúšajúceho vylúčení.

#### Opis populácie

- Demografické parametre a charakteristiky pacientov boli pri vstupe do štúdie medzi liečebnými ramenami vyvážené. Medián veku pri randomizácii bol 74 rokov (rameno ENZA) resp. 73 rokov (rameno PLA). ECOG

skóre stavu výkonnosti 0 malo 81 % pacientov a ECOG skóre 1 malo 19 % pacientov. V oboch ramenách bolo po 77 % pacientov s PSADT < 6 mesiacov. Lieky na kostnú bolesť (BTA) užívalo 11 % pacientov v ramene ENZA a 10 % pacientov v ramene PLA.

#### Čas analýzy dát

- DR predložil v rámci popisu prínosu vo FER výsledky štúdie (Hussain et al., 2018) pri 23 mesačnom mediáne sledovania [45] po prvom cut-off 28.6.2017, v ktorej boli ešte nezrelé dáta z OS.
- Bola predložená aj novšia interim analýza po treťom cut-off 15.10.2019 (Sternberg et al., 2020) s mediánom sledovania 48 mesiacov a finálnou analýzou OS dát [46].
- DR predložil v súvislosti s OS aj analýzu podskupín (De Giorgi et al., 2021) [47].
- Počas hodnotení anglického NICE (TA580 v 5/2019) a českého SÚKL (SUKLS256052/2019) ešte neboli k dispozícii výsledky finálnej analýzy OS dát.

### Sieťové metaanalýzy (NMA) [48, 49, 51, 51]

DR predložil neverejnú NMA vypracovanú firmou IQVIA [49] porovnáva ENZA voči APA, DARO, BIKA a PLA. Analýza bola prevedená bayesiánskym prístupom používajúc model fixných vplyvov (fixed-effect). Zo štúdie PROSPER boli pre parametre rPFS (prežívanie bez rádiografickej progresie) a čas do PSA progresie použité dáta z analýzy Hussain et al. a pre OS a čas do prvého užitia chemoterapie z novšej analýzy Sternberg et al. Štúdia STRIVE bola zahrnutá v analýze len pre parametre rPFS a čas do PSA. *Tabuľka 7* uvádza prehľad štúdií zahrnutých v tejto NMA a *Tabuľka 8* charakteristiky pacientov v jednotlivých štúdiách.

*Tabuľka 7: Prehľad štúdií zahrnutých v NMA analýze IQVIA.*

Štúdia	Fáza	Porovnanie 1	Porovnanie 2	N	Čas	Príznaky
<b>PROSPER</b> NCT02003924	RCT fázy 3	ENZA + ADT	PLA + ADT	1401	12/2023	✓
<b>SPARTAN</b> NCT01946204	RCT fázy 3	APA + ADT	PLA + ADT	1207	11/2022	✓
<b>ARAMIS</b> NCT02200614	RCT fázy 3	DARO + ADT	PLA + ADT	1509	06/2021	✓
<b>STRIVE</b> NCT01664923	RCT fázy 2	ENZA + ADT	BIKA + ADT	396	01/2018	✓ rPFS a čas do PSA

Zdroj: [49, 50]

*Tabuľka 8: Charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých v NMA.*

Štúdia	ENZA (%)	PLA (%)	DARO (%)	BIKA (%)
<b>PROSPER</b> NCT02003924	ENZA: 74 PLA: 73	ENZA: 77 % PLA: 77 %	ENZA: 80 % PLA: 82 %	ENZA: 11 % PLA: 10 %
<b>SPARTAN</b> NCT01946204	APA: 74 PLA: 74	APA: 72 % PLA: 71 %	APA: 77 % PLA: 78 %	APA: 10 % PLA: 10 %
<b>ARAMIS</b> NCT02200614	DARO: 74 PLA: 74	DARO: 70 % PLA: 67 %	DARO: 68 % PLA: 71 %	DARO: 3 % PLA: 6 %
<b>STRIVE</b> NCT01664923	ENZ: 73 BIKA: 77	ENZ: 69 % BIKA: 54 %	ENZ: 80 % BIKA: 77 %	-

Zdroj: [49]

Druhá NMA predložená DR (Maggi et al.) [48] zahŕňala štúdie PROSPER, ARAMIS a SPARTAN a porovnávala ENZA, DARO, APA oproti PLA v parametroch rPFS, čas do PSA, OS a bezpečnosť. Dáta zo štúdie PROSPER boli z novšej analýzy Sternberg et al. Vzhľadom na to, že táto NMA neporovnáva dané intervencie medzi sebou, len reportuje výsledky z jednotlivých štúdií a predkladá výsledky parametrov pre celú skupinu terapií, nepovažujeme túto analýzu za relevantnú z hľadiska klinickej účinnosti.

NMA (Roviello et al.) [51] zahŕňala štúdie PROSPER, ARAMIS a SPARTAN. Vychádza zo starších dát OS a porovnáva intervencie len voči placebo. NIHO konštatuje, že ani táto NMA nie je pre klinickú účinnosť relevantná.

#### 4.2.3. Výsledky ENZA v porovnaní s ADT a v porovnaní s APA

V liečbe nmCRPC za relevantné komparáty enzalutamidu podávaného s ADT považujeme v tomto hodnotení:

- samotné ADT (v ramene s PLA),
- apalutamid podávaný s ADT.

## Mortalita (D0001) [46, 47, 49]

### OS

U pacientov užívajúcich ENZA spolu s ADT bolo o 27 % nižšie riziko úmrtia (HR 0,73; 95 % CI 0,61 – 0,89;  $p = 0,001$ ) ako u pacientov v PLA ramene liečených len ADT (*Tabuľka 10*). Dáta o OS pochádzajú z finálnej analýzy Sternberg et al. s mediánom sledovania 48 mesiacov. K dátumu cut-off zomrelo 31 % (288) pacientov v ramene ENZA, 19 % úmrtí (178) bolo spojených s PC a 12 % (110) nebolo. V ramene PLA zomrelo 38 % (178) pacientov, pričom 29 % (139) úmrtí bolo spojených s PC.

V *post hoc* analýze podskupín bolo zistené, že ENZA predĺžil OS u mužov s nmCRPC bez ohľadu na vek, región, PSADT alebo predchádzajúce užívanie bikalutamidu. Výsledky OS boli ovplyvnené ECOG skóre, PSA hodnotami a následnou terapiou.

Podľa NMA (IQVIA) terapia ENZA v porovnaní s APA dosiahla číselne menšie riziko úmrtia (HR OS 0,94 (95 % CrI 0,71 – 1,23), ale výsledok nebol štatisticky významný (*Tabuľka 11*). APA aj ENZA v kombinácii s ADT predĺžili medián OS oproti samotnej liečbe ADT (*Tabuľka 9*).

Tabuľka 9: Výsledky ENZA a APA v parametri OS zo štúdie PROSPER a SPARTAN.

	ENZA + ADT	APA + ADT
Medián času sledovania	48 mesiacov	52 mesiacov
<b>OS HR; (95 % CrI; p) intervencia voči PLA</b>	0,73 (0,61 – 0,89; $p = 0,001$ )	0,78 (0,64 – 0,96; $p = 0,016$ )
<b>Medián OS v mesiacoch (95 % CI)</b>	67,0 (64,0 – NR)	73,9 (61,2 – NR)

NR – nedosiahnuté (not reached).

Zdroj: [46, 52]

## Morbidita (D0005, D0006, D0011) [21, 45, 46, 49]

### MFS

Prežívanie bez metastáz bolo primárnym ukazovateľom v štúdiu PROSPER. Medián prežívania bez metastáz bol v ramene ENZA 36,6 mesiaca, zatiaľ čo v ramene s ADT len 14,7 mesiaca. Terapia ENZA dosiahla štatisticky významné 71 % zníženie rizika rádiografickej progresie alebo úmrtia (HR 0,29; 95 % CI 0,24 – 0,35;  $p < 0,001$ ) v porovnaní s placebom (*Tabuľka 10*).

Terapia ENZA dosiahla horší výsledok v parametri MFS oproti APA, rozdiel nebol štatisticky významný (*Tabuľka 11*). Vzhľadom na odlišnú definíciu MFS v rámci jednotlivých štúdií zahrnutých v NMA, boli vykonané aj analýzy citlivosti s rPFS, [REDACTED].

### Čas do progresie PSA

V ramene ENZA dosiahli liečení pacienti medián času do progresie PSA 37,2 mesiaca, čo predstavuje HR 0,07 t.j. zníženie rizika progresie PSA o 93 % v porovnaní s placebom (*Tabuľka 10*).

[REDACTED] (*Tabuľka 11*).

### Čas do novej antineoplastickej liečby

Pacienti užívajúci ENZA dosahovali oproti liečbe ADT dlhší čas do užitia novej antineoplastickej liečby s mediánom 66,7 mesiaca. Minimálne jednu následnú antineoplastickú liečbu dostalo 33 % pacientov v ramene ENZA a 65 % pacientov v ramene PLA (*Tabuľka 10*).

Tabuľka 10: Výsledky klinickej štúdie PROSPER v ukazovateľoch mortalita a morbidita.

	Hussain et al., 2018		Sternberg et al., 2020	
	ENZA + ADT	PLA + ADT	ENZA + ADT	PLA + ADT
Medián času sledovania	23 mesiacov		48 mesiacov	
<b>Mortalita</b>				
<b>OS</b> Pacienti, ktorí umreli N (%)	103 (11 %)	62 (13 %)	288 (31 %)	178 (38 %)
<b>Medián OS v mesiacoch (95 % CI)</b>	NR	NR	<b>67</b> (64 – NR)	<b>56,3</b> (54,4 – 63)
<b>HR; (95 % CI; p) ENZA voči PLA</b>	0,8 (0,58 – 1,09; p = 0,15)		<b>0,73</b> (0,61 – 0,89; p = 0,001)	
<b>Morbidita</b>				
<b>MFS</b> Pacienti s metastázami alebo umreli N (%)	219 (23 %)	228 (49 %)	-	
<b>Medián MFS v mesiacoch</b>	<b>36,6</b> (33,1 – NR)	<b>14,7</b> (14,2 – 15,0)	-	
<b>HR; (95 % CI; p)</b>	<b>0,29</b> (0,24 – 0,35; p < 0,001)		-	
<b>Čas do PSA progresie</b> Pacienti s progresiou N (%)	208 (22 %)	324 (69 %)	-	
<b>Medián v mesiacoch</b>	<b>37,2</b> (33,1 – NR)	<b>3,9</b> (3,8 – 4,0)	-	
<b>HR; (95 % CI; p) ENZA voči PLA</b>	<b>0,07</b> (0,05 – 0,08; p < 0,001)		-	
<b>Čas do novej antineoplastickej terapie</b> Pacienti užívajúci N (%)	142 (15 %)	226 (48 %)	310 (33 %)	303 (65 %)
<b>Medián v mesiacoch</b>	39,6 (37,7 – NR)	17,7 (16,2 – 19,7)	<b>66,7</b> (56,4 – NR)	<b>19,1</b> (17,4 – 22,1)
<b>HR; (95 % CI; p) ENZA voči PLA</b>	0,21 (0,17 – 0,26; p < 0,001)		<b>0,29</b> (0,25 – 0,34)	

NR – nedosiahnuté (not reached).

Zdroj: [45, 46]

Tabuľka 11: Výsledky NMA analýzy IQVIA v ukazovateľoch morbidita a mortalita.

	ENZA voči APA
<b>OS HR; (95 % CI)</b>	0,94 (0,71 – 1,23)
<b>MFS HR; (95 % CI)</b>	1,04 (0,79 – 1,38)

zdroj: [49]

## Kvalita života (D0012, D0013) [45 , 53]

Kvalita života bola v ramenách ENZA a ADT porovnateľná. Medián času poklesu FACT-P, ktorý naznačuje klinický významný pokles v kvalite života bol v oboch skupinách rovnaký – 11,1 mesiaca. Pacienti s poklesom aspoň 10 bodov predstavovali 54 % v skupine ENZA a 51 % v skupine PLA.

PROs<sup>q</sup> reportované zo štúdie PROSPER po mediáne sledovania 17 mesiacov neboli medzi ramenami štatisticky signifikantne rozdielne. Čas do klinicky významnej progresie bolesti bol v ramene ENZA dlhší s mediánom 36,83 mesiaca a s HR 0,75 (95 % CI 0,57 – 0,97; p = 0,028), podobne bol dlhší čas v ramene ENZA pre významné zhoršenie niektorých symptómov [53].

V predmetnej NMA analýze sa kvalita života neporovnávala. DR nepredložil iné porovnanie ENZA voči APA v ukazovateľoch kvality života.

<sup>q</sup> PROs z angl. Patient-reported outcomes; ukazovatele hlásené pacientmi

## 4.3. Bezpečnosť

### 4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich udalostí.

- Závažné nežiadúce udalosti vedúce k smrti, ohrozeniu života, hospitalizácii, poškodeniu zdravia.
- Nežiadúce udalosti stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich udalostí.

- Nežiadúce udalosti stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

### 4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť ENZA v porovnaní s PLA bola hodnotená v klinickej štúdii PROSPER opísanej v 4.2. DR nepredložil porovnanie ENZA voči APA z pohľadu bezpečnosti ani sme takéto porovnanie nedohľadali.

### 4.3.3. Výsledky ENZA v porovnaní s ADT

#### Komparatívna bezpečnosť (C0008) [46]

Podľa SPC lieku Xtandi sú najčastejšími nežiadúcimi reakciami asténia/únava, návaly tepla, hypertenzia, zlomeniny a pád. Medzi významné nežiadúce reakcie patria ischemická choroba srdca a epileptický záchvat. Boli hlásené zriedkavé prípady syndrómu reverzibilnej posteriornej encefalopatie [21].

Tabuľka 12 obsahuje prehľad vybraných nežiadúcich udalostí (AE<sup>R</sup>) zachytených v štúdii PROSPER. Závažné AE a AE stupňa 3 alebo 4 aj AE vedúce k prerušeniu liečby boli po prepočte na pacientoroky (PR<sup>S</sup>) v ramenách ENZA aj PLA zastúpené podobne. Najčastejšími AE vedúcimi k smrti boli kardiovaskulárne príhody, ale pri žiadnej sa nedokázal súvis s liečbou enzalutamidom. Najčastejšími nežiadúcimi udalosťami v štúdii PROSPER boli únava a muskuloskeletárne príhody. Celkovo boli pacienti liečení ENZA náchylnejší na pády a zlomeniny, častejšie sa u nich vyskytovala únava, hypertenzia a kardiovaskulárne príhody.

Tabuľka 12: Bezpečnosť enzalutamidu. Vybrané nežiadúce udalosti zo štúdie PROSPER.

Nežiadúca udalosť (AE)	ENZA + ADT (n=930)		PLA + ADT (n=465)	
	Pacientov (%)	Udalostí n/100 PR	Pacientov (%)	Udalostí n/100 PR
Akékoľvek AE	876 (94 %)	34	380 (82 %)	60
Závažné AE	372 (40 %)	14	100 (22 %)	16
AE stupňa ≥ 3	446 (80 %)	17	126 (27 %)	20
AE vedúce k prerušeniu liečby	158 (17 %)	6	41 (9 %)	6
AE vedúce k smrti	51 (5 %)	2	3 (1 %)	< 1
Únava/asténia	424 (46 %)	-	103 (22 %)	-
Muskuloskeletárne príhody	315 (54 %)	-	107 (23 %)	-
Zlomeniny	168 (18 %)	9	29 (6 %)	5
Hypertenzia	167 (18 %)	-	28 (6 %)	-
Pád	164 (18 %)	9	25 (5 %)	4
Poruchy kognitívnych funkcií a pamäte	73 (8 %)	-	10 (2%)	-
Kardiovaskulárne príhody	60 (6 %)	-	11 (2 %)	-
Ischemická choroba srdca vrátane infarktu myokardu	60 (6 %)	-	8 (2 %)	-
Záchvat	3 (< 1 %)	-	0	-
Posteriorálna reverzibilná encefalopatia	0	-	0	-

PR – pacientoroky predstavovali 2613,41 v skupine ENZA a 634,45 v skupine PLA; Pomer bol vypočítaný ako 100 x počet udalostí/PR.

Zdroj: [46]

<sup>R</sup> AE z angl. Adverse event – nežiadúca udalosť

<sup>S</sup> PR – pacientoroky = súčet dĺžky liečby pre všetkých pacientov

K dátumu cutoff prerušilo 59 % pacientov (n=522/933) v ramene ENZA a 20 % pacientov (n = 17/87) v cross-over skupine liečbu enzalutamidom. Najčastejšími dôvodmi boli progresia ochorenia v skupine ENZA (52 %) a nežiadúce udalosti v cross-over skupine (59 %).

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

Liek Xtandi sa podáva perorálne a pacient ho užíva sám, pričom je pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosť s liečbou rakoviny prostaty. Ak pacient neužije liek v obvyklom čase, predpísanú dávku má užiť čo najskôr. V prípade vynechania dávky má pokračovať nasledujúci deň užitím obvyklej dennej dávky. Pri predávkovaní enzalutamidom sa má brať do úvahy jeho polčas 5,8 dňa a zvoliť všeobecné podporné opatrenia, keďže neexistuje špecifické antidotum. Pri predávkovaní je zvýšené riziko epileptického záchvatu.

V klinických štúdiách nebol pozorovaný žiadny klinicky relevantný vplyv veku na farmakokinetiku enzalutamidu. ENZA je silný enzýmový induktor a zvyšuje syntézu mnohých enzýmov a transportérov (ako CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19). Sú očakávané interakcie s mnohými bežnými liekmi, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov alebo transportérov, preto sa má zvážiť ich súčasné podávanie; ak je ich podávanie nevyhnutné, môže byť potrebná úprava dávkovania a monitorovanie pacienta. V eliminácii ENZA zohráva úlohu CYP2C8 a CYP3A4. V prípade súbežného podávania silných inhibítorov CYP2C8 sa má dávka ENZA znížiť na 80 mg jedenkrát denne.

## **4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu**

### **4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia**

V porovnaní so samotnou ADT preukázalo v klinickej štúdi PROSPER užívanie ENZA v kombinácii s ADT štatisticky významné 27 % zníženie rizika úmrtia, 71 % zníženie rizika rádiografickej progresie alebo úmrtia, významné oneskorenie času do progresie PSA (37,2 mesiaca oproti 3,9 mesiaca) a významné oneskorenie času do prvého užitia novej antineoplastickej liečby (39,6 mesiaca oproti 17,7 mesiaca). Kvalita života (HRQoL) bola v ramenách ENZA a ADT porovnateľná, niektoré ukazovatele hlásené pacientmi boli v prospech terapie enzalutamidom.

V porovnaní s apalutamidom dosiahol ENZA štatisticky nesignifikantné rozdiely v OS, MFS a [REDACTED].

### **4.4.2. Validita klinických dát**

#### **Interná validita**

##### Klinická štúdia PROSPER

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu PROSPER považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu enzalutamidu spolu s ADT voči ADT samotnej u vysokorizikových pacientov s nmCRPC. Kvalita dôkazu je vysoká a výsledky možno považovať za výpovedné.

NICE konštatoval vysokú kvalitu štúdie PROSPER s malým rizikom bias. Výčtkou bola nezrelosť dát OS zo štúdie Hussain et al., 2018 [54]. Konštatujeme, že k dnešnému dňu boli OS dáta publikované v Sternberg et al., 2020, čo predstavuje finálnu analýzu OS dát.

Pacienti v ramene PLA mali možnosť v otvorenom pokračovaní po primárnej analýze prejsť do ramena ENZA. Tí, ktorí tak urobili, boli v analýzach účinnosti zahrnutí v skupine PLA.

##### Sieťová meta-analýza od IQVIA predložená DR

Predloženú NMA považujeme za vhodnú pre porovnanie intervencií enzalutamid a apalutamid v terapii pacientov s nmCRPC. Žiadna so zahrnutých štúdií nemala vysoké riziko bias. K dátumu analýzy boli použité najnovšie publikované dáta z jednotlivých RCTs. Priame a nepriame porovnanie zároveň bolo možné a vykonané len pre páry intervencia-placebo. Nezistili sme závažné nedostatky z pohľadu použitia metódy, vykonania analýzy ani kvality reportovania a transparentnosti. Závěry NMA sú jasné a dôveryhodné. NMA bola vykonaná firmou IQVIA na objednávku DR. Konflikt záujmov nebol autormi posúdený a opísaný.

## Externá validita

### Klinická štúdia PROSPER

Externú validitu štúdie PROSPER považujeme za dostatočnú. Podľa DR má byť Xtandi indikovaný v kombinácii s ADT, čo je v súlade s liečebným režimom vo vykonanej štúdii. Do štúdie boli zaradení pacienti s PSA  $\geq 2$  ng/ml a PSADT  $\leq 10$  mesiacov, pričom rovnaké kritérium PSADT sa nachádza aj v navrhovanom indikačnom obmedzení. Je možné, že v praxi bude viac pacientov vhodných na liečbu liekom Xtandi, keďže do štúdie PROSPER boli vybratí len pacienti spĺňajúce inkúzne kritériá. Priemerný vek pacientov bol 74 rokov a 84 kg v ramene ENZA.

### Sieťová meta-analýza od IQVIA predložená DR

NMA analýza predložená DR je relevantná z hľadiska populácie aj zahrnutých komparátorov. Charakteristiky pacientov v jednotlivých štúdiách sú podobné (*Tabuľka 8*). V ukazovateľoch chýba čas do prvej antineoplastickej liečby, ktorý je nahradený časom do začiatku cytotoxickej chemoterapie. NMA neporovnáva intervencie z hľadiska bezpečnosti. Relevancia a kredibilita NMA bola hodnotená na základe ISPOR<sup>T</sup> dotazníka a článku [55]. Dotazník s odpoveďami je dostupný v časti 9.6.

#### **4.4.3. Prebiehajúce štúdie**

Aktuálne prebiehajúca štúdia PROSPER má plánované ukončenie 12/2023. Dáta z poslednej analýzy môžu poskytnúť viac informácií o účinnosti a bezpečnosti liečiva. Vzhľadom na to, že analýzy MFS, času do PSA, času do prvého použitia novej antineoplastickej liečby a OS dosiahli štatisticky významné výsledky, považujú sa tieto výsledky za konečné.

#### **4.4.4. Limitácie hodnotenia**

Limitáciou tohto hodnotenia je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

Súbežne s liekom Xtandi hodnotí NIHO liek Nubeqa (liečivo darolutamid) v indikácii na liečbu nmCRPC u dospelých mužov, u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia. Darolutamid aktuálne nie je kategorizovaný, z toho dôvodu sme ho nezaradili medzi komparátory.

---

<sup>T</sup> ISPOR = The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research



## 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

**Enzalutamid pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahla kombinácia ENZA + ADT ICUR voči APA + ADT vo výške ■■■ eur / QALY, pričom prahová hodnota bola ■■■ eur / QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok ENZA voči komparátorom. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. Podľa NIHO nastavenia dosahuje ENZA + ADT ICUR voči ADT vo výške **94,2-tisíc eur / 1 QALY**, pričom prahová hodnota je **54,1-tisíc eur**. ENZA + ADT dosahuje klinický prínos voči komparátoru ADT (+■■■ QALY), avšak voči APA + ADT je jeho prínos v QALY identický, s inkrementálnymi nákladmi vo výške ■■■ eur. Aby Xtandi bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 872 eur.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná stredne veľká neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú splnené. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ % z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ eur. Neistota vyplýva z nízkej kvality farmako-ekonomického rozboru a modelu, ktoré sú na hrane akceptovateľnosti a tiež z nekonzistentnosti v použitej kvalite života.

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

Nižšie hodnotíme ekonomický model, ktorý poskytol DR s najnovšími výsledkami štúdie PROSPER pri 48 mesačnom mediáne sledovania.

#### 5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model vo forme tzv. semi-Markovho modelu s 3 základnými stavmi – nmCRPC, mCRPC a smrť. Stav mCRPC je rozdelený na podstavy PD1, PD2 a PD3<sup>u</sup>. Dĺžka jedného cyklu je 1 mesiac. Presuny medzi stavmi sú dané MFS a OS krivkami odvodenými zo štúdie PROSPER (v prípade MFS bol medián sledovania 23 mesiacov, v prípade OS 48 mesiacov). Zdrojom pre porovnanie účinnosti s APA boli výsledky NMA, ktorá použila dostupné údaje zo štúdie SPARTAN a pre porovnanie účinnosti s monoterapiou ADT výsledky štúdie PROSPER [49]. DR v základom scenári nepredložil porovnanie s ADT, napriek tomu, že je relevantný komparátor.

<sup>u</sup> PD – (progression of the disease) – pod-stavy ochorenia nmCRPC (1/2/3)

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Základné nastavenie **neakceptujeme**, model neobsahuje všetky pre hodnotenie relevantné komparátory. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bode nižšie:

- Neakceptujeme nepoužitie relevantného komparátora ADT, preto sme ho v modeli zapli. Za základný scenár preto považujeme predložené nastavenie DR, s rozdielom, že v modeli je zvolený ako komparátor aj ADT.
- DR v žiadosti poskytol semi-Markovov model s čiastočným prežívaním, rovnako ako v hodnotení NICE. Štruktúra zdravotných stavov v modeli sa podľa hodnotenia NICE tiež zhodovala s nastavením, aké predložil DR aj v našom prípade [54].

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

Časový horizont zvolený pre ekonomický model bol 20 rokov, čo pri danej indikácii predstavuje liečbu do konca života. Priemerný počiatočný vek, ktorý model predpokladal bol 67 rokov a diskontná sadzba pre prínosy a náklady 5%.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **neakceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- V štúdií PROSPER bol medián veku pacientov v ramene s ENZA 74 rokov a v ramene s ADT 73 rokov. Nastavenie počiatočného veku pacientov v modeli na 67 rokov nepovažujeme za reálne podľa klinickej praxe. V modeli sme zvolili mediánovú hodnotu zo štúdie PROSPER, t. j. 74 rokov. Táto hodnota je aj v súlade s priemerom počiatočného veku v hodnotení NICE a aj s hodnotením lieku Nubeqa v rovnakej indikácii [54, 56]. Toto nastavenie viedlo k navýšeniu ICUR v porovnaní s APA o 1,2-tisíc eur / 1 QALY a v porovnaní s ADT o 1,3-tisíc eur / 1 QALY oproti základnému scenáru.
- Údaje všeobecnej mortality v úmrtnostnej tabuľke zahŕňajú len mužskú populáciu, čo je v súlade s predmetným ochorením. Dáta mortality považujeme za akceptovateľné a zaincorporované do kriviek prežívania.
- Použitý časový horizont 20 rokov je v súlade s hodnotením v NICE a v súvislosti s počiatočným vekom populácie vhodne reprezentuje doživotné obdobie liečby [54].

### 5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Údaje o účinnosti prevzal DR zo štúdie PROSPER pri 48 mesačnom mediáne sledovania (v prípade OS) a 23 mesačnom mediáne sledovania (v prípade MFS). Porovnanie voči ADT je priamo odvodené z dát zo štúdie PROSPER a porovnanie voči APA je prevzaté z NMA [49].

Údaje o nežiadúcich účinkoch ENZA sú odvodené z výsledkov štúdií PROSPER a PREVAIL<sup>v</sup>. DR bral do úvahy nežiadúce účinky súvisiace s liečbou 3. stupňa a vyšším, ak sa vyskytli aspoň u 1% pacientov, obdobne ako pri hodnotení NICE.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup považujeme za akceptovateľný.

### 5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

#### Celkové prežívanie

Pri OS DR v základnom scenári používa parametrizáciu ENZA a ADT dát pomocou Weibullovej funkcie, modelovanej na základe K-M dát zo štúdie. Pre porovnanie s APA využil DR OS HR z NMA so štatisticky nesignifikantným výsledkom [49]. Na základe AIC a BIC kritérií vychádza Weibullova funkcia ako 2. najpriaznivejšia. Hodnoty AIC a BIC kritérií sú k dispozícii nižšie (viď Tabuľka 13).

Tabuľka 13: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS

	ADT		ENZA		
	AIC	BIC	AIC	BIC	
<b>Exponential</b>	2004		2008	3387	3392
<b>Weibull</b>	1918		1926	3294	3304

<sup>v</sup> PREVAIL - štúdia ENZA u pacientov s mCRPC u ktorých zlyhala ADT, ale nebol im indikovaný DOCE

<b>Log-normal</b>	1912	1920	3320	3330
<b>Log-logistic</b>	1914	1922	3295	3304
<b>Generalised gamma</b>	1914	1926	3296	3311
<b>Gompertz</b>	1940	1949	3310	3319

Zdroj: [60]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Diskusiu uvádzame nižšie.

- DR uvádza pre porovnanie APA s ENZA na základe NMA [49] HR = 1,06. NIHO kvôli štatisticky nesignifikantným výsledkom HR aplikuje upravenú hodnotu vzájomného HR na 1. Táto zmena v nastavení mala za následok zmenu prínosov ENZA na porovnateľné s APA.
- Evidujeme, že na základe AIC a BIC kritérií predstavuje distribúcia log-logistic pre OS mierne lepší štatistický fit oproti Weibullovej funkcii. Weibullova funkcia produkuje kratší chvost a je tak spojená s menšou neistotou, akceptujeme preto výber DR.
- V nastavení akceptujeme, že model berie do úvahy údaje z celej štúdie (bez rozdelenia na stav pre-PS<sup>w</sup> a post-PS<sup>x</sup>) nastavením spojenej krivky OS pre každé z ramien.
- Evidujeme, že anglický NICE vydal v prípade posudzovanej indikácie negatívne hodnotenie, kvôli neistote celkového prežívania (z dôvodu, že nebolo možné presne odhadnúť ako dlho by ľudia užívajúci enzalutamid preživali) nakoľko DR v ich prípade použil OS dáta z 1. predbežnej analýzy dát. V prípade nášho hodnotenia boli použité dáta z 3. predbežnej analýzy, čiže najnovšie dostupné.

### Prežívanie bez metastatickej progresie

Pri prežívaní bez progresie DR v základnom scenári zvolil parametrizáciu kriviek ENZA a ADT pomocou funkcie typu Spline. DR bol oslovený prostredníctvom výzvy a požiadaní o doplnenie AIC a BIC hodnôt pre MFS a tiež o ich grafické zobrazenie spoločne s krivkou Weibullovej funkcie OS dát. Porovnanie s ADT bolo vykonané na základe údajov zo štúdie PROSPER a porovnanie s APA podľa NMA dodanej DR [49].

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- DR uvádza pre porovnanie ENZA s APA na základe NMA [49] HR = 0,96. NIHO kvôli štatisticky nesignifikantným výsledkom HR aplikuje upravenú hodnotu vzájomného HR na 1.
- Ostatné parametre týkajúce sa MFS v modeli akceptujeme. V odpovedi na výzvu DR tvrdí, že spomedzi šiestich hodnotených individuálnych parametrických distribúcií (viď Tabuľka 14) poskytla generalizovaná gama najlepšiu štatistickú a vizuálnu zhodu, ale žiadny zo štandardných modelov (vrátane generalizovanej gama) neposkytol optimálnu zhodu. Parametrizácia generalizovanej gama vykazovala veľké odchýlky od Kaplan Meierových (KM) mediánov, preto ju (aj podľa zhodnotenia klinických expertov) nepovažuje za vhodnú pre údaje KM zo štúdie PROSPER. Z toho dôvodu použil flexibilný spline a piecewise model, ktoré sú alternatívou pri polynomiálnych krivkách. Ako vhodnejšia sa ukázala byť parametrizácia spline (s dvoma uzlami), nakoľko piecewise nadhodnocovala prínos. Toto tvrdenie súhlasí aj s hodnotením NICE, v ktorom bola akceptovaná rovnaká parametrizácia spline a preto tento výber funkcie akceptujeme.

Tabuľka 14: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli MFS

	ADT		ENZA	
	AIC	BIC	AIC	BIC
<b>Exponential</b>				
<b>Weibull</b>				
<b>Log-normal</b>				
<b>Log-logistic</b>				
<b>Gamma</b>				
<b>Gompertz</b>				

Zdroj: [57]

<sup>w</sup> Pre-progression state – Stav pred progresiou

<sup>x</sup> Post-progression state – Stav po progresii

## Vyrchание prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári nepredpokladá, že relatívny prínos ENZA časom postupne vyrchание. Model nemá v sebe možnosť zvolit' vyrchание.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme, ale je spojené s podstatnou neistotou.

## 5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty kvality života uvedené v tabuľke nižšie, v závislosti od stavu pacienta. Údaje o kvalite života pochádzajú zo štúdií PROSPER, PREVAIL a AFFIRM<sup>Y</sup>. Keďže zber bol vykonaný dotazníkom EQ-5D-5L, hodnoty boli pretransformované na EQ-5D-3L (pozn.: v NICE 3L verzia dočasne ostáva preferovaným prístupom z metodických dôvodov) [54].

Tabuľka 15: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

Zdravotný stav		Hodnota kvality života
nmCRPC		0,852
mCRPC	PD1	0,810
	PD2	0,798
	PD3	0,688
Kvalita života posledné 3 mesiace pred smrťou		0,59

Zdroj: [60]

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- V základom scenári modelu nebol použitý pokles kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku. Do modelu sme tento aspekt zapracovali pomocou publikácie Ara et al. [58] tak, aby v ňom pokles kvality života zahrnutý bol. Toto nastavenie viedlo k navýšeniu ICUR v porovnaní s APA o približne 1,9-tisíc eur / 1 QALY a v porovnaní s ADT o približne 2,1-tisíc eur / 1 QALY oproti základnému scenáru.
- Ostatné aspekty kvality života akceptujeme. Rovnaké dáta o kvalite života boli použité aj v hodnotení NICE. Napriek návrhu ERG<sup>Z</sup> prevziať hodnotu kvality života stavu po progresii ochorenia (PD1) zo štúdie PREVAIL, komisia NICE skonštatovala, že kvôli určitej úrovni neistoty v dátach o kvalite života naprieč štúdiami (PROSPER, PREVAIL, AFFIRM) bude vhodnejšie prevziať túto hodnotu kvality života zo štúdie PROSPER, nakoľko z nej pochádzajú aj ostatné hodnoty kvality života a klinickej účinnosti. Tento výber akceptujeme [54].

## 5.2.6. Náklady

### Korekcia na polovicu cyklu

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

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme.

## Dĺžka zotrvania na liečbe

DR predpokladá zotrvanie na liečbe až do PFS, pričom neaplikuje RDI<sup>AA</sup>.

<sup>Y</sup> AFFIRM – štúdia ENZA u pacientov mCRPC po predchádzajúcej liečbe docetaxelom

<sup>Z</sup> ERG – Evidence Review Group (odborná skupina hodnotiaci klinickú a nákladovú efektívnosť pre NICE)

<sup>AA</sup> RDI – Relative Dose Intensity (relatívna intenzita dávky)

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme, nakoľko ho považujeme za konzervatívnejší prístup.

### Náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa 07/2022 kategorizačného zoznamu. Náklady za liek APA DR predpokladal vo výške ■■■ eur / 1 balenie. V modeli sa aplikuje zľava pri úhrade ENZA vo výške ■■■ % v následnej liečbe.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme** z dôvodov uvádzaných v diskusii nižšie:

- Výška úhrady lieku APA stanovená DR nie je v súlade so ZKL a DR na žiadnom mieste vo FER nevysvetlil, prečo aplikoval práve túto hodnotu.
- Jednotkové náklady relevantné pre ekonomický model sme porovnali s údajmi k 11/2022 [59]. Zistili sme nižšiu aktuálnu úhradu vo viacerých prípadoch:
  - pri liečive APA, nižšia úhrada lieku vyplýva z dôvernej zľavy, ktorá predstavuje ■■■ eur, túto výšku sme aplikovali v modeli. Aktualizácia v základnom scenári navyšuje ICUR voči APA o približne ■■■ eur / 1 QALY.
  - liečivo abiraterón (ABI) je v SR kategorizované aj ako generické lieky. Najlacnejšia relevantná úhrada predstavuje 1 685,99 eur, túto výšku sme aplikovali v modeli. Aktualizácia v základnom scenári navyšuje ICUR voči ADT o približne ■■■ eur / 1 QALY.
  - pri liečive rádium-223 (<sup>223</sup>Ra) (liek Xofigo), je úhrada úradne určená a predstavuje 3 839,41 eur. Tú sme aplikovali do kalkulačky degresívnej marže. Výsledná úhrada je 4 487,12 eur a tú sme aplikovali v modeli. Aktualizácia v základnom scenári znižuje ICUR voči APA o približne ■■■ eur / 1 QALY a voči ADT navyšuje ICUR o približne ■■■ eur / 1 QALY.
- Použitá frekvencia dávkovania liekov je v súlade s klinickou praxou.
- V prípade komparátora ADT je súčasťou základného scenára v 1. línii následnej liečby uvádzané, že určitá časť pacientov prejde na ENZA. Pre liečivo ENZA je v následnej liečbe nastavená zľava ■■■ %, ktorá znevýhodňuje hodnotené liečivo. Predpokladáme, že keďže ADT ako komparátor bola v základnom nastavení vypnutá (a iba pri nej model predpokladá následnú liečbu ENZA), údaj nebol upravovaný pre SR. Prítomnosť akejkoľvek zľavy ENZA sme preto konzultovali so SFLP<sup>BB</sup>, ktorá uviedla, že zľava sa neaplikuje. V modeli sme preto zľavu v následnej línii upravili na nulovú.

### Následná liečba

DR vo FER uvádza, že následnú liečbu pre intervencie ENZA a APA prevzal z publikácie „Manažment karcinómu prostaty – vybrané aspekty z klinickej praxe na Slovensku“, (Palacka, 2021) [30]. Autor sa v nej venuje súhrnu výsledkov 3 štúdií s novými nesteroidnými antiandrogénmi (APA, ENZA, DARO), ktoré sledovali ich účinnosť v porovnaní s PLA pri liečbe mCRPC. Publikácia tiež uvádza súhrn zloženia následných liečob ochorenia po progresii do mCRPC v závislosti od predchádzajúcej liečby (v štádiách mHSPC alebo nmCRPC).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme** z dôvodov uvádzaných v diskusii nižšie:

- Po porovnaní údajov uvádzaných DR s údajmi v modeli sme zistili, že dáta nekorešpondujú s tými, ktoré uvádza publikácia a tiež sa líšia s podielmi následnej liečby používaných v hodnotení lieku Nubeqa v rovnakej indikácii. Porovnanie uvádzame v tabuľkách nižšie (viď Tabuľka 16 a Tabuľka 17).
- Podiely následnej liečby v modeli sme upravili podľa publikácie (v prípade, že bol v publikácii uvedený typ následnej liečby, ktorý sa v modeli nenachádzal, úmerne sme rozdelili podiel tejto liečby medzi ostatné, napr. podiel liečby CARB v PD2 s ADT v 1. línii liečby nmCRPC). Po aktualizácii sa navýšil ICUR voči ADT o približne ■■■ eur / 1 QALY. Voči APA mala aktualizácia za následok vyrovnanie prínosu v QALY, z toho dôvodu ICUR neuvádzame.

<sup>BB</sup> SFLP – Sekcia farmácie a liekovej politiky Ministerstva zdravotníctva SR

Tabuľka 16: Percentuálne podiely liečob v modeli podľa DR

Štádiá		Liečba	ADT	ENZA	APA				
nmCRPC		ADT							
		Aktívne sledovanie							
		Enzalutamid							
		Apalutamid							
		Darolutamid							
		Bicalutamid							
mCRPC		PD1				Enzalutamid			
						ADT			
						Aktívne sledovanie			
						Apalutamid			
						Darolutamid			
						Abirateron			
		Docetaxel							
		Radium-223							
		PD2				Enzalutamid			
						Abirateron			
						Docetaxel			
						Cabazitaxel			
						Radium-223			
						BSC <sup>CC</sup>			
		PD3				Enzalutamid			
						Abirateron			
						Docetaxel			
						Cabazitaxel			
Radium-223									
BSC									

Zdroj: [60]

Tabuľka 17: Percentuálne podiely liečob akceptované NIHO

Štádiá		Liečba	ADT	ENZA	APA				
nmCRPC		ADT	100 %	0 %	0 %				
		Enzalutamid	0 %	100 %	0 %				
		Apalutamid	0 %	0 %	100 %				
mCRPC		PD1				Enzalutamid	23 %	10 %	10 %
						ADT	5 %	3 %	3 %
						Abirateron	50 %	34 %	34 %
						Docetaxel	22 %	47 %	47 %
						Radium-223	0 %	6 %	6 %
						Enzalutamid	8%	7%	7%
		PD2				Abirateron	21%	34%	34%
						Docetaxel	55%	38%	38%
						Cabazitaxel	3%	1%	1%
						Radium-223	5%	5%	5%
						BSC	8%	15%	15%
						Docetaxel	34%	41%	41%
		PD3				Cabazitaxel	7%	4%	4%
						Radium-223	7%	5%	5%
						BSC	53%	50%	50%
						Enzalutamid	0 %	0 %	0 %
						Abirateron	0 %	0 %	0 %
						Docetaxel	34%	41%	41%
PD3				Cabazitaxel	7%	4%	4%		
				Radium-223	7%	5%	5%		
				BSC	53%	50%	50%		

Zdroj: [65]

<sup>CC</sup> BSC – Best Supportive Care – najlepšia podporná liečba

## Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na výkony použil databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme, v postupe DR sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

## Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR v modeli nepočíta s nákladmi navyše za nespotrebované balenie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Model sme upravili tak, aby boli do výpočtov ceny ENZA a APA zahrnuté aj diskontované náklady na polovicu liekového balenia pri ENZA a APA, keďže predpokladáme, že v reálnej klinickej praxi keď dôjde k ukončeniu liečby z ľubovoľného dôvodu, tak pacientovi ostane časť balenia, na ktorú už VZP vynaložilo náklady. Toto nastavenie viedlo k navýšeniu ICUR v porovnaní s APA o približne ■■■ eur / 1 QALY a v porovnaní s ADT o ■■■ eur / 1 QALY oproti základnému scenáru.

## 5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

### Kvalita FER a fungovanie modelu

**Kvalitu predloženého farmako-ekonomického rozboru aj modelu považujeme za nízku a na hrane akceptovateľnosti.** Podrobnosti uvádzame nižšie.

- Predložený farmako-ekonomický rozbor je napísaný veľmi nezrozumiteľne a chaoticky, najmä časť 6 týkajúca sa nákladovej efektívnosti. Z textu vo viacerých prípadoch nie je zrejmé, čo bolo použité ako nastavenie v základnom scenári a čo sú dodatočné scenáre a informácie. DR v rozbere tiež nedostatočne odôvodňuje výber dôležitých parametrov, niektoré zdôvodnenia absentujú úplne alebo nekorešpondujú s údajmi v modeli. Týka sa to napríklad MFS, základných údajov o populácii v modeli a úhrady liekov v následných liečbach. DR na niektorých miestach nepresne uvádza údaje prevzaté z citovaných zdrojov.
- Model obsahoval na viacerých miestach veľké množstvo skrytých stĺpcov a riadkov s dôležitými nastaveniami ako napr. počítačový vek pacientov, tento postup považujeme za zámerný. Model funguje veľmi neprehľadne, niektoré prepojenia sú napríklad skryté pod drop-down menu. Model v niektorých prípadoch pri zmene výberu z drop-down menu zásadne zmenil aj iné nesúvisiace nastavenia, čo komplikovalo prácu. Model občas pri opakovaných zmenách prestal fungovať a bolo potrebné ho opakovane otvoriť. Overovanie tohto modelu je časovo náročnejšie a vzniká dodatočná neistota, že model môže obsahovať aj nedostatky, ktoré nebolo kvôli zákonným termínom dosiahnuteľné objaviť.

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

### 5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme ekonomický model dodaný DR s výnimkou toho, že sme zapli ADT ako relevantný komparátor. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 18). ENZA je v základnom scenári nákladovo efektívny voči APA s ICUR ■■■ eur / 1 QALY (s prahovou hodnotou 36-tisíc eur / 1 QALY) a voči ADT je efektívny s ICUR ■■■ eur / 1 QALY (s prahovou hodnotou 54,1-tisíc eur / 1 QALY).

Tabuľka 18: Výsledky základného scenára

Výsledky	ENZA	APA	ADT
Roky života (nediskontované)	■	■	■
<b>QALY</b>			
nmCRPC	■	■	■
mCRPC	■	■	■
zníženie na konci života	■	■	■
<b>spolu</b>	■	■	■
<b>Náklady</b>			
náklady na lieky v nmCRPC	■	■	■
náklady na lieky v mCRPC	■	■	■
nmCRPC náklady na zdr. stav	■	■	■
mCRPC náklady na zdr. stav	■	■	■
nmCRPC následná liečba	■	■	■
mCRPC následná liečba	■	■	■
nmCRPC nežiadúce účinky	■	■	■
mCRPC nežiadúce účinky	■	■	■
mCRPC SREs <sup>DD</sup>	■	■	■
Náklady na terminálnu liečbu	■	■	■
Total nmCRPC	■	■	■
Total mCRPC	■	■	■
Náklady na terminálnu liečbu	■	■	■
<b>Total</b>	■	■	■
<b>ENZA vs.</b>		<b>APA</b>	<b>ADT</b>
Inkrementálne QALY		■	■
Inkrementálne náklady		■	■
<b>ICUR</b>		■	■
Prahová hodnota - násobok *		2-násobok	3-násobok
Prahová hodnota - v eur *		36 085,07 € / QALY	54 127,60 € / QALY

\*doplnené NIHO, je to predpokladaná prahová hodnota pre rok 2023 vychádzajúca z HDP za rok 2021 a počtu obyvateľov v roku 2020. V čase publikovania hodnotenia nebola presná hodnota pre počet obyvateľov v roku 2021 ešte k dispozícii.

Zdroj: [60]

### 5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR ukazuje, že ENZA je nákladovo efektívny voči komparátorom APA aj ADT pri požadovanej úhrade.

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

- V modeli sme aktivovali ako relevantný komparátor ADT.
- Počiatkový vek pacientov sme nastavili na 74 rokov, vyplývajúci zo štúdie PROSPER a tiež hodnotenia lieku Nubeqa v rovnakej indikácii [56].
- Upravili sme HR ENZA vs. APA v prípade OS a MFS z dôvodu štatisticky nesignifikantných výsledkov NMA na 1,00.
- Do kvality života sme zapracovali jej úbytok v závislosti od zvyšujúceho sa veku pacientov.
- Upravili sme náklady na balenie lieku APA na ■ eur, ABI na 1 685,99 eur a <sup>223</sup>Ra na 4 487,12 eur.
- Upravili sme zloženie následnej liečby v prípade ENZA aj komparátorov podľa publikácie [30].

<sup>DD</sup> SRE – *Skeletal related event* – kostné udalosti



- Do nákladov sme zahrnuli náklady na polovicu nespotrebovaného balenia pri enzalutamide aj apalutamide.
- Úhradu za ENZA v následnej liečbe sme upravili, aby bola bez zľavy, keďže v praxi sa zľava neaplikuje.

### 5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

V NIHO nastavení modelu je prínos v QALY u ENZA identický ako prínos APA. ENZA má však inkrementálne náklady vo výške ■■■ eur, a preto nie je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade. Voči monoterapii ADT dosahuje ENZA ICUR približne **94,2-tisíc eur / 1 QALY** a tiež nespĺňa podmienky nákladovej efektivity pri požadovanej úhrade vo výške ■■■ eur za balenie. Prahová hodnota pre porovnanie s ADT je 54,1-tisíc eur / 1 QALY. Podrobnosti sú uvedené v z tabuľke nižšie (viď Tabuľka 19).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť výška úhrady za jedno balenie Xtandi v indikácii nmCRPC maximálne ■■■ eur, čo znamená zľavu ■■■ % oproti aktuálnej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 871,57 eur.

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

Tabuľka 19: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	ENZA	APA	ADT
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■	■■■
<b>QALY</b>			
nmCRPC	■■■	■■■	■■■
mCRPC	■■■	■■■	■■■
zníženie na konci života	■■■	■■■	■■■
<b>Spolu</b>	■■■	■■■	■■■
<b>Náklady</b>			
náklady na lieky v nmCRPC	■■■	■■■	■■■
náklady na lieky v mCRPC	■■■	■■■	■■■
nmCRPC náklady na zdr. stav	■■■	■■■	■■■
mCRPC náklady na zdr. stav	■■■	■■■	■■■
nmCRPC následná liečba	■■■	■■■	■■■
mCRPC následná liečba	■■■	■■■	■■■
nmCRPC nežiadúce účinky	■■■	■■■	■■■
mCRPC nežiadúce účinky	■■■	■■■	■■■
mCRPC SREs	■■■	■■■	■■■
Náklady na terminálnu liečbu	■■■	■■■	■■■
Spolu nmCRPC	■■■	■■■	■■■
Spolu mCRPC	■■■	■■■	■■■
Náklady na terminálnu liečbu	■■■	■■■	■■■
<b>Spolu</b>	■■■	■■■	■■■
<b>ENZA vs.</b>		■■■	■■■
Inkrementálne QALY		0	■■■
Inkrementálne náklady		■■■	■■■
<b>ICUR</b>		<b>CMA</b>	<b>94 217,05 €</b>
Prahová hodnota - násobok			3-násobok
Prahová hodnota - v eur			54 127,60 € / QALY

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

## Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

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

Tabuľka 20: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady
Nízka až mierna	
Stredná	
Vysoká	

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za strednú. To znamená, že vnímame stredné riziko, že ani pri NIHO odporúčanej nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■■■ % z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- DR v modeli nepredpokladá postupné vypíchanie prínosu ENZA, čo považujeme za možné, ale neisté.
- Hoci akceptujeme použitie hodnôt o kvalite života zo štúdie PROSPER, rovnako ako NICE konštatujeme, že nie sú plne konzistentné so štúdiami PREVAIL a AFFIRM. Použité hodnoty sú tiež podstatne vyššie ako v štúdii ARAMIS, ktorej údaje použil darolutamid. Vzniká tak riziko nadhodnotenia prínosu ENZA.
- Kvalita predloženého modelu aj FER je nízka a na hrane akceptovateľnosti. V modeli sme pozorovali snahu skrývať dôležité nastavenia aj neočakávané správanie modelu. Overovanie tohto modelu je časovo náročnejšie a vzniká dodatočná neistota, že model môže obsahovať aj nedostatky, ktoré nebolo kvôli zákonným termínom dosiahnuteľné objaviť.

## 5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil ekonomický model s najnovšími dostupnými dátami zo 48 mesačného sledovania (medián). V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok ENZA voči komparátorom. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Liečba karcinómu prostaty v indikácii nmCRPC liečivom ENZA sa preukázala byť podobne klinicky efektívna ako komparátor APA a klinicky prínosnejšia ako komparátor ADT (+■■■ QALY).

ENZA pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. Voči APA dosahuje ENZA inkrementálne náklady vo výške ■■■ eur (pri rovnakom klinickom prínose) a voči ADT dosahuje ENZA ICUR vo výške **94,2-tisíc eur / 1 QALY**, pričom prahová hodnota je 54,1-tisíc eur / QALY.

Aby ENZA bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti aktuálnej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 871,57 eur.

Výsledok je spojený so strednou mierou neistoty, najmä z dôvodu nekonzistentnosti v použitej kvalite života a z dôvodu nízkej kvality FER a modelu, ktoré sú na hrane akceptovateľnosti. Vzhľadom na túto neistotu a s prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■■■ %, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ eur.

## 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

### 6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Xtandi v tretí rok vo výške ■ eur a čistý dopad odhadujeme ako úsporu vo výške ■ eur. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade vývoja penetrácie Xtandi.

Pri splnení nami odporúčanej minimálnej zľavy bude sumárna úhrada VZP za Xtandi v indikácii pacientov s nmCRPC v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ eur, pričom čistý dopad na VZP po zarataní nahrádzanej liečby bude v tretí rok úspora vo výške ■ eur.

### 6.2. Cieľová populácia (A0007, A0023) [60, 61]

Držiteľ registrácie (DR) požaduje úhradu pre dospelých mužov s nemetastatickým, kastračne rezistentným karcinómom prostaty (nmCRPC) v kombinácii s ADT, u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia, s časom zdvojenia prostatického špecifického antigénu (PSADT)  $\leq 10$  mesiacov.

- Údaje z Národného onkologického registra (NOR) udávajú celoslovenskú incidenciu zhubného nádoru prostaty (celá skupina C61 podľa MKCH-10) iba do roku 2012, pričom incidencia v dg. C61 na Slovensku za rok 2012 bola 1965 pacientov. Podľa odhadov NCZI bude PC v roku 2022 diagnostikovaná 2884 pacientom, incidencia má každoročne stúpajúci charakter, s odhadom 3564 prípadov PC v roku 2030. Podľa DR sa prevalencia rakoviny prostaty odhaduje na Slovensku na 11 000 prípadov.
- Odhad DR predstavuje nižšie zastúpenie nmCRPC ako 7 % z celkového počtu PC, po prepočítaní približne 6,3 %. Odhady incidence rôznych DR zistené z portálu Kategorizácia boli pre uvedenú populáciu podobné, zastúpenie nmCRPC bolo odhadnuté na 7,4 % na základe vyjadrení odborníkov z klinickej praxe [62,63]. Oficiálne údaje o zastúpení jednotlivých klinických štádií PC v slovenskej populácii nie sú dostupné, zastúpenie nmCRPC sa na základe medzinárodných dát vyše 3 miliónov pacientov odhaduje v Európe na 7 % z celkového počtu PC [64].
- Vysokorizikový nmCRPC s absolútnou hladinou PSA  $\geq 2$  ng/ml a zároveň PSADT  $\leq 10$  mesiacov podľa NICE (na základe vyjadrení klinických expertov) predstavuje 60 % prípadov nmCRPC [54]. Podľa zistení zo slovenskej klinickej praxe na piatich vybraných onkologických a urologických pracoviskách sa vysoké riziko charakterizované PSADT  $\leq 10$  mesiacov týka viac ako polovice (64 %) nmCRPC pacientov [65].
- DR odhaduje na Slovensku okolo 200 prípadov novodiagnostikovaných pacientov s nmCRPC ročne (Tabuľka 21) na základe „rozdelenia podľa údajov IQVIA“. Z celkového počtu pacientov s nmCRPC odhaduje 26 % pacientov liečených liekom Xtandi (vyše 50 nových pacientov ročne).

Tabuľka 21: Incidencia nmCRPC a odhad počtu pacientov liečených liekom Xtandi v danej indikácii

Počet pacientov	Rok									
	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	
<b>Incidencia</b>										
<b>Incidencia PC</b>	2884	2982	3077	3164	3244	3326	3407	3489	3564	
<b>Incidencia nmCRPC podľa DR</b>	183	190	196	201	206	211	217	222	227	
<b>Incidencia nmCRPC 7 % z PC<sup>†</sup></b>	202	208	215	221	227	233	238	244	249	

Počet pacientov pre liek Xtandi v indikácii nmCRPC – odhad DR										
Incidencia nmCRPC podľa DR		190	196	201	206	211				
% pacientov na Xtandi		26 %	26 %	26 %	26 %	26 %				
Počet nových pacientov		33*	51	52	54	55				
Počet pacientov na konci roku		33*	84	136	175	180				

† vypočítané na základe zastúpenia v [64]; \*V roku 2023 DR predpokladá 8 mesiacov

Zdroj: [60,61]

Odborník A očakáva veľmi málo pacientov v indikácii nmCRPC, okrem toho počet pacientov progresívne klesá v súvislosti s pokrokmi v zobrazovacích vyšetreniach. Odborník nepredpokladá, že existujú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne alebo vhodné.

### 6.3. Základný scenár predložený DR

V tomto hodnotení sa vyjadrujeme k dopadu zaradenie Xtandi len pre dospelých pacientov s nmCRPC, v kombinácii s ADT, u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia, s PSADT ≤ 10 mesiacov.

#### 6.3.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR predpokladal rovnomerný postupný prírastok nových pacientov v jednotlivých rokoch, so začiatkom od 05/2023. DR používa prepočet na mesačné cykly, do výpočtu vstupuje dávkovanie podľa SPC. Priemerný čas dĺžky liečby bol 40,4 mesiaca a jednotkové náklady podľa požadovanej úhrady ■■■ eur za balenie. Použitie priemernej hodnoty pri zotrvaní na liečbe nie je optimálne a vhodnejšie by bola kalkulácia TTD pre každý cyklus. Kalkulácia cez medián aj priemer môže zo začiatku nadhodnocovať a neskôr podceňovať reálny dopad na rozpočet, a preto vytvára dodatočnú neistotu.

DR v dodaných podkladoch odhaduje počet pacientov na základe incidencie zhubného nádoru prostaty podľa NZCI pre roky 2021 – 2030 s rozdelením údajov medzi jednotlivé podskupiny ochorenia podľa spoločnosti IQVIA (viď Tabuľka 22, príp. podkapitola 6.2). DR v modeli dopadu na rozpočet odhaduje, že liekom Xtandi bude liečených 26 % pacientov z celkového počtu pacientov v danej indikácii.

#### 6.3.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

V analýze DR použil kombináciu nahrádzanej liečby APA a ADT v podiele 20 % APA a 80 % ADT. Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 22).

Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky (zaradenie k 05/2023)\*

	2023**	2024	2025	2026	2027
Cieľová populácia celkom	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet nových pacientov užívajúcich Xtandi	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na Xtandi + ADT pri požadovanej úhrade ■■■ eur.	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Erleada + ADT (20%)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
ADT (80%)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>Rozdiel</b>	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

\* DR pôvodne predložil dopad v štruktúre nákladov na celú cieľovú populáciu, čo považujeme za neprehľadné. Identifikovali sme tiež viacero nezrovnalostí v číslach. Štruktúru sme preto upravilo do NIHO štýlu – nahrádzanú liečbu uvádzame len pre pacientov na Xtandi. Ostatné vstupy od DR sme ponechali nezmenené.

\*\*V roku 2023 DR predpokladá 8 mesiacov (hodnoty sú už tomu prispôsobené)

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

Nižšie je uvedený dopad na rozpočet podľa DR rozdelený na mesačné obdobia (viď Tabuľka 23).

Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia (zaradenie k 05/2023)

	0-12 m	13-24 m	25-36 m
Počet nových pacientov užívajúcich Xtandi	■	■	■
<b>Náklady na Xtandi + ADT pri požadovanej úhrade ■ eur.</b>	■	■	■
<b>Náklady na nahrádzanú liečbu</b>	■	■	■
Erleada + ADT (20%)	■	■	■
ADT (80%)	■	■	■
<b>Rozdiel</b>	■	■	■

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

## 6.4. Dopad na rozpočet podľa NIHO

### 6.4.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

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

- Akceptujeme odhad počtu pacientov DR podľa extrapolácie incidencie PC NCZI a tiež rozdelenia do jednotlivých podskupín spoločnosťou IQVIA
- Akceptujeme predpoklady o počte dospelých pacientov s nmCRPC, nakoľko korešpondujú s inými dostupnými informáciami [64]. Tie uvádzajú, že z celkového počtu pacientov s PC tvorí približne 7 % pacientov s diagnózou nmCRPC, pričom DR hovorí o približne 6,3 % zastúpení (viď 3.1.1).
- DR neaplikoval do výpočtu vhodnej populácie počet pacientov s vysokorizikovým nmCRPC s absolútnou hladinou PSA  $\geq 2$  ng/ml a zároveň PSADT  $\leq 10$  mesiacov, napriek tomu, že je v publikácii [65] uvádzanej vo FER, definovaný na 64 %. Na základe minulého hodnotenia v rovnakej indikácii (liek Nubeqa) akceptujeme 57 % podiel tejto populácie z celkového množstva prípadov nmCRPC [56].
- Pri odhade počtu pacientov liečených liekom Xtandi nie je jasné, z čoho DR vychádza pri uvedení 26% zastúpenia z celkového počtu pacientov; v modeli sme aplikovali penetráciu na úrovni 33,3 % (predpokladáme rovnaký podiel enzalutamidu, apalutamidu a darolutamidu v liečbe novodiagnostikovaných pacientov). V NIHO nastavení predpokladáme v prvý rok polovičný nábeh, od druhého roka plný nábeh.
- V rámci nahrádzanej liečby sme upravili úhradu lieku Erleada na ■ eur/balenie, vyplývajúcu z dôvernej zľavy.
- Nahrádzanú liečbu sme predpokladali ako 100% APA.
  - V klinickej praxi očakávame, že ADT liečba bude postupne nahrádzaná APA, DARO (po kategorizovaní) a ENZA (po kategorizovaní). ADT je preto relevantný komparátor pre hodnotenie nákladovej efektívnosti.
  - Ak by nedošlo k vstupu ENZA, v praxi by ADT nahrádzal APA alebo DARO. Vzhľadom na to, že v čase začiatku hodnotenia nebolo ešte rozhodnuté o DARO, v hodnotení DARO nezohľadňujeme. Relevantné porovnanie nákladov v dopade na rozpočet je preto ENZA voči APA.

### 6.4.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Pri nákladovo efektívnej výške úhrady ■ eur za balenie Xtandi, predpokladáme sumárnu úhradu VZP v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ eur. Čistý dopad (pri zohľadnení nahrádzania apalutamidu) odhadujeme v tretí rok ako

úsporu vo výške ■■■ eur. Mieru neistoty pri dopade na rozpočet hodnotíme ako strednú a pramení z neistého vývoja penetrácie trhu.

Za podmienok NIHO odporúčanej minimálnej zľavy (■■■■■ z dôvodu neistoty) odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Xtandi v treťi rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur, pričom čistý dopad na VZP po zarátaní nahrádzanej liečby bude v treťi rok úspora vo výške ■■■ eur. Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO sú uvedené nižšie (viď Tabuľka 24, Tabuľka 25).

Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky (zaradenie k 05/2023)

	2023	2024	2025	2026	2027
Cieľová populácia celkom	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet nových pacientov užívajúcich Xtandi	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
1: Náklady na Xtandi - oficiálne úhrada (2 872 eur)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
2: Náklady na Xtandi - požadovaná úhrada (■■■ eur)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
3: Náklady na Xtandi - nákladovo efektívna NIHO úhrada (■■■ eur)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
4: Náklady na Xtandi - odporúčaná NIHO úhrada (■■■ eur)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
5: Náklady na ADT v rámci Xtandi užívania	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
6: Náklady na nahrádzanú liečbu (Erleada + ADT)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Čistý dopad pri oficiálnej úhrade (1+5-6)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade (2+5-6)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>Čistý dopad pri nákladovo efektívnej NIHO úhrade (3+5-6)</b>	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>Čistý dopad pri odporúčanej NIHO úhrade (4+5-6)</b>	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu na rozpočet dodaného DR

Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia (zaradenie k 05/2023)

	0-12 m	13-24 m	25-36 m
Počet nových pacientov užívajúcich Xtandi	■■■	■■■	■■■
1: Náklady na Xtandi - oficiálne úhrada (2 872 eur)	■■■	■■■	■■■
2: Náklady na Xtandi - požadovaná úhrada (■■■ eur)	■■■	■■■	■■■
3: Náklady na Xtandi - nákladovo efektívna NIHO úhrada (■■■ eur)	■■■	■■■	■■■
4: Náklady na Xtandi - odporúčaná NIHO úhrada (■■■ eur)	■■■	■■■	■■■
5: Náklady na ADT v rámci Xtandi užívania	■■■	■■■	■■■
6: Náklady na nahrádzanú liečbu (Erleada + ADT)	■■■	■■■	■■■
Čistý dopad pri oficiálnej úhrade (1+5-6)	■■■	■■■	■■■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade (2+5-6)	■■■	■■■	■■■
<b>Čistý dopad pri nákladovo efektívnej NIHO úhrade (3+5-6)</b>	■■■	■■■	■■■
<b>Čistý dopad pri odporúčanej NIHO úhrade (4+5-6)</b>	■■■	■■■	■■■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu na rozpočet dodaného DR

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

<b>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</b>	
<b>Element ID</b>	<b>Výskumná otázka</b>
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
<b>Etická analýza</b>	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a 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?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
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?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
<b>Právne aspekty</b>	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

### 7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta nepreukázali štatisticky signifikantný prínos ENZA v porovnaní s APA ani v ukazovateli OS a ani MFS. V prípade porovnania s ADT sa ENZA ukázala byť numericky aj štatisticky účinnejšia. Potenciálny benefit ENZA môže mať dopad na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného a rovnako aj na jeho spoločenský okruh.

Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie ENZA. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

### 7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborník A sa vyjadril, že by mal byť na Slovensku plne hrađený aspoň jeden z liečiv ENZA/APA/DARO na liečbu nmCRPC. V SR bol medzičasom v rovnakej indikácii kategorizovaný liek Nubeqa (DARO) [56].

### 7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie ENZA ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

V hodnotení NICE zástupca patientskej organizácie vyvrátil prítomnosť akýchkoľvek problémov týkajúcich sa rovnosti.

## 7.2. Organizačné aspekty

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

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

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

Odborník A skonštatoval, že liek by mal predpisovať onkológ, príp. urológ a úhrada liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Liečbu by malo byť možné predpísať pre populáciu dospelých mužov s nmCRPC v kombinácii s ADT, u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia, s PSADT  $\leq$  10 mesiacov. Liečba je hrađená do času, kedy dôjde k rádiografickej progresii ochorenia alebo do rozvoja neprijateľnej toxicity.

## 7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Pacientská organizácia *Prostate Cancer UK* v hodnotení NICE opisuje benefity hodnotenej liečby nasledovne: „Štúdia PROSPER zistila, že táto liečba oneskoruje progresiu rakoviny prostaty v priemere o 22 mesiacov. To je 22 mesiacov bez progresie do bodu, keď muž bude trpieť príznakmi pokročilého karcinómu prostaty. Výskum zistil, že prežitie bez metastáz je silnou náhradou celkového prežívania pri rakovine prostaty [66]. Táto liečba dáva pacientom možnosť aktívne liečiť svoj zdravotný stav, namiesto toho, aby len čakali na progresiu ochorenia. Môže oddialiť čas, počas ktorého môže pacient žiť bez symptómov a vedľajších účinkov spojených s pokročilou rakovinou prostaty. Pre mužov s chronickými komorbiditami má táto liečba potenciál oddialiť progresiu rakoviny prostaty až do bodu, že pacient dosiahne podobné prežívanie ako zvyšok populácie v danom veku.“

### 7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

APA je jedinou v súčasnosti uhrádzanou liečbou u pacientov nmCRPC, v 10/22 NIHO publikovalo hodnotenie lieku Nubeqa (DARO). Kategorizácia ENZA by umožnila rozšíriť výber lekárom, ktorí by sa mohli rozhodnúť pre dve možné alternatívy liečby, namiesto jednej, ktorá je aktuálne dostupná.

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

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

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

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



### **7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)**

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

## **7.4. Právne aspekty**

### **7.4.1. Informácie pacientom (I0002)**

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

### **7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)**

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

### **Autori**

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1-4; 7): MUDr. Matej Palenčár  
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5-6): Daniel Kozák, M.Sc.  
Autor (celý dokument): Mgr. Viktor Varga, PhD  
Autor 2 (kapitoly 1 až 4): Mgr. Nina Kráľovič

### **Podpora**

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

### **Korešpondencia**

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

### **Toto hodnotenie má byť citované nasledovne**

Varga V, Kralovic N, Kozak D, Palencar M: Liečivo enzalutamid (Xtandi) na liečbu nemetastatického kastrocačne rezistentného karcinómu prostaty (nmCRPC). Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 16B; 2023; Bratislava: NIHO.

### **Konflikt záujmov**

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

### **Vyhlásenie**

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA ([www.eunetha.eu](http://www.eunetha.eu)). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

**Zadanie** hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z.z.

## 8. Zdroje

---

- [1] ESMO patientska príručka: Čo je rakovina prostaty? European Society for Medical Oncology, 2018. Dostupné 5.9.2022 z: <https://www.esmo.org/content/download/528278/10465676/1/SK-Rakovina-Prostaty-Prirucka-pre-Pacientov.pdf>
- [2] Taplin M-E, Smith J A: Clinical presentation and diagnosis of prostate cancer. UpToDate, 2022. Dostupné 5.9.2022 z: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-prostate-cancer>
- [3] Dawson N A, Leger P: Overview of treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC). UpToDate, 2022. Dostupné 5.9.2022 z: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-castration-resistant-prostate-cancer-crpc>
- [4] Sartor A O: Risk factors of prostate cancer. UpToDate, 2022. Dostupné 6.9.2022 z: <https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-prostate-cancer>
- [5] Gandaglia G et al., Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer. Eur Urol Oncol. 2021 Dec;4(6):877-892. doi: 10.1016/j.euo.2021.09.006. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34716119.
- [6] Mottet N. et al., EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2021 Feb;79(2):243-262. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.042. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33172724.
- [7] Office for National Statistics, Cancer survival by stage at diagnosis for England, 2019. Dostupné 6.9.2022 z: <https://www.ons.gov.uk/file?uri=/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/datasets/cancersurvivalratescancersurvivalinenglandadultsdiagnosed/20132017/adultcancersurvivaltables.xlsx>
- [8] Gandaglia G et al., Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis. Prostate. 2014 Feb;74(2):210-6. doi: 10.1002/pros.22742. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24132735.
- [9] Hamdy FC et al., ProtecT Study Group. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016 Oct 13;375(15):1415-1424. doi: 10.1056/NEJMoa1606220. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27626136.
- [10] Kirby M et al., Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int J Clin Pract. 2011 Nov;65(11):1180-92. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x. PMID: 21995694.
- [11] Halabi S et al., Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2016 May 10;34(14):1652-9. doi: 10.1200/JCO.2015.65.7270. Epub 2016 Mar 7. PMID: 26951312; PMCID: PMC4872320.
- [12] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Xtandi a jeho prílohy na účely kategorizácie predložené DR. Dostupné 23.8.2022 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26250> Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny
- [13] Cancer research UK. Symptoms of metastatic prostate cancer. 2022. Dostupné 8.9.2022 z: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/prostate-cancer/metastatic-cancer/symptoms#>
- [14] NCZI, Národný onkologický register Slovenskej republiky: Vývoj úmrtnosti podľa diagnóz; 2022. Dostupné 5.9.2022 z: <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/mortalita/vyvoj/diagnozy>
- [15] Nguyen PL et al., Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. Eur Urol. 2015 May;67(5):825-36. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.010. Epub 2014 Aug 2. PMID: 25097095.
- [16] Fridriksson JÖ et al., Long-term adverse effects after curative radiotherapy and radical prostatectomy: population-based nationwide register study. Scand J Urol. 2016 Oct;50(5):338-45. doi: 10.1080/21681805.2016.1194460. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27333148; PMCID: PMC5020330.
- [17] Parker C et al., ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Sep;31(9):1119-1134. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.011. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32593798.
- [18] American Cancer Society. Dostupné 8.9.2022 z: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>

- [19] NICE. Prostate cancer: diagnosis and management. NICE guideline, 2019. Dostupné 8.9.2022 z: [www.nice.org.uk/guidance/ng131](http://www.nice.org.uk/guidance/ng131)
- [20] Onkoinfo.sk. Informačný portal onkologických pacientov. Karcinóm prostaty-štádia. Dostupné 8.9.2022 z: [https://onkoinfo.sk/karcinom\\_prostaty\\_stadia.html](https://onkoinfo.sk/karcinom_prostaty_stadia.html)
- [21] EMA. Xtandi: Product information. Dostupné 23.8.2022 z: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xtandi-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_sk.pdf)
- [22] ŠÚKL. SPC lieku Eligard 45 mg. Dostupné 25.8.2022 z: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page\\_id=637&dok\\_id=740609&dok\\_sec=6ab3a25ea26fd9d4a5ba6d806701a5cb](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=740609&dok_sec=6ab3a25ea26fd9d4a5ba6d806701a5cb)
- [23] ŠÚKL. SPC lieku Eligard 22,5 mg. Dostupné 25.8.2022 z: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page\\_id=637&dok\\_id=740604&dok\\_sec=99b4ead5b66bafb2d81abaecd6e9bac1](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=740604&dok_sec=99b4ead5b66bafb2d81abaecd6e9bac1)
- [24] ŠÚKL. SPC lieku Eligard 7,5 mg. Dostupné 25.8.2022 z: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page\\_id=637&dok\\_id=740601&dok\\_sec=27472771f5b2854bfafb48ef6678ee44](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=740601&dok_sec=27472771f5b2854bfafb48ef6678ee44)
- [25] ŠÚKL. SPC lieku Reseligo 10,8 mg. Dostupné 25.8.2022 z: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page\\_id=637&dok\\_id=640348&dok\\_sec=0a669652b48f0ae51ed8ae646a065712](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=640348&dok_sec=0a669652b48f0ae51ed8ae646a065712)
- [26] ŠÚKL. SPC lieku Reseligo 3,6 mg. Dostupné 25.8.2022 z: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page\\_id=637&dok\\_id=655285&dok\\_sec=455660c980f4e64794a0b133cfd9bf2e](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=655285&dok_sec=455660c980f4e64794a0b133cfd9bf2e)
- [27] ŠÚKL. SPC lieku Diphereline S.R. 3,75 mg. Dostupné 25.8.2022 z: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page\\_id=637&dok\\_id=576633&dok\\_sec=4859c59b0073124a26cccd5e06c22601](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=576633&dok_sec=4859c59b0073124a26cccd5e06c22601)
- [28] ŠÚKL. SPC lieku Diphereline S.R. 11,25 mg. [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page\\_id=637&dok\\_id=619790&dok\\_sec=eeb47b3e0e54c6572672594fa82411f1](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=619790&dok_sec=eeb47b3e0e54c6572672594fa82411f1)
- [29] EMA. Firmagon: Product information. Dostupné 24.8.2022 z: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/firmagon-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/firmagon-epar-product-information_sk.pdf)
- [30] Palacka, 2021. Manažment karcinómu prostaty – vybrané aspekty z klinickej praxe na Slovensku. Dostupné 24.8.2022 z: [www.onkol.sk/dokumenty/Manazment\\_karcinomu\\_prostaty\\_v\\_SR\\_2020.pdf](http://www.onkol.sk/dokumenty/Manazment_karcinomu_prostaty_v_SR_2020.pdf)
- [31] Palacka, 2020. Zdravotné a nákladové dôsledky manažmentu liečby metastatického karcinómu prostaty. Dostupné 24.8.2022 z: <https://onkol.sk/dokumenty/zaverecna%20sprava.pdf>
- [32] NCZI; Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy a pohlavia poistenca za rok 2021. Dostupné 26.8.2022 z: [https://data.nczisk.sk/statisticke\\_vystupy/top\\_100\\_liekov/Ucet\\_poistenca/ucet\\_poistenca\\_lieky\\_2021\\_ATC.xlsx](https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/top_100_liekov/Ucet_poistenca/ucet_poistenca_lieky_2021_ATC.xlsx)
- [33] EMA. Erleada: Product information. Dostupné 24.8.2022 z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_sk.pdf)
- [34] EMA. Nubeqa: Product information. Dostupné 24.8.2022 z: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_sk.pdf)
- [35] ŠÚKL. SPC lieku Bicalutamid-Teva 150 mg. Dostupné 25.8.2022 z: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page\\_id=637&dok\\_id=557589&dok\\_sec=6285c341a703eb39be4fb5c57689ab74](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=557589&dok_sec=6285c341a703eb39be4fb5c57689ab74)
- [36] Dawson NA; Patient education: Treatment for advanced prostate cancer (Beyond the Basics). 2022. UpToDate. Dostupné 26.8.2022 z: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-for-advanced-prostate-cancer-beyond-the-basics>
- [37] EMA. Xtandi: Authorisation details. Assessment history. Dostupné 25.8.2022 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi>
- [38] NICE. Technology appraisal guidance TA580: Enzalutamide for hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer. 2019. Dostupné 26.8.2022 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta580/resources/enzalutamide-for-hormonerelapsed-nonmetastatic-prostate-cancer-pdf-82607196552901>
- [39] Státní ústav pro kontrolu léčiv, Správní řízení, spisová značka: SUKLS134712/2022. Dostupné 25.8.2022 z: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/>

- [40] Státní ústav pro kontrolu léčiv, Správní řízení, spisová značka: SUKLS256052/2019. Dostupné 25.8.2022 z: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/>
- [41] Ministerstvo zdravotníctva SR - Zoznam kategorizovaných liekov 1.8.2022 – 31.8.2022. Časť A: Zoznam liekov. Časť B: Indikačné obmedzenia. Dostupné 25.8.2022 z: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202208>
- [42] Pfizer, 2018. Protocol, study PF-04998299. Dostupné 24.8.2022 z: [https://www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/24/NCT02003924/Prot\\_002.pdf](https://www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/24/NCT02003924/Prot_002.pdf)
- [43] EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide, 2019. Dostupné 24.8.2022 z: <https://euroqol.org/publications/user-guides>
- [44] ClinicalTrials.gov. NCT02003924. Dostupné 30.8.2022 z: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02003924?term=NCT02003924&draw=2&rank=1>
- [45] Hussain M et al., Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jun 28;378(26):2465-2474. doi: 10.1056/NEJMoa1800536. PMID: 29949494; PMCID: PMC8288034.
- [46] Sternberg CN et al., PROSPER Investigators. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;382(23):2197-2206. doi: 10.1056/NEJMoa2003892. Epub 2020 May 29. PMID: 32469184.
- [47] De Giorgi U et al., Consistent survival benefit of enzalutamide plus androgen deprivation therapy in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: PROSPER subgroup analysis by age and region. *Eur J Cancer.* 2021 Dec;159:237-246. doi: 10.1016/j.ejca.2021.10.015. Epub 2021 Nov 14. PMID: 34784577.
- [48] Maggi M et al., A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials With Novel Hormonal Therapies for Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Update From Mature Overall Survival Data. *Front Oncol.* 2021 Jun 8;11:700258. doi: 10.3389/fonc.2021.700258. PMID: 34169003; PMCID: PMC8217817.
- [49] NMA analýza predložená DR. IQVIA: Network Meta-Analysis of Enzalutamide vs Current Standard of Care and Emerging Therapies for the Treatment of Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (nmCRPC). 2020. Predložené prostredníctvom neverejnej zóny
- [50] ClinicalTrials.gov. Vyhľadavanie v Other terms: NCT01946204; NCT02200614; NCT01664923. Dostupné 30.8.2022 z: <https://www.clinicaltrials.gov/>
- [51] Roviello G et al., Role of novel hormonal therapies in the management of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. *Clin Transl Oncol.* 2020 Jul;22(7):1033-1039. doi: 10.1007/s12094-019-02228-2. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31617061.
- [52] Smith MR et al., Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021 Jan;79(1):150-158. doi: 10.1016/j.eururo.2020.08.011. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32907777.
- [53] Tombal B et al., Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Apr;20(4):556-569. doi: 10.1016/S1473-0245(18)30898-2. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30770294.
- [54] NICE. Enzalutamide for treating nonmetastatic hormone-relapsed prostate cancer [ID1359] – Committee Papers. Dostupné 16.9.2022 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta580/evidence>
- [55] 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 Mar;17(2):157-73. doi: 10.1016/j.jval.2014.01.004. Erratum in: *Value Health.* 2016 Jan;19(1):121. PMID: 24636374.
- [56] Bačik A. et al. Liečivo darolutamid (Nubeqa) na liečbu kastročne rezistentného nemetastatického karcinómu prostaty (nmCRPC); Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu č. 06; 2022, Bratislava: NIHO.
- [57] DR; Odpoveď na výzvu na opravu zo dňa 8.1.2023; Neverejná časť; ID: 26250. <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26250>
- [58] Ara R. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health.* 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.
- [59] MZ SR; MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.11.2022 – 31.11.2022; Časť I: Abecedný zoznam liekov; použité v 011/2022; <https://health.gov.sk/Clanok?lieky202211>.

- 
- [60] DR; Farmako-ekonomický model lieku Xtandi na účely kategorizácie predložené DR. Dostupné 30.11.2022 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26250> Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [61] NCZI, Národný onkologický register Slovenskej republiky: Odhad incidencie zhubných nádorov (podľa NCZI); 2022. Dostupné 5.9.2022 z: <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad>
- [62] Farmako-ekonomický rozbor lieku Erleada a jeho prílohy na účely kategorizácie. Dostupné 13.9.2022 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/22757>
- [63] Farmako-ekonomický rozbor lieku Nubeqa a jeho prílohy na účely kategorizácie. Dostupné 13.9.2022 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/23979>
- [64] Liede A, et al. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Journal of Clinical Oncology* 2013 31:15\_suppl, e16052-e1605. doi: 10.1200/jco.2013.31.15\_suppl.e16052 Published online May 20, 2013
- [65] Palacka, 2021. Manažment karcinómu prostaty – vybrané aspekty z klinickej praxe na Slovensku. Dostupné 24.8.2022 z: [www.onkol.sk/dokumenty/Manazment\\_karcinomu\\_prostaty\\_v\\_SR\\_2020.pdf](http://www.onkol.sk/dokumenty/Manazment_karcinomu_prostaty_v_SR_2020.pdf)
- [66] Xie W. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. 35 (27) doi: 10.1200/JCO.2017.73.9987

## 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 *Prostate Cancer UK* uvádzané v hodnotení od NICE [54, str. 297].

### 9.2. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

#### Vstup odborníka A

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

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

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

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

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

<b>Vaše meno</b>	[REDACTED]
<b>Názov organizácie</b>	[REDACTED]
<b>Pracovná pozícia</b>	
<b>Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uveďte):

<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<p><b>B0002</b></p> <p>1. <b>Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</b></p> <p>2. <b>Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</b></p> <p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?</p> <p><b>a) mHSPC</b> <b>b) nmCRPC</b> <b>c) mCRPC</b></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><b>A0023</b></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><b>a) mHSPC</b> <b>b) nmCRPC</b> <b>c) mCRPC</b></p>	<p>1. a) neviem b) veľmi malo 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><b>A0001</b></p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Karcinom slinnej zlazy, karcinom prsnika</p>
<p><b>A0025, A0024, B0001</b></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><b>a) mHSPC</b> <b>b) nmCRPC</b> <b>c) mCRPC</b></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>



<b>B0004</b> Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátorov a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	1. a) onkolog/onkourolog b) onkolog/onkourolog c) onkolog/onkourolog
<b>Etické a organizačné aspekty</b>	
<b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?  <b>a) mHSPC</b> <b>b) nmCRPC</b> <b>c) mCRPC</b>	a) vysokorizikovy podľa studie Latitude, k dispozícii Abiraterone, vsetci pacienti Apalutamid  b) b) standardne ziadny len ako vynimka  c) c) standardne ziadny len ako vynimka
<b>F0007</b> Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	
<b>G0009</b> Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?  <b>a) mHSPC</b> <b>b) nmCRPC</b> <b>c) mCRPC</b>	a) onkolog/urolog b) onkolog/urolog c) onkolog/urolog
<b>Ďalšie problémy</b>	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	
<b>Hlavná správa</b>	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:  <b>a) mHSPC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacient v SR by mal mať k dispozícii jeden k z liekov abiraterone, enzalutamid alebo apalutamid v tejto indikácii</li> </ul> <b>d) nmCRPC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ide o malú dg, kde počet pacientov progresívne klesá v súvislosti s pokrokom v zobrazovacích vyšetreniach, mal by byť plne hrazený jeden z liekov enzalutamid, apalutamid alebo darolutamid</li> </ul> <b>e) mCRPC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacient v SR by mal mať k dispozícii jeden k z liekov abiraterone, enzalutamid, darolutamid alebo apalutamid v tejto indikácii</li> </ul>	

### 9.3. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva enzalutamid v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 26 a Tabuľka 27). Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Tabuľka 26: Výzva na opravu

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 6.12.2022	Dátum odpovede: 5.1.2023	
DR bol vyzvaný Ministerstvom zdravotníctva na doplnenie AIC/BIC číselných aj graficky znázornených dát (parametrizácií) ukazovateľa MFS a tiež zlúčeného grafu MFS v grafe s OS parametrizáciami.	DR dodal číselné AIC/BIC dáta ukazovateľa MFS, avšak nie pre všetky typy parametrizácií. Relevantné parametrizácie spline a piecewise odpoveď na výzvu neobsahovala. Rovnako DR nedodal ani požadované grafické znázornenie týchto parametrizácií.	<b>Odpoveď neakceptujeme.</b> Nedodanie požadovaných informácií je ďalším prvkom neistoty v modeli.

Tabuľka 27: Komunikácia formou e-mailu

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dňa 24.11.2022 bol DR požiadaný o objasnenie na akom základe je vo FE modeli predpokladaná zľava pre liek Xtandi v následnej liečbe.	DR odpovedal dňa 28.11.2022 s tvrdením, že v modeli nie je pre následné línie kalkulovaná žiadna zľava a že v následnej liečbe sa ani v ramene ENZA a APA s liečbou s ENZA v následných líniách nepočíta.	<b>Odpoveď neakceptujeme.</b> Zľava v modeli po zapnutí komparátora ADT prítomná bola a tiež bola relevantná pre hodnotenie, nakoľko sa ENZA nachádzal v následnej línii po zapnutí komparátora ADT (v základnom scenári DR) a tiež v následných líniách všetkých troch intervencií (v scenári podľa NIHO).
Dňa 8.12.2022 bol DR požiadaný o dodanie modelu dopadu na rozpočet, nakoľko model napomáha ku správne vyhodnoteniu navrhovaného dopadu na rozpočet a býva štandardnou súčasťou žiadosti o kategorizáciu lieku.	DR dňa 13.12.2022 model vo forme Excel súboru dodal.	<b>Odpoveď akceptujeme.</b>

## 9.4. ISPOR

Hodnotenie NMA od IQVIA predloženej DR [49] (vid' Tabuľka 28).

Tabuľka 28: Hodnotenie ISPOR

Study reference	IQVIA (Xtandi)
<b>RELEVANCE</b>	
Is the population relevant?	yes
Are any relevant interventions missing?	no
Are any relevant outcomes missing?	yes
Is the context (settings and circumstances) applicable? <i>Real world adherence and compliance</i>	yes
<b>CREDIBILITY</b>	
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?	no
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?	not applicable
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?	yes
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?	not applicable
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	not applicable
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?	no
Interpretation of findings	

20. Are the conclusions fair and balanced?	yes
Conflict of interests	
21. Were there any potential conflicts of interest?	yes
22. If yes, were steps taken to address these? <i>Full disclosure of activities, conflicts noted, study's limitations...</i>	no

\*len pre intervenciu - placebo