

Liečivo darolutamid (Nubeqa) na liečbu metastatického, hormonálne citlivého karcinómu prostaty v kombinácii s ADT a docetaxelom u dospelých mužov

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

28602

ATC skupina:

L02BB06

ŠÚKL kód:

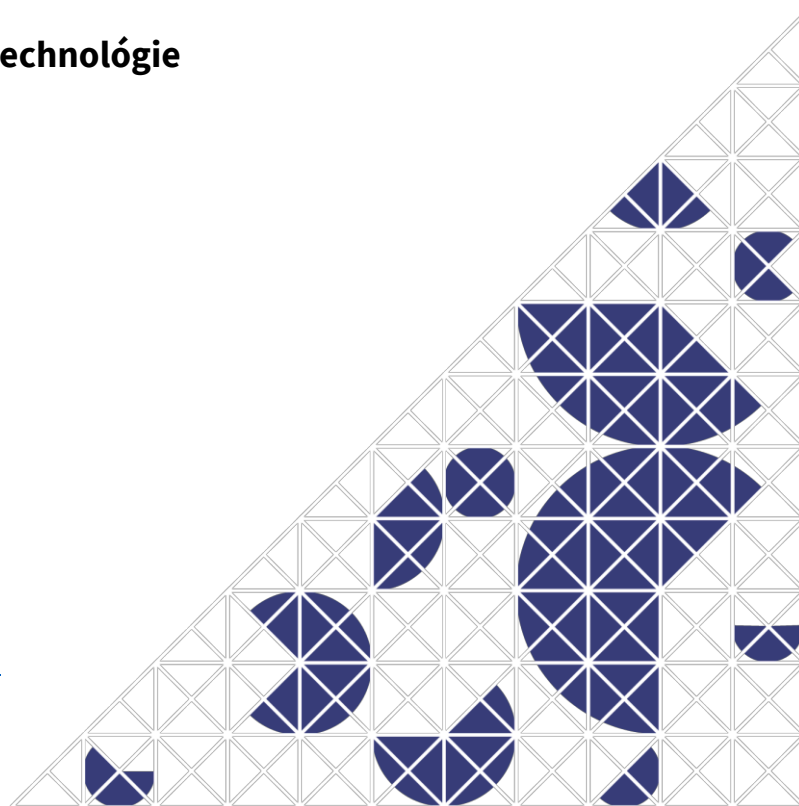
4306D

Publikované dňa:

10.11.2023

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: 44 /2023

Obsah

Záver odborného hodnotenia	9
Časový prehľad priebehu hodnotenia	12
1. Predmet hodnotenia	13
1.1. Výskumné otázky	13
1.2. Inklúzne kritéria	13
2. Metóda	15
2.1. Výskumné podotázky.....	15
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia.....	15
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	16
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	16
3. Úvod	18
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	18
3.2. Opis a vlastnosti technológie	22
4. Hodnotenie klinického prínosu	26
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	26
4.2. Klinická účinnosť.....	27
4.3. Bezpečnosť.....	31
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	33
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	39
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	39
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	40
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	58
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	62
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	62
6.2. Základný scenár predložený DR	62
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	65
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	69
7.1. Etická analýza	69
7.2. Organizačné aspekty	70
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	70
7.4. Právne aspekty.....	71
8. Zdroje.....	74
9. Apendix	77
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov.....	77
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov.....	77
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	79
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	79

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	79
9.6. Ďalšie klinicky relevantné dáta	83

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – kritériá pre zaradenie do hodnotenia	13
Tabuľka 2: Percentuálne zastúpenie ADT v liečbe mHSPC	20
Tabuľka 3: Percentuálne zastúpenie liečebných režimov pri mHSPC	21
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	28
Tabuľka 5: Výsledky klinickej štúdie ARASENS v ukazovateli mortalita	29
Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie ARASENS v ukazovateli morbidita	30
Tabuľka 7: Výsledky klinickej štúdie ARASENS v ukazovateli kvalita života	30
Tabuľka 8: Výsledky NMA Menges a NMA DR v ukazovateli mortalita	31
Tabuľka 9: Výsledky NMA Menges a NMA DR v ukazovateli morbidita	31
Tabuľka 10: Porovnanie neupravených vs. upravených HR o cross-over vo vybraných štúdiách	35
Tabuľka 11: Porovnanie použitých HR v základnom scenári DR vs. HR podľa NIHO	42
Tabuľka 12: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS	44
Tabuľka 13: Porovnanie parametrizácií OS v ramene DOCT s externými štúdiami (STAMPEDE a CHARTED)*	44
Tabuľka 14: Porovnanie parametrizácií OS v ramene DART*	44
Tabuľka 15: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS.....	48
Tabuľka 16: Prehľad kvality života podľa stavu z hodnotenia NICE TA712.....	51
Tabuľka 17: Vážené priemerné hodnoty kvality života v stave mCRPC podľa % času stráveného v línii	51
Tabuľka 18: Hodnoty kvality života v stavoch mHSPC a CRPC na jednotlivých liečbach aplikované vo FEM	51
Tabuľka 19: Priemerná doba následnej liečby (počet cyklov)	52
Tabuľka 20: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli ToT v ramene DART	53
Tabuľka 21: Náklady na lieky – porovnanie základného scenára DR s úpravami NIHO	54
Tabuľka 22: Priemerná doba liečby v nasledujúcich líniiach stavu mCRPC po progresii.....	55
Tabuľka 23: Lump-sum náklady na liečbu a jej podanie v stave mCRPC.....	55
Tabuľka 24: Zastúpenie liečob v následnej liečbe po režime DART	55
Tabuľka 25: Zastúpenie liečob v následnej liečbe po režime DOCT.....	56
Tabuľka 26: Zastúpenie liečob v následnej liečbe po režime ABIT	56
Tabuľka 27: Zastúpenie liečob v následnej liečbe po režime APAT	56
Tabuľka 28: Zastúpenie liečob v následnej liečbe po režime ENZAT	56
Tabuľka 29: Výsledky základného scenára predloženého DR	59
Tabuľka 30: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	60
Tabuľka 31: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	61
Tabuľka 32: Incidencia v roku 2023 podľa DR na základe prieskumu PharmIn.....	63
Tabuľka 33: Zastúpenie liečob bez kategorizácie DART v indikácii mHSPC	63
Tabuľka 34: Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa DR	63
Tabuľka 35: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	64
Tabuľka 36: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	64
Tabuľka 37: Cieľová populácia podľa NIHO – noví pacienti v IV. štádiu HSPC.....	66
Tabuľka 38: Výpočet prevalentných pacientov s PC v IV. KŠ v roku 2024 na liečbe DART	67
Tabuľka 39: Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa NIHO (plávajúce roky)	67
Tabuľka 40: Zastúpenie liečob v prípade bez kategorizácie DART v indikácii mHSPC podľa NIHO	67
Tabuľka 41: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky	67
Tabuľka 42: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	68

Obrázky

Obrázok 1: NMA DR – vytvorená sieť so zahrnutými štúdiami	29
Obrázok 2: Štruktúra modelu	41
Obrázok 3: Prehľad parametrizácií v ramene DART v ukazovateli OS (neupravené o všeobecnú mortalitu)	45

<i>Obrázok 4: Prehľad parametrizácií v ramene DOCT v ukazovateli OS (neupravené o všeobecnú mortalitu)</i>	45
<i>Obrázok 5: Projektované OS DART a komparátorov pri parametrizácii log-logisticou funkciou (neupravené o všeobecnú mortalitu)</i>	46
<i>Obrázok 6: Projektované OS DART a komparátorov pri parametrizácii generalizovanou gamma funkciou (neupravené o všeobecnú mortalitu)</i>	46
<i>Obrázok 7: Projektované OS DART a komparátorov pri parametrizácii gamma funkciou (neupravené o všeobecnú mortalitu).....</i>	47
<i>Obrázok 8: Prehľad parametrizácií v ramene DART v ukazovateli PFS (nelimitované OS).....</i>	49
<i>Obrázok 9: Prehľad parametrizácií v ramene DOCT v ukazovateli PFS (nelimitované OS)</i>	49
<i>Obrázok 10: Porovnanie prístupov projektovania dlhodobého prínosu DART v PFS (funkcia log-normal, nelimitované OS)</i>	50
<i>Obrázok 11: Prehľad parametrizácií v ramene DART v ukazovateli TOT (nelimitované PFS)</i>	53
<i>Obrázok 12: NMA DR PFS RE.....</i>	83
<i>Obrázok 13: NMA DR OS FE.....</i>	83
<i>Obrázok 14: NMA DR PFS FE</i>	84
<i>Obrázok 15: NMA DR OS RE</i>	84
<i>Obrázok 16: NMA Menges OS RE</i>	84

Použité skratky

ABI	abiraterón
ABIT	abiraterón + ADT
ADT	androgén-deprivačná terapia
AIC	Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
AJCC	American Joint Committee Cancer - Americký spoločný výbor pre rakovinu
APA	apalutamid
APAT	apalutamid + ADT
AR	androgénny receptor
ARPI	androgen receptor pathway inhibitors - inhibítory dráhy androgénneho receptora
ATM	Ataxia-telangiectasia mutated - mutácia génu Ataxia telangiectázia
BIC	Bayesian information criterion - Bayesiánske informačné kritérium
BPI-SF	The Brief Pain Inventory - Short Form - Stručný inventár bolesti - krátka forma (dotazník)
BRCA	BReast CAncer gene - gén zodpovedný za ochranu bunky pred rozvojom rakoviny
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CHEK 2	Checkpoint kinase 2 - Kináza kontrolného bodu 2
ChT	chemoterapia
CI	confidence intervals - intervaly spoľahlivosti
CNS	centrálna nervová sústava
CrI	credible intervals – intervaly hodnovernosti
CROD	composite time to CRPC or death - zložený výsledný čas do CRPC alebo smrti
CRPC	castration resistant prostate cancer - rakovina prostaty rezistentná na kastráciu
CT	computed tomography - počítačová tomografia
CTIBL	Cancer Treatment-Induced Bone Loss - liečba na prevenciu straty denzity kostí vyvolaná liečbou rakoviny
CUA	Cost utility analysis - analýza nákladovej užitočnosti
CYP17	Cytochrome P450 17A1 - enzým cytochróm P-450c17 α
DAR	darolutamid
DART	darolutamid + docetaxel + ADT
DDFS	distant disease-free survival - prežívanie bez vzdialeného ochorenia
DIC	deviance information criterion - informačné kritérium pre odchýlku
DNA	deoxyribonucleic acid - deoxyribonukleová kyselina
DOC	docetaxel
DOCT	docetaxel + ADT
DR	držiteľ registrácie
DRV	digitálne rektálne vyšetrenie
DSU	Decision Support Unit – Útvar na podporu rozhodovania
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
ENZA	enzalutamid
ENZAT	enzalutamid + ADT
EORTC-QLQ-C30	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 - Európska sieť HTA agentúr
FE	fixed effects model - model fixných efektov
FER	farmako-ekonomický rozbor
FFS	failure-free survival - prežitie bez zlyhania
GnRH	analógy hormónu uvoľňujúceho gonadropín

HAS	La Haute Autorité de santé - Vysoký úrad pre zdravie (francúzska HTA agentúra)
HNPC	hormone-naive prostate cancer - hormonálne naivnú rakovinu prostaty
HSE	Health Survey England – Prieskum zdravia v Anglicku
HR	hazard ratio - pomer rizík
HRQoL	Health-related quality of life - Kvalita života súvisiaca so zdravím
HSPC	hormone-sensitive prostate cancer - hormonálne senzitivná rakovina prostaty
HTA	Health Technology Assessment - Hodnotenie zdravotníckej technológie
i.v.	intravenózna forma
IA	interim analysis - predbežná analýza
ICUR	Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IDFS	invasive disease-free survival - prežívanie bez invazívneho ochorenia
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve
IRR	incidence rate ratio - pomer miery incidencie
ITC	indirect treatment comparison - nepriame porovnanie liečob
ITT	Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
laPC	locally advanced PC - lokálne pokročilý PC
LHRH	Luteinizing hormone-releasing hormone - Hormón uvoľňujúci luteinizačný hormón
lPC	localized PC - lokalizovaný PC
MEA	Managed entry agreement - Dohoda o riadenom vstupe – na Slovensku ide zmluvu o podmienkach úhrady lieku
mCRPC	metastatic castration resistant prostate cancer - metastatická rakovina prostaty rezistentná na kastráciu
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov
mHSPC	metastatic hormone-sensitive prostate cancer - metastatický, hormonálne-senzitívny karcinóm prostaty
MKCH	Medzinárodná klasifikácia chorôb
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MMG	mamografia
mPC	metastatický PC
MR	magnetická rezonancia
MRI	magnetic resonance imaging - magnetická rezonancia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCCN	National Comprehensive Cancer Network – Národná (americká) sieť združujúca najdôležitejšie onkologické pracoviská
NCCN-FACT-FPSI-17	NCCN Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index - 17 Item Version - NCCN funkčné hodnotenie terapie rakoviny Index symptómov rakoviny prostaty – 17 Verzia položky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	network meta-analysis - sieťová metaanalýza
nmCRPC	non-metastatic castration resistant prostate cancer - nemetastatická rakovina prostaty rezistentná na kastráciu
NMR	nukleárna magnetická rezonancia
NNT	number needed to treat - počet pacientov potrebných liečiť
NOR	Národný onkologický register
NP	nepriame porovnanie liečob
NU	nežiaduce udalosti
ONK	onkológ
ORR	objective response rate - miera objektívnej odpovede
OS	overall survival - celkové prežívanie
OZ	občianske združenie
p	p-hodnota, angl. p-value
PC	prostate cancer - rakovina prostaty

PD	progressed disease - progresia ochorenia
PET	pozitrónová emisná tomografia
PET CT	pozitrónová emisná tomografia v kombinácii s CT
PFS	progression-free survival - prežívanie bez progresie
PICO	Population, Intervention, Comparator, Outcome - populácia, intervencia, komparátor, výsledok
PLA	placebo
PSA	Prostate-Specific Antigen - prostatického špecifického antigénu
PSADT	PSA Doubling Time - čas do zdvojenia hladín PSA
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite
RCT	randomized control trial - randomizovaná kontrolovaná štúdia
RE	random effects model - model náhodných efektov
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors - kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch
rPFS	radiological progression-free survival - prežívanie bez rádiologickej progresie
s.c.	subkutánna forma
SAEs	serious adverse events - závažné nežiadúce udalosti
SMC	Scottish Medicines Consortium - Škótske konzorcium pre lieky
SPC	Summary of product characteristics - súhrn charakteristických vlastností lieku
SSE	Symptomatic skeletal event - Symptomatická kostná príhoda
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
T	tumor
TNM	tumour, node, metastasis - tumor, uzlina, metastáza
TOT	Time on treatment - Čas na liečbe
TTCROD	time to CRPC or death - zložený výsledný čas do CRPC alebo smrti
TTD	Time to treatment discontinuation - Čas do ukončenia liečby
USG	ultrasonografia
VŠZP	Všeobecná zdravotná poisťovňa
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	World Health Organization - Svetová zdravotnícka organizácia
ZIN	Zorginstituut Nederland - Holandský inštitút zdravotnej starostlivosti
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZP	Zdravotná poisťovňa, resp. zdravotné poisťovne

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

- Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť žiadosti o rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Nubeqa (liečivo darolutamid)** o indikáciu metastatického, hormonálne senzitivného karcinómu prostaty (angl. metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) u dospelých mužov, **pokiaľ držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne ■■■ eur za balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3 020 eur. 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 vysoká miera neistoty, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú v klinickej praxi splnené. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z., odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu. Neistota je spojená s výsledkami účinnosti relevantných liečiv v použitých sieťových meta-analýzach, vyprchaním prínosu darolutamidu a modelovaním prežívania bez progresie a následnej liečby.

- Odporúčame zväziť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:**
„Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0-1.“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Metastatický, hormonálne senzitivný karcinóm prostaty (mHSPC) patrí medzi nádorové ochorenia, ktoré postihuje najčastejšie pacientov v staršom veku. S progresiou ochorenia muži pociťujú symptómy podľa výskytu ich metastáz. Ochorenie ich robí slabšími, pacienti majú často neriešiteľnú chorobnosť, môžu preto vyžadovať urgentnú starostlivosť a môžu byť náchylnejší na zlomeniny alebo infekcie. Niektorým sa môže vyvinúť významná bolesť. Metastázy v mozgu vedú k významným a znepokojujúcim neurologickým deficitom. Neistota z budúcnosti má dopad na psychiku a kvalitu života pacientov. Ochorenie má často výrazný dopad na blízkych pacienta, keďže vzniká potreba pomáhať so starostlivosťou o pacienta a jeho domácnosť. Diagnóza spôsobuje u rodín strach a úzkosť.
- Hodnotený liečebný režim:
 - DART** = darolutamid (DAR) + docetaxel (DOC) + ADT
- Komparátormi sú režimy:
 - DOCT** = docetaxel + ADT
 - APAT** = apalutamid + ADT
 - ENZAT** = enzalutamid + ADT
 - ABIT** = abiraterón + ADT

Klinický dôkaz a jeho limitácie:

- Hodnotený režim DART dosiahol v porovnaní s režimom DOCT + placebo (PLA) v randomizovanej kontrolovanej štúdií (angl. randomized controlled trial, RCT) ARASENS prínos v ukazovateľoch morbidita a mortalita. Pridanie DAR ku kombinácii DOCT nevedlo k zvýšenej miere toxicity a nevedlo k zmene kvality života.**
 - DART preukázal v celkovom prežívaní (angl. overall survival, OS) štatisticky významný prínos.** Pacienti na liečbe DART dosiahli lepšie výsledky oproti liečbe DOCT + PLA pri mediáne sledovania 43,7 mesiaca s pomerom rizík (angl. hazard ratio, HR) 0,68 (CI: 0,57 – 0,80). 4-ročná miera prežívania bola na liečbe s DART bola 62,7% oproti liečbe DOCT + PLA s mierou prežívania 50,4%.
 - DART preukázal v ukazovateli PFS štatisticky významný prínos.** Pri mediáne sledovania 43,7 mesiaca bola hodnota HR= 0,36 (CI: 0,30 – 0,42).
 - Kvalita života pri liečbe DART bola porovnateľná s liečbou komparátorom.**

- Z hľadiska bezpečnosti, v celkovej populácii štúdie ARASENS nebol pozorovaný rozdiel medzi liečbou DART a DOCT + PLA, **obe boli spojené s podobným výskytom nežiaducich udalostí (NU)**.
- **Hodnotený režim DART dosiahol v porovnaní s režimami APAT, ENZAT a ABIT v relevantných sieťových meta-analýzach (z angl. network meta-analysis, NMA) prínos v ukazovateľoch morbidita a mortalita. Kvalita života nebola porovnaná ani v jednej NMA. Liečba DART bola spojená s vyšším pomerom miery výskytu (angl. incidence rate ratio, IRR) NU v porovnaní s ABIT, ENZAT a APAT. Výsledky sú spojené s neistotou.**
 - Na základe NMA od autorov Menges et al. (2022) liečba DART vyšla v porovnaní s komparátormi numericky lepšie – APAT (HR= 0,80; CI: 0,60 – 1,06), ENZAT (HR =0,79; CI: 0,59 – 1,06)) a ABIT (HR= 0,80; 0,63 – 1,01), vo všetkých prípadoch však bez štatistickej významnosti. Vzhľadom na intervaly spoľahlivosti na hrane štatistickej významnosti pochádzajúce z modelu náhodných efektov a konzistentný numerický rozdiel naznačujúci klinicky významný prínos DART voči komparátorom, **považujeme prínos DART voči komparátorom APAT, ENZAT a ABIT v ukazovateli OS za preukázaný. Prínos a jeho veľkosť je spojený s neistotou.**
 - Výsledky z NMA predloženej DR preukazujú štatisticky významný prínos liečby DART na PFS oproti liečbe DOCT (HR= [redacted]; CrI: [redacted]) a ENZAT (HR= [redacted]; CrI: [redacted]). DART v porovnaní s komparátormi APAT (HR= [redacted]; CrI: [redacted]) a ABIT (HR= [redacted]; CrI: [redacted]) nepreukázal štatisticky významné zlepšenie v ukazovateli PFS. Nakoľko však výsledky pochádzajú z modelu náhodných efektov z NMA predloženej DR, ktorá vytvorila širšie intervaly hodnovernosti ako NMA od Menges et al. (2022) a HR mali konzistentný numerický rozdiel naznačujúci klinicky významný prínos DART voči komparátorom, **považujeme prínos DART voči komparátorom APAT a ABIT v ukazovateli PFS za preukázaný. Prínos a jeho veľkosť je spojený s neistotou.**
 - Porovnanie kvality života voči ostatným komparátorom nebolo zahrnuté ani v jednej relevantnej NMA.
 - Analýza NU v relevantnej NMA od autorov Menges et al. (2022) uviedla, že došlo k zvýšeniu nežiaducich udalostí 3. až 5. stupňa pri všetkých druhoch liečby. **IRR NU bol napriek značnej neistote trojnásobne vyšší pre DART (IRR= 3,83) ako pre ABIT, ENZAT a APAT (IRR= 1,38; 1,12; 1,18 v uvedenom poradí).** Porovnanie NU je spojené so značnou neistotou vzhľadom na krátke obdobie sledovania NU, nesúrodosť zberu dát medzi štúdiami a nezohľadnenie cenzurovania.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie:

- **Darolutamid pri požadovanej výške úhrady 3 220 € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
 - V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol hodnotený režim DART ICUR voči komparátorom vo výške:
 - [redacted] €/QALY v porovnaní s DOCT,
 - [redacted] €/QALY v porovnaní s ABIT,
 - [redacted] €/QALY v porovnaní s APAT a
 - [redacted] €/QALY v porovnaní s ENZA,

pričom prahová hodnota bola 54,3-tisíc € / QALY. V základnom scenári dodanom DR by na dosiahnutie prahovej hodnoty bola potrebná zľava [redacted] % z maximálnej ceny vo verejnej lekárni.
 - V predloženej základnej scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov. Všetky úpravy vykonané NIHO sú diskutované v časti 5.3.2. V dôsledku zmien došlo k navýšeniu ICUR.
 - Podľa NIHO nastavenia dosahuje DART ICUR vo výške:
 - [redacted] €/QALY v porovnaní s DOCT,
 - [redacted] €/QALY v porovnaní s ABIT,
 - [redacted] €/QALY v porovnaní s APAT a
 - [redacted] €/QALY v porovnaní s ENZAT,

pričom prahová hodnota ICUR je 54,3-tisíc € / QALY. DART dosahuje klinický prínos voči komparátorom na úrovni:

- + ■ QALY voči DOCT,
- + ■ QALY voči ABIT,
- + ■ QALY voči APAT a
- + ■ QALY voči ENZAT.

Aby bol DART nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■ € , čo predstavuje zľavu ■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3 220 €.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri scenári NIHO nákladovo efektívnej úhrady (■ €) nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z., odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu. Neistota je spojená s výsledkami účinnosti relevantných liečiv v použitých sieťových meta-analýzach, vyprchaním prínosu darolutamidu a modelovaním prežívania bez progresie a následnej liečby.

Dopad na rozpočet:

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Nubeqa v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia o predmetnú indikáciu vo výške ■ mil. € v prípade, ak by bola dohodnutá zľava vo výške ■ %.** Čistý dopad na rozpočet kombinácie DART je vo výške ■ mil. €. Odhad je spojený so stredne vysokou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade vývoja penetrácie lieku Nubeqa a odhade cieľovej populácie.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- **NIHO odporúča zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia** o celkový zdravotný stav pacientov, pretože klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Nubeqa sú v predmetnej indikácii dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0-1, nakoľko v štúdii ARASENS boli zahrnutí iba pacienti s ECOG skóre 0-1. Kanadská agentúra CADTH odporúčala užívanie u pacientov v dobrom výkonnostnom stave.

Poznámka

- Kritériá 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

Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	07.06.2023
Zverejnenie projektového protokolu	28.07.2023
Prerušenie konania č. 1	11.07.2023 – 10.08.2023 (11.07.2023 bola zverejnená výzva č. 1, 10.08.2023 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	10.11.2023
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	127 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí muži s metastatickým, hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty (angl. metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) • MKCH-10¹: C61.- • MeSH²: Prostatic Neoplasms <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nubeqa je indikovaná na liečbu dospelých mužov mHSPC v kombinácii s docetaxelom (DOC) a androgénnou deprivačnou liečbou (angl. androgen deprivation therapy, ADT). <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Na liečbu mHSPC v kombinácii s ADT a DOC u dospelých mužov. • Liečba je hradená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia. • Hradená liečba je podmienená predchádzajúcim súhlasom zdravotnej poisťovne. • Preskripčné obmedzenie: onkológ, urológ
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Darolutamid je inhibítorom androgénneho receptora (AR; antiandrogén), ktorý má znižovať proliferáciu nádorových buniek prostaty. • Darolutamid sa užíva v tabletovej forme perorálne v dávke 600 mg (dve 300 mg tablety) 2x denne počas celého trvania liečby. Liečba sa má užívať do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr. • Zvládnutie nežiaducich reakcií môže vyžadovať dočasné prerušenie liečby alebo zníženie dávky. • Dávka darolutamidu sa môže v zmysle Súhrnnej charakteristiky lieku (SPC) znížiť na 300 mg dvakrát denne, pokiaľ sa príznaky nezlepšia. • DR žiada o kategorizáciu liečiva v kombinácii s DOC a ADT. <p>MeSH: darolutamide</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Apolutamid (liek Erleada) v kombinácii s ADT. • Abiraterón acetát (liek Abiraterone Krka) v kombinácii s ADT. • Enzalutamid (liek Xtandi) v kombinácii s ADT

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

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

	<ul style="list-style-type: none"> • DOC (liek Docetaxel Accord) v kombinácii s ADT. <p>ADT je reprezentovaná liekmi s účinnými látkami degarelix, leuprorelín, goserelín alebo triptorelín.</p> <p>MeSH: degarelix, leuprolide, goserelin, triptorelin, apalutamide, abiraterone acetate, enzalutamide, docetaxel</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (progression-free survival; prežívanie bez progresie), ktoré môže byť merané ukazovateľmi: • CRPC (castration-resistant prostate cancer; rakovina prostaty rezistentná na kastráciu) • rPFS (radiological progression-free survival; prežívanie bez rádiologickej progresie) • Čas do klinickej progresie • FFS (failure-free survival, prežitie bez zlyhania) • Čas do následnej liečby PC <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez EORTC QLQ-C30³. • Čas do zhoršenia fyzických symptómov súvisiacich s ochorením meraný cez NCCN-FACT-FPSI-17⁴. • Čas do progresie bolesti merané cez nástroj BPI-SF⁵.
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

³ EORTC-QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer).

⁴ Dotazník NCCN-FACT FPSI-17 = dotazník NCCN funkčné hodnotenie liečby rakoviny indexom symptómov prostaty (z angl. NCCN Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Symptom Index Questionnaire) je 17 položkový dotazník, ktorý hodnotí symptómy PC, symptómy liečby PC.

⁵ BPI-SF = stručný zoznam bolesti (krátka forma) (z angl. Brief Pain Inventory (Short Form)), ktorý hodnotí bolesť hlásenú pacientmi.

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 a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁶ a CADTH⁷).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych 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 a CADTH).
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

⁶ National Institute for Health and Care Excellence

⁷ The Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Áké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 28.7.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE a CADTH.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 28.7.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (VD) a kontrolované ďalšími dvomi (MP a LG).

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

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol k hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 28.7.2023.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (28.7.2022) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej onkologickej spoločnosti. Na základe ich odporúčaní sme oslovili hlavného odborníka Ministerstva zdravotníctva (MZ) pre klinickú onkológiu, ktorý súhlasil so zapojením do hodnotenia.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 28.7.2022. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 4 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine, OnkoAliancia Slovensko a NIE RAKOVINE). Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia, pre pohľad pacientov bol preto použitý vstup anglickej patientskej organizácie „Prostate Cancer UK“, ktorá poskytla patientsky vstup pre hodnotenie darolutamidu v predmetnej indikácii v NICE (publikované v Committee papers).

Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty, vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu, či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE, zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc € je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc € za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a 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?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie 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. Predmetné ochorenie

Základná charakteristika (A0002) [1, 2, 3, 4]

Karcinóm prostaty (PC, z angl. prostate cancer) je nádorové ochorenie, ktoré vzniká v prostatickej žľaze, ktorá produkuje semennú tekutinu u mužov. PC sa vyznačuje sa abnormálnou proliferáciou buniek prostaty, čoho výsledkom je jej výrazné zväčšenie. PC je druhým najrozšírenejším druhom rakoviny v mužskej populácii. Najčastejšie postihuje starších mužov – viac ako polovica prípadov PC vzniká u mužov starších ako 70 rokov. Často postupuje pomaly a môže zostať dlho nezistená, pretože v počiatočných štádiách mnohokrát nie sú prítomné žiadne príznaky ochorenia.

Proliferácia rakovinových buniek pri PC je závislá od mužských hormónov – androgénov akým je testosterón. Cieľom liečby pre oddialenie progresie ochorenia je preto zníženie sérového testosterónu na kastročné hladiny (<20-50ng/dl). Pre dosiahnutie kastročných hladín sa využíva vyoperovanie semenníkov a/alebo hormonálna terapia. Podľa odpovede pacientov na liečbu, ktorá blokuje androgény, PC rozdelujeme na:

- **hormonálne naivnú rakovinu prostaty** (angl. hormone-naive prostate cancer, HNPC),
- **hormonálne senzitivnú rakovinu prostaty** (angl. hormone-sensitive prostate cancer, HSPC) a
- **kastračne rezistentnú rakovinu prostaty** (angl. castration-resistant prostate cancer, CRPC).

Pacienti, ktorí predtým nedostávali hormonálnu liečbu majú HNPC. Vo väčšine prípadov sa však HNPC používa zameniteľne s pojmom HSPC, pretože sa predpokladá, že pacienti sú hormonálne senzitivní. Za pacientov s HSPC sa považujú tí, ktorí už boli vystavení hormonálnej liečbe a preukázateľne naň reagujú. V prípade, že počas tejto liečby dochádza k remisii ochorenia štádium HSPC trvá zvyčajne 2-3 roky. Zatiaľ čo počiatočné reakcie na hormonálnu liečbu sú zvyčajne priaznivé, väčšina pacientov napriek kastročným hladinám androgénov progreduje do odolnejšej formy ochorenia do štádia CRPC.

PC ďalej rozlišujeme podľa jeho rozšírenia v tele na lokalizovaný (angl. localized PC, IPC), lokálne pokročilý (angl. locally advanced PC, laPC) a metastatický PC (mPC). IPC je štádium, keď sa PC nachádza iba v prostate zatiaľ čo pri laPC karcinóm prerazil kapsulu prostaty a rozšíril sa do tkaniva a orgánov v okolí prostaty. mPC je štádium s dokázanými vzdialenými metastázami, najmä v lymfatických uzlinách, v kostnom systéme, ale aj v tzv. „mäkkých“ orgánoch – pečeň, pľúca a mozog. Až 11% novodiagnostikovaných PC je v štádiu mPC. Metastatický hormonálne senzitivný karcinóm prostaty (mHSPC) sa vyznačuje šírením rakovinových buniek z prostaty do vzdialenejších častí tela. Primárnou liečbou je hormonálna terapia s cieľom oddialenia progresie, paliatívneho ošetrovania komplikácií a zachovania kvality života.

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1, 5, 6]

Medzi hlavné rizikové faktory vzniku rakoviny prostaty patrí vek nad 50 rokov, afroamerický pôvod, zvýšená hladina prostatického špecifického antigénu (angl. prostate-specific antigen, PSA) a genetická predispozícia. Ak je chorobou postihnutý priamy príbuzný v 1. línii (brat alebo otec), riziko sa minimálne zdvojnásobí. V prípade, že sa ochorenie vyskytlo v rodine u viac ako dvoch príbuzných, riziko je 5 až 11 krát vyššie ako u pacientov, kde sa v rodine tento typ ochorenia nevyskytol. Hereditárny PC je definovaný ako postihnutie 3 alebo viac príbuzných alebo aspoň 2 príbuzných, u ktorých ochorenie prepuklo pred 55. rokom života. Taktiež sa zvyšuje riziko ochorenia ak sa u pacienta potvrdí mutácia BRCA 1, BRCA 2, CHEK 2 alebo ATM. Rovnako vyššie riziko predstavuje ak muž má Lynchov syndróm (mutácie v reparačných mechanizmoch DNA spôsobujúce vyššie riziko tvorby rakoviny). Z ďalších možných rizikových faktorov je uvádzaná vysoká konzumácia tukov a vápnika (z mliečnych produktov), nízka pohybová aktivita, nedostatok vitamínov v strave, fajčenie, prekonaný zápal prostaty a vazektómia.

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0002, H0200) [1]

V metastatickej fáze sa môže v závislosti od miesta rozšírenia metastáz prejavíť: tupá alebo bodavá bolesť kostí, kosti náchylné na zlomeniny, strata apetítu, bolesť v semenníkoch, strata hmotnosti, v prípade rozšírenia nádoru môže nádor spôsobovať kompresiu na miechu a spôsobiť bolesť chrbta, nepohodlie alebo bolesť na pravej strane brucha, ascites, zožltnutie kože a očných bielkov (žltacka), svrbenie pokožky, kašeľ ktorý neustupuje (často horší v noci), dýchavičnosť, vykašliavanie krvi, pleurálny výpotok, častejšie močenie, potreba močiť častejšie, často v noci, neschopnosť vymočiť sa, zdĺhavé močenie, slabý prietok moču, pocit nie úplne vyprázdneného močového mechúra, krv v moči alebo krv v ejakuláte, zápcha, bolesť v bruchu, krv v stolici. Medián päťročného prežívania pacientov s mPC je 49%.

Pacientska organizácia „Prostate Cancer UK“ uviedla pre NICE, že diagnóza mPC spočiatku spôsobuje u pacientov a ich rodín strach a úzkosť. Neistota z budúcnosti má dopad na psychiku a kvalitu života pacientov. Niektorí pacienti budú spočiatku asymptomatickí, zatiaľ čo iní môžu pociťovať symptómy, často ide o bolesť kostí.

Progresiou PC muži môžu pociťovať rôzne symptómy v závislosti od toho, kde sa ich rakovina nachádza. Niektorým sa môže vyvinúť významná bolesť. U mužov s pokročilou PC, ktorí majú kostné metastázy, vrátane metastáz v chrbtici, sa môže vyvinúť kompresia miechy. Títo muži vyžadujú urgentnú starostlivosť. Kostné metastázy môžu tiež viesť k spontánnym zlomeninám bez traumy a zvýšenému riziku zlomenín spojených s traumou. Muži s postihnutou kostnou dreňou sa môžu stať anemickí (takže budú viac unavení alebo zadýchaní), trombocytopenickí (väčší sklon k tvorbe modrín a krvácaniu) a môžu mať nízky počet bielych krviniek (čo ich robí náchyľnejšími na infekciu). Liečba si v tomto prípade vyžaduje krvnú transfúziu. Viscerálne metastázy najčastejšie postihujú pečeň a pľúca, čo spôsobuje značnú a neriešiteľnú chorobnosť. Metastázy v mozgu bežne vedú k významným a znepokojujúcim neurologickým deficitom. Strata hmotnosti a znížená chuť do jedla môžu byť pre opatrovateľov často problémom. Ak PC postupuje v oblasti okolo prostaty, muži môžu mať problémy s močovými cestami a obličkami [7].

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [1, 8, 9, 10]

Klinický príznak spojený s PC zahŕňa abnormálny nález prostaty pri digitálnom rektálnom vyšetrení (DRV). DRV zahŕňa vyšetrenie prostaty cez konečník, lekár cez konečník vyšetruje veľkosť a tvar, jej tuhosť a vzťah k okolitým orgánom. Prostata je na pohmat zväčšená s hmatateľnými väčšími uzlami.

Ďalším príznakom PC je zvýšený PSA pri laboratórnom testovaní. PSA nie je tumor špecifický marker, ale orgán špecifický, preto je dôležité sledovať ho v čase a zvážiť iné faktory ako veľkosť prostaty, vek, možná infekcia močových ciest a pod. Výsledok PSA v normálnom rozmedzí tiež nevyklučuje možnosť rakoviny prostaty, dôležitá je rýchlosť nárastu v priebehu času. Podozrenie na PC vzniká, ak PSA stúpne o viac ako 0,25 ng/ml za rok. 5-30% pacientov, ktorí majú hodnotu PSA do 2,0 ng/ml a zároveň suspektný nález pri DRV vyšetrení majú PC. V prípade podozrenia vyššie uvedenými metódami sa odporúča PSA test zopakovať po niekoľkých týždňoch so zameraním na ďalšie zvýšené hladiny PSA (o >0,75 ng/dL). V prípade pozitívneho nálezu je pacient odoslaný na doplňujúce

vyšetrenia ako biopsia, magnetická rezonancia, transrektálna sonografia alebo gamagrafia kostí. Definitívnu diagnózu PC je možné potvrdiť iba biopsiou, ktorou je možné zhodnotiť štádium a mieru rastu a šírenia nádoru.

Na určovanie stupňa bunkovej diferenciácie PC sa používa najčastejšie Gleasonove skóre. Skóre má rozpätie na stupnici od 2 do 10, pričom najmenej agresívny nádor je označený číslom 2 a zle diferencovaný, agresívny nádor má skóre 10. Gleasonove skóre 8, 9 a 10 majú najagresívnejšie nádory, ktoré sú spravidla v čase diagnózy už rozšírené mimo prostatu. Najhoršiu prognózu majú pacienti s mHSPC s Gleasonovým skóre ≥ 8 , prítomnosťou viscerálnych metastáz a prítomnosťou viac ako troch kostných metastáz.

Odborník A uviedol, že v súčasnosti je v klinickej praxi ochorenie diagnostikované urológom.

Liečba pacienta (A0025) [11]

Proliferačia rakovinových buniek pri PC v počiatočnom štádiu je závislá od androgénov (predovšetkým testosterónu), takže zníženie množstva androgénov v tele alebo blokovanie ich účinku je účinný typ terapie. ADT je založená na znižovaní koncentrácií androgénov, čím sa spomaľuje progresia ochorenia. Liečba ADT tak zabezpečuje zníženie hladiny sérového testosterónu na kastračné hladiny ($<20\text{-}50\text{ng/dl}$). Základom terapie u pacientov s mPC po zlyhaní lokalizovanej liečby je ADT využívajúca analógy hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH) a antiandrogény. Analógy GnRH spôsobujú nepretržitú stimuláciu hypofýzy, čo vedie ku chemickej kastrácii s potlačením produkcie testosterónu zo semenníkov, zatiaľ čo antiandrogény priamo inhibujú androgénny receptor (AR). Novšie terapie sú inhibítory dráhy androgénneho receptora (ARPI, z angl. androgen receptor pathway inhibitors), ktoré narúšajú nielen produkciu androgénov semenníkmi, ale aj nadobličkami a v samotnom nádore prostaty.

Medzinárodné odporúčania [12]

ESMO postup z roku 2020 uvádza ako liečbu mHSPC prvej línie ADT v kombinácii s ARPI:

- abiraterónom (ABI) s alebo bez prednizónu,
- apalomidom (APA),
- docetaxelom (DOC),
- enzalutamidom (ENZA).

V prípade slabšieho rozšírenia metastáz je odporúčaná rádioterapia. U pacientov netolerujúcich vyššie uvedené druhy terapie je odporúčaná ADT samostatne. Pre mužov, ktorí začínajú liečbu ADT je odporúčaná liečba na prevenciu straty denzity kostí vyvolaná liečbou rakoviny (angl. Cancer Treatment-Induced Bone Loss, CTIBL).

Klinická prax na Slovensku

DR k rozboru priložil prieskum spoločnosti Pharm-In z roku 2023 [13] o zastúpení jednotlivých liečob v Slovenskej praxi. Prieskum bol vykonaný metódou Delphi panel a zapojilo sa doň päť odborníkov z onkologických a urologických pracovísk, ktorí sa špecializujú na liečbu dospelých pacientov s mHSPC. Podľa prieskumu sú kombinácie ABI + ADT, APA + ADT a režimy s DOC podobne zastúpené (každá okolo 30%).

Tabuľka 2: Percentuálne zastúpenie ADT v liečbe mHSPC

Režim	Podiel pacientov
leuprorelín	59,8%
degarelix	37,0%
goserelín	1,6%
triptorelín	1,6%

Zdroj: [1, 13]

Tabuľka 3: Percentuálne zastúpenie liečebných režimov pri mHSPC

Režim	Podiel pacientov
ABI + ADT	■
APA + ADT	■
Režimy s DOC	■
ADT monoterapia	■
ENZA + ADT	■

Zdroj: [1, 13]

Odborník A uviedol, že v súčasnosti na SVK neexistujú národné štandardné postupy pre pacientov v predmetnej indikácii.

3.2. Opis a vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
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?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie (B0001) [14]

Darolutamid (DAR) je inhibítorom androgénneho receptora (AR) s flexibilnou polárne substituovanou pyrazolovou štruktúrou, ktorá sa s vysokou afinitou priamo viaže na oblasť receptora viažucu ligand. DAR kompetitívne inhibuje väzbu androgénu, nukleárnu translokáciu AR a transkripciu sprostredkovanú AR. Hlavný metabolit, keto-DAR, vykazuje in vitro aktivitu podobnú ako DAR. Liečba DAR má znižovať proliferáciu nádorových buniek prostaty, čo má viesť k protinádorovej aktivite.

V prípade mHSPC sa liečba DAR užíva v kombinácii s DOC a ADT. Užívanie DAR kombinácie (ďalej len DART) je podľa SPC nasledovné:

- Odporúčaná dávka DAR je 600 mg (dve tablety po 300 mg) užívaná dvakrát denne, čo zodpovedá celkovej dennej dávke 1 200 mg. V liečbe sa má pokračovať až do rádiografickej progresie ochorenia alebo do rozvoja neprijateľnej toxicity. Ak sa u pacienta vyskytne toxicita \geq 3. stupňa, alebo netolerovateľná nežiaduca reakcia sa má užívanie lieku prerušiť alebo znížiť na 300 mg dvakrát denne, pokiaľ sa príznaky nezlepšia. Liečba môže potom pokračovať v dávke 600 mg dvakrát denne.
- Počas liečby pacientov, ktorí nie sú chirurgicky kastrovaní, sa má pokračovať v ADT.
- Do 6 týždňov po začatí liečby DAR sa má podať prvý zo 6 cyklov DOC. Majú sa dodržiavať odporúčania v informáciách o lieku pre docetaxel. Podľa SPC DOC je v prípade mHSPC odporúčaná dávka DOC 75 mg/m² každé 3 týždne [15]. Pred podaním DOC je odporúčanou premedikáciou dexametazón v dávke 8 mg podávaný perorálne 12 hodín, 3 hodiny a 1 hodinu pred infúziou DOC. V liečbe DAR sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity, aj keď sa cykly DOC oddialia, prerušia alebo ukončia.

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [16]

DAR bol registrovaný v EMA v 03/2020 v indikácii na liečbu dospelých mužov s nemetastatickým karcinómom prostaty rezistentným na kastráciu (nmCRPC, non-metastatic castration resistant prostate cancer), u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia. V 02/2023 bolo DAR rozšírená indikácia o liečbu dospelých mužov s metastatickým hormonálne senzitívny karcinóm prostaty (mHSPC) v kombinácii s docetaxelom a androgénovou deprivátnou liečbou.

Všetky uvedené indikácie boli registrované pre filmom obalené tablety v sile 300 mg darolutamidu v balení po 96 a 112 kusov tabliet.

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [1]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu metastatického hormonálne citlivého karcinómu prostaty v kombinácii s ADT a docetaxelom u dospelých mužov.

- Liečba je hradená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia.
- Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
- Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ), URK (urológ).

Navrhnuté indikačné obmedzenie je v súlade s registrovanou indikáciou v EMA.

3.2.4. Komparátory (B0001) [1, 12]

Vzhľadom na zastúpenie liečob v slovenskej praxi, ESMO postupov a hradenie liečob v požadovanej indikácii liečby mHSPC u dospelých mužov za relevantné komparátory liečby DART NIHO považuje:

- DOC + ADT s alebo bez prednizónu/prednizolónu (ďalej len DOCT),
- APA + ADT (ďalej len APAT),
- ENZA + ADT (ďalej len ENZAT),
- ABI + ADT s prednizónom/prednizolónom (ďalej len ABIT),

ADT [17, 18, 19, 20]

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

- **Degarelix** – štartovacia dávka pozostáva z dvoch injekcií bezprostredne po sebe, každá s obsahom 120 mg. Následne sa prejde na udržiavaciu dávku 80 mg degarelixu, ktorá je podávaná injekčne v mesačných intervaloch. Degarelix sa podáva subkutánne ako podkožná injekcia v oblasti brucha.
- **Leuprorelín** – leuprorelín je dostupný vo forme implantátu aj vo forme injekčného roztoku. Odporúčaná dávka závisí od formy podania. Implantát sa vpichne subkutánne do prednej brušnej steny v 1 dávke (1 implantát 5 mg) raz za 3 mesiace. Injekcia je dostupná v rôznych dávkach, odporúčaná dávka závisí od frekvencie podania. Podáva sa ako jednorazová podkožná injekcia s podávaním raz za 6 mesiacov (45 mg), raz za tri mesiace (22,5 mg) alebo raz za mesiac (7,5 mg). Liečba je dlhodobá a nemá sa ukončiť ak dôjde k remisii alebo zlepšeniu. Liek majú pripravovať a podávať len zdravotnícki pracovníci, ktorí sú oboznámení s postupmi aplikácie pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka odborne kvalifikovaného na sledovanie odpovede na liečbu.
- **Goserelín** – podáva sa subkutánne ako jedna podkožná injekcia v 3,6 mg do prednej brušnej steny každých 28 dní.
- **Triptorelín** – Počas prvých siedmich dní liečby sa denne aplikuje subkutánne 0,5 mg triptorelínu. Od ôsmeho dňa sa denná dávka zníži na 0,1 mg jedenkrát denne.

DOCT [15]

DOCT je relevantným komparátorom v liečbe dospelých mužov s mHSPC na základe jeho kategorizácie v predmetnej indikácii. DOCT je jednou z prvých odporúčaných možností liečby mHSPC v postupoch ESMO z roku 2020 a podľa prieskumu Pharm-In jeho zastúpenie v liečbe pacientov s mHSPC na Slovensku predstavuje 29%, DOCT preto považujeme aj za štandard liečby pacientov s mHSPC.

DOC je antineoplastická látka podporujúca zabudovanie tubulínu do stabilných mikrotubulov a brániaca ich depolymerizácii, čo vedie k výraznému poklesu voľného tubulínu.

Najčastejšie je DOC používaný vo forme infúzneho koncentrátu. Podľa SPC odporúčaná dávka je 75 mg/m² DOC každé 3 týždne, pacient má absolvovať spolu 6 cyklov liečby. DR predpokladá užívanie 3x20 mg/m² intravenózne každých 21 dní.

APAT [21]

APAT je relevantným komparátorom v liečbe dospelých mužov s mHSPC na základe jeho kategorizácie v predmetnej indikácii. APAT je jednou z prvých odporúčaných možností liečby mHSPC v postupoch ESMO z roku

2020 a podľa prieskumu Pharm-In jeho zastúpenie v liečbe pacientov s mHSPC na Slovensku predstavuje 30%, APAT preto považujeme aj za štandard liečby pacientov s mHSPC.

APA je perorálne podávaný selektívny inhibítor AR, ktorý sa viaže priamo na doménu AR viažucu ligand. APA bráni nukleárnej translokácii AR, inhibuje väzbu DNA, bráni transkripcii sprostredkovej AR a pôsobí ako antagonista AR. Liečba APAT znižuje proliferáciu nádorových buniek a zvyšuje apoptózu, čo vedie k protinádorovej aktivite.

Podľa SPC odporúčaná dávka je 240 mg APA (štyri 60 mg tablety) ako jednorazová perorálna denná dávka. DR predpokladá užívanie podľa SPC.

ENZAT [22]

ENZAT je relevantným komparátorom v liečbe dospelých mužov s mHSPC na základe jeho kategorizácie v predmetnej indikácii. Podľa prieskumu Pharm-In jeho zastúpenie v liečbe pacientov s mHSPC na Slovensku predstavuje vyše 1%. Vzhľadom na nedávno rozšírenú indikáciu ENZAT na podskupinu pacientov s mHSPC sa očakáva nárast jeho využívania v klinickej praxi. ENZAT je jednou z prvých odporúčaných možností liečby mHSPC v postupoch ESMO z roku 2020.

ENZA je inhibítor signalizácie AR, blokuje tak niekoľko krokov v signálnej dráhe AR. Kompetitívne inhibuje väzbu androgénov na AR a následne inhibuje translokáciu aktivovaných receptorov do jadra a inhibuje spojenie aktivovaného AR s DNA dokonca aj v prostredí nadmernej expzie AR a u buniek PC rezistentných na antiandrogény. Liečba ENZA spomaľuje rast buniek karcinómu prostaty a môže indukovať zánik nádorových buniek a regresiu nádoru.

Odporúčaná dávka je 160 mg ENZA (štyri 40 mg mäkké kapsuly) podaná perorálne jedenkrát denne. DR predpokladá užívanie podľa SPC.

ABIT [23]

NIHO považuje za relevantného komparátora aj ABIT na základe jeho kategorizovanej indikácie pre podskupinu dospelých mužov s mHSPC. Liečba ABIT je indikovaná na liečbu novodiagnostikovaného vysokorizikového mHSPC u dospelých mužov, kde vysokorizikový pacient spĺňa aspoň dva z troch nasledujúcich príznakov vysokého rizika: Gleasonove skóre ≥ 8 ; počet kostných lézií ≥ 3 ; prítomnosť viscerálnych metastáz. ABIT je jednou z prvých odporúčaných možností liečby mHSPC v postupoch ESMO z roku 2020 a podľa prieskumu Pharm-In jeho zastúpenie v liečbe pacientov s mHSPC na Slovensku predstavuje 32%, ABIT preto považujeme aj za štandard liečby pacientov s mHSPC.

Abiraterón acetát sa konvertuje v podmienkach in vivo na ABI, inhibítor biosyntézy androgénov. Konkrétne, ABI selektívne inhibuje enzým 17α -hydroxylázu/C $17,20$ -lyázu (CYP17). Tento enzým sa nachádza a je potrebný na biosyntézu androgénu v tkanive semenníkov, nadobličiek a v nádorovom tkanive prostaty. CYP17 katalyzuje premenu pregnenolónu a progesterónu na prekurzory testosterónu, DHEA a androstendionu (v danom poradí) prostredníctvom 17α -hydroxylácie a štiepenia väzby C $17,20$.

Odporúčaná dávka je 1 000 mg (štyri 250 mg tablety) podaná perorálne jedenkrát denne v kombinácii s prednizónom 5 mg perorálne dvakrát denne.

Podľa DR použitie kombinácie ABIT v rovnakom rozsahu navrhovaného indikačného obmedzenia ako pri liečbe DART by nebolo v súlade s SPC liečiva ABI a predstavovalo by off-label liečbu. Podľa DR preto ABIT nie je relevantným komparátorom kombinácie DART. NIHO súhlasí s tvrdením, že DAR a ABI nemá rovnakú indikáciu. Platí však, že sa ich indikácie čiastočne prekrývajú a teda významná časť pacientov dnes liečených ABI bude môcť byť liečená DAR v indikácii ako navrhuje DR. DR k žiadosti dodal aj NMA, kde bol režim ABIT porovnaný s DART. NIHO vo výzve č. 1 v 06/2023 žiadalo DR o doplnenie porovnania DART s ABIT. Odborník A považuje za relevantné komparátory ENZAT, ABIT a APAT.

Režimy nepovažované za relevantné komparátory

ADT v monoterapii

ADT v monoterapii nie je relevantným komparátorom v liečbe dospelých mužov s mHSPC. V postupoch ESMO z roku 2020 je liečba ADT v monoterapii odporúčaná iba pacientom, ktorí neznajú liečbu vyššie uvedenými terapiami. Podľa prieskumu Pharm-In zastúpenie ADT v liečbe pacientov s mHSPC na Slovensku predstavuje iba 9%.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci hodnotenej žiadosti DR v základnom scenári navrhuje úhradu za liek Nubeqa (DAR) 112 x 300 mg vo výške 3 219,99 € (náklad na 28 dní). Navrhovaná výška úhrady podľa DR vychádza z aktuálne platného ZKL od 05/2023 na úrovni 3 219,99 € za balenie [24].

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE v 06/2023 vydal pozitívne odporúčanie na úhradu v prípade dodržania dohodnutej zľavy [25]. Na základe pozitívneho odporúčania sa dá predpokladať úhrada pre anglických pacientov.
- V ČR nie je v predmetnej indikácii liek Nubeqa hrazený. DR v ČR požiadal v 05/2023 o zmenu podmienok úhrady lieku Nubeqa [26]. SÚKL na základe výsledkov NMA predloženej DR v režime obchodného tajomstva sa rozhodol nekategorizovať DART nakoľko bol spojený so štatisticky významným vyšším výskytom NU stupňa 3-5.

Na Slovensku je aktuálne hrazené 112x300 mg balenie Nubeqa, ktoré je kategorizované pre PC. Presné znenie indikácie uvádzame nižšie [27]:

- Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu nemetastatického karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu v kombinácii s androgénnou depriváčnou liečbou u dospelých mužov, u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia, s PSADT \leq 10 mesiacov. Liečba je hrazená do času, kedy dôjde k rádiografickej progresii ochorenia alebo do rozvoja neprijateľnej toxicity. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [1]

DR predpokladá prínos DAR na základe výsledkov klinickej štúdie ARASENS (NCT02799602), v ktorej bola kombinácia DAR porovnaná s placebom + DOC+ ADT. DR očakáva predĺženie času prechodu do mCRPC štádia a tiež prínos v dĺžke OS. V štúdií ARASENS neboli zisťované údaje z dotazníka EQ-5D na zhodnotenie kvality života súvisiacej so zdravím (angl. health-related quality of life, HRQoL).

DR predpokladá prínos voči ostatným komparátorom z nepriameho porovnania (angl. indirect treatment comparison, ITC).

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

DART preukázal v štúdií ARASENS u pacientov s mHSPC v ukazovateli OS štatisticky významný prínos. Pacienti na liečbe DART dosiahli lepšie výsledky oproti liečbe PLA+DOCT; HR OS=0,68 (CI: 0,57 – 0,80). 4-ročná miera prežívania bola na liečbe s DART bola 62,7% oproti liečbe PLA+DOCT s mierou prežívania 50,4

V relevantnej NMA u pacientov s mHSPC DART voči relevantným komparátorom preukázal byť z pohľadu OS štatisticky významne výhodnejší iba v prípade liečby komparátorom DOCT; HR=0,67 (CI: 0,57 – 0,80). V NMA vychádzal DART v porovnaní s komparátormi numericky lepšie – APAT (HR=0,80 (CI: 0,60 – 1,06)), ENZAT (HR=0,79 (CI: 0,59 – 1,06)) a ABIT (HR=0,80 (0,63 – 1,01)) vo všetkých prípadoch však **bez štatistickej významnosti**. Vzhľadom na intervaly spoľahlivosti na hrane štatistickej významnosti pochádzajúcich z modelu náhodných efektov a konzistentný numerický rozdiel naznačujúci klinicky významný prínos DART voči komparátorom považujeme **prínos DART voči komparátorom APAT, ENZAT a ABIT v ukazovateli OS za preukázaný. Prínos a jeho veľkosť je spojený s neistotou.**

DART preukázal v štúdií ARASENS u pacientov s mHSPC v ukazovateli PFS štatisticky významný prínos. Pacienti na liečbe DART dosiahli lepšie výsledky oproti liečbe PLA+DOCT; HR PFS=0,36 (CI: 0,30 – 0,42).

Výsledky z NMA preukazujú štatisticky významný prínos liečby DART na PFS oproti liečbe DOCT (HR= [redacted] (CrI: [redacted])) a ENZAT (HR= [redacted] (CrI: [redacted])). DART v porovnaní s komparátormi APAT (HR= [redacted] (CrI: [redacted])) a ABI (HR= [redacted] (CrI: [redacted])) nepreukázal štatisticky významné zlepšenie v ukazovateli PFS. Nakoľko však výsledky pochádzajú z modelu náhodných efektov NMA DR, ktorá vytvorila širšie intervaly hodnovernosti ako NMA od Menges et al. (2022) a HR mali konzistentný numerický rozdiel naznačujúci klinicky významný prínos DART voči komparátorom považujeme **prínos DART voči komparátorom APAT a ABIT v ukazovateli PFS za preukázaný. Prínos a jeho veľkosť je však spojený s neistotou.**

V kvalite života nebol pozorovaný žiadny rozdiel medzi liečbou s DART a DOCT. Porovnanie kvality života voči ostatným komparátorom nebolo zahrnuté ani v jednej zahrnutej NMA.

V celkovej populácii štúdie ARASENS nebol pozorovaný rozdiel medzi liečbou DART a DOCT, obe boli spojené s podobným výskytom NU. Analýza NU v relevantnej NMA uviedla, že došlo k relevantnému zvýšeniu nežiaducich udalostí 3. až 5. stupňa pri všetkých druhoch liečby, ktorý bol napriek značnej neistote trojnásobne vyšší pre DART (IRR=3,83) ako pre ABIT, ENZAT a APAT (IRR=1,38; 1,12; 1,18 v uvedenom poradí).

Kvalita dôkazu štúdie ARASENS je vysoká. Štúdiá mala dobrú kvalitu dizajnu s nízkym celkovým rizikom bias. V rámci NMA bola väčšina porovnaní založená na jednotlivých štúdiách a všetky dôkazy o porovnaní s DART boli nepriame, čo zvyšuje neistotu odhadov účinnosti. Intervaly spoľahlivosti/hodnovernosti RE modelu boli široké, čo značí že výsledok je spojený s neistotou. Porovnanie NU je spojené so značnou neistotou vzhľadom na krátke obdobie sledovania NU, nesúrodosť zberu dát medzi štúdiami a nezohľadnenie cenzurovania pri výpočte.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

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

Morbidity

PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie bez progresie) je čas od zaradenia pacienta do štúdie po progresiu ochorenia. Môže byť definovaný cez ukazovatele ako:

- **CRPC** je čas od randomizácie po prvý výskyt jednej z nasledujúcich udalostí:
 - vzostup PSA napriek hladine sérového testosterónu na úrovni kastrácie (<0,50 ng/ml),
 - rádiologická progresia kostných lézií (určená podľa kritérií RECIST, verzia 1.1, na základe MRI/CT skenov hrudníka, brucha, panvy vykonaných skúšajúcim),
 - alebo rádiologická progresia lézií mäkkých tkanív a vnútorných orgánov (určená podľa kritérií PCWG3 na základe celotelových skenov kostí 99mTc metyléndifosfonátom, ktoré vykonal skúšajúci).
- **rPFS** (angl. radiological progression-free survival, prežívanie bez rádiologickej progresie) je čas od randomizácie k prvému rádiografickému dôkazu progresie ochorenia, ktorý sa hodnotí nezávislou hodnotiacou komisiou alebo smrťou (definovanou ako smrť z akejkoľvek príčiny do 24 týždňov od vysadenia skúšaného lieku), podľa toho, čo nastane skôr.
- **Čas do klinickej progresie** je definovaný čas od randomizácie po nárast symptomatických kostných metastáz, progresiu podľa kritérií RECIST alebo klinické zhoršenie v dôsledku rakoviny podľa názoru skúšajúceho.
- **FFS** (angl. failure-free survival, prežitie bez zlyhania) je čas od randomizácie po prvý dôkaz aspoň jedného:
 - vzostup PSA
 - progresie lokálne (v prostate), v lymfatických uzlinách alebo vo vzdialených metastázach (rádiografická progresia); alebo
 - smrť na rakovinu prostaty.
- **Čas do následnej liečby PC** je čas od randomizácie po začatie akejkoľvek následnej liečby PC, vrátane hormonálnej terapie, ChT, chirurgického zákroku alebo rádioterapie.

Kvalita života

- **EQ-5D-5L – EQ-5D** je štandardizovaný nástroj na meranie kvality života súvisiacej so zdravím vyvinutú skupinou EuroQol. EQ-5D hodnotí zdravotný stav z hľadiska piatich dimenzií zdravia.
- **Čas do zhoršenia fyzických symptómov súvisiacich s ochorením** definovaný ako čas od randomizácie do prvého dátumu, kedy pacient zaznamenal nárast fyzických symptómov súvisiacich s ochorením na základe dotazníka NCCN-FACT-FPSI-17. Dotazník NCCN-FACT-FPSI-17 hodnotí symptómy PC, symptómy liečby PC.
- **Čas do progresie bolesti** definovaný ako čas od randomizácie do prvého dátumu, kedy pacient zaznamenal progresiu bolesti, merané cez nástroj BPI-SF, ktorý hodnotí bolesť hlásenú pacientmi.

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s HSPC, u ktorých bol podávaný DART a niektorý z komparátorov. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedala 1 štúdia vid' *Tabuľka 4*. Bola nájdená štúdia jedine s komparátorom DOCT v kombinácii s placebom (PLA, ďalej ako PLA+DOCT).

DR v žiadosti dokazuje účinnosť DART voči všetkým ostatným komparátorom pomocou nepriameho porovnania sieťovou meta-analýzou (z angl. network meta-analysis, NMA) vypracovanou spoločnosťou Lumanity (ďalej len NMA DR) verzia 5.0 pre DR v 12/22.

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT02799602	ARASENS	DART	PLA + DOCT	(651:654):1305	4/2023

Zdroj: [28]

Popis klinickej štúdie ARASENS [28]

Základná charakteristika:

Štúdia ARASENS bola dvojito zaslepená multicentrická štúdia fázy 3 s intervenčným ramenom a kontrolným ramenom. V intervenčnom ramene bol podávaný DAR v kombinácii s DOCT dvakrát denne s jedlom. V kontrolnom ramene bolo podávané PLA v kombinácii s DOCT rovnakým spôsobom ako v intervenčnom. Dávkovanie DOCT bolo určené ošetroujúcim lekárom, pacienti užívali DOCT 6 cyklov od začiatku užívania DAR/PLA. Hlavným ukazovateľom bolo OS.

Štúdia bola sponzorovaná spoločnosťami Bayer a Orion Pharma.

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií:

Do štúdie boli zaradení pacienti s histologicky alebo cytologicky potvrdeným adenokarcinómom prostaty s metastatickým ochorením. Pacienti mali byť vhodní na liečbu ADT a DOCT a začali s ADT s alebo bez antiandrogénu prvej generácie, ale nie dlhšie ako 12 týždňov pred randomizáciou. Stav výkonnosti podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (ECOG, z angl. Eastern Cooperative Oncology Group) na stupni 0 alebo 1. Pacienti museli mať primeranú funkciu kostnej drene, pečene a obličiek.

Zo štúdie boli vyradení pacienti, ktorí mali predchádzajúcu liečbu: agonistami/antagonistami LHRH; inhibítormi AR druhej generácie, ako je ENZA, APA, DAR, ďalšie skúmané inhibítory AR; inhibítormi enzýmu CYP17, ako je ABI alebo perorálny ketokonazol ako antineoplastická liečba rakoviny prostaty; chemoterapiu alebo imunoterapiu rakoviny prostaty pred randomizáciou.

Opis populácie zo štúdie

Priemerný vek v štúdiu bol 67 rokov. ECOG status 0 malo 71,1% a 1 28,9%. Viac ako polovica zaradených pacientov bola kaukazského pôvodu, 36,4% pacientov bolo ázijského pôvodu. De novo metastatické ochorenie mala väčšina zahrnutých pacientov (86,1%). Gleason skóre ≥ 8 malo 78,2% a <8 malo 18,4%, u 3,4% pacientov chýbal údaj o Gleason skóre. Väčšina pacientov mala metastázy kostí (79,5%). Pacientov s viscerálnymi metastázami bolo 17,5% a 2,9% pacientov malo len neregionálne metastázy lymfatických uzlín.

Popis network meta-analýz (NMA)

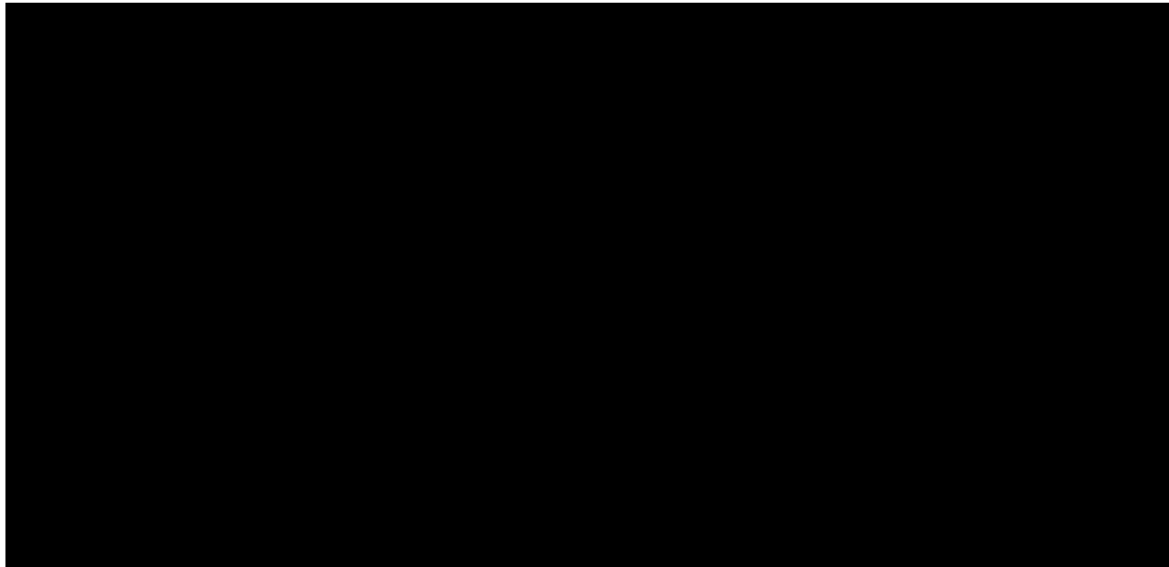
NMA DR [1]:

NMA predložená DR porovnáva účinnosť DART v porovnaní s komparátormi v ukazovateľoch OS a PFS u pacientov s mHSPC. DR vo farmako-ekonomickom modelovaní pracuje s týmito dátami. NMA analyzuje 36 identifikovaných štúdií, z ktorých zahrnula celkovo 9 RCT do hlavnej analýzy (viď. Obrázok 1). Pre NMA bol použitý Bayesovský prístup, pretože zachytáva neistotu v parametroch modelu pri zachovaní korelácie medzi účinkami liečby. K údajom boli prispôbené modely fixných efektov (FE) aj náhodných efektov (RE). Uprednostňovaný model bol vybraný na základe klinickej hodnovernosti odhadovaných relatívnych účinkov liečby a štatistických údajov o dobrej zhode modelu ako informačné kritérium pre odchýlku (angl. deviance information criterion, DIC).

NMA Menges et al. (2022) [29]:

Publikovaná NMA porovnávala účinnosť ARSI v ukazovateľoch OS, PFS, bezpečnosť, kvalita života a hodnotila aj prínosy a škody liečiv (benefit-harm assessment) u pacientov s mHSPC. Do hlavnej analýzy bolo zahrnutých celkovo 10 RCT. V NMA sa vykonali frekventistické párové metaanalýzy s RE a sieťové metaanalýzy pre OS, PFS aj bezpečnosť na základe súhrnných údajov na úrovni štúdií.

Obrázok 1: NMA DR – vytvorená sieť so zahrnutými štúdiami



Zdroj: [1]

4.2.3. Výsledky DART v porovnaní s komparátorom DOCT (štúdia ARASENS)

Mortalita (D0001) [1, 28]

V ramene DAR bol pozorovaný výrazne nižší relatívny počet úmrtí v porovnaní s liečbou PLA. Účinnosť DART na OS oproti PLA+DOCT bola štatisticky významná s HR=0,68 (CI: 0,57 – 0,80; p<0,001).

Pri 43,7 mesačnom mediáne sledovania v ramene DART nebol určený medián OS nakoľko polovica pacientov nemala udalosť OS. V ramene PLA+DOCT bol pri 42,4 mesačnom mediáne sledovania bol medián OS 48,9 mesiacov (CI: 44,4 – NE), horný interval však nebol určený (angl. not estimated, NE).

4-ročná miera prežívania bola na liečbe s DART bola 62,7% oproti liečbe PLA+DOCT s mierou prežívania 50,4%.

Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) sú k dispozícii v tabuľke nižšie.

Tabuľka 5: Výsledky klinickej štúdie ARASENS v ukazovateli mortalita

	DART (n=651)	PLA+DOCT (n=654)
Čas analýzy*	43,7 mesiacov	42,4 mesiacov
OS HR (CI; p)	0,68 (0,57 – 0,80; p<0,001)	
počet udalostí	229 (35,2%)	304 (46,5%)
4-ročná miera prežívania (CI)	62,7% (58,7 – 66,7)	50,4% (46,3 – 54,6)

* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania

Zdroj: [28]

Morbidita (D0005, D0006, D0011) [1, 28]

V štúdií ARASENS bol ukazovateľ PFS definovaný ako čas do vzniku CRPC. Účinnosť DART na PFS oproti PLA+DOCT bola štatisticky významná s HR=0,36 (CI: 0,30 – 0,42; p<0,001).

Pri 43,7 mesačnom mediáne sledovania v ramene DART nebol určený medián PFS nakoľko polovica pacientov nemala udalosť PFS. V ramene PLA+DOCT bol pri 42,4 mesačnom mediáne sledovania bol medián PFS 19,1 mesiacov (CI: 16,5-21,8).

Podrobnosti o výsledkoch v ITT populácii pacientov sú k dispozícii v tabuľke nižšie.

Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie ARASENS v ukazovateli morbidita

	DART (n=651)	PLA+DOCT (n=654)
Čas analýzy	43,7 mesiacov	42,4 mesiacov
PFS HR (CI; p)	0,36 (0,30 – 0,42; p<0,001)	
počet udalostí	225 (35%)	391 (60%)

Zdroj: [28]

Kvalita života (D0012, D0013) [28]

V štúdií ARASENS bol v skupine s DART preukázaný štatisticky významne dlhší čas do progresie bolesti s HR=0,79 (CI: 0,66 – 0,95; p=0,01). Medzi ramenami nebol štatisticky významný rozdiel v čase do zhoršenia fyzických symptómov súvisiacich s ochorením s HR=1,04 (CI: 0,89 – 1,22; p=0,59).

Tabuľka 7: Výsledky klinickej štúdie ARASENS v ukazovateli kvalita života

	DART (n=651)	PLA+DOCT (n=654)
Čas do progresie bolesti		
Medián (mesiace)	nedosiahnutý	27,5
HR (CI; p)	0,79 (0,66 – 0,95; p=0,01)	
počet udalostí	222 (34%)	248 (38%)
Čas do zhoršenia fyzických symptómov súvisiacich s ochorením		
Medián (mesiace)	19,3	19,4
HR (CI; p)	1,04 (0,89 – 1,22; p=0,59)	
počet udalostí	351 (54%)	308 (47%)

Zdroj: [28]

4.2.4. Výsledky DART v porovnaní s komparátormi DOCT, APAT, ENZAT, ABIT (NMA)

Mortalita (D0001) [1,29]

NMA DR preferovala model FE pre analýzu OS z dôvodu nižšieho DIC. ako pri modeli RE. NMA Menges zvolila pre analýzu model RE. Nižšie reportujeme výsledky z NMA DR FE, ktoré používa DR pre dôkaz účinnosti DART. Pre komplexné zhodnotenie reportujeme v tabuľke nižšie aj výsledky z NMA DR RE modelu a NMA Menges, ktorá používa model RE (Tabuľka 8).

V analýze OS podľa NMA DR aj NMA Menges dosiahla terapia DART oproti komparátorom APAT, ABIT a DOC podobné výsledky. NMA DR FE a NMA Menges RE napriek použitiu rôznych modelov boli výsledky aj intervaly spoľahlivosti podobné. NMA DR RE model vykázal širšie intervaly spoľahlivosti ako NMA Menges RE.

- DART dosiahol v porovnaní s DOCT štatisticky významný účinok na OS s HR= [] (CrI: []). Rozdiel je štatisticky významný nezávisle od aplikácie modelu RE alebo FE.
- DART vyšiel v porovnaní s komparátormi APAT, ENZAT a ABIT numericky lepšie, výsledok však nebol štatisticky významný ani v jednom prípade:
 - DART v porovnaní s APAT dosiahol HR= [] (CrI: []),
 - DART v porovnaní s ENZAT dosiahol HR= [] (CrI: []) a
 - DART v porovnaní s ABIT dosiahol HR= [] (CrI: []).

V appendixe (časť9.6) prikladáme kompletne porovnanie liečiv medzi sebou z hlavnej analýzy NMA DR a NMA Menges.

Tabuľka 8: Výsledky NMA Menges a NMA DR v ukazovateli mortalita

DART v porovnaní s	NMA Menges RE OS HR (CI)	DR NMA FE OS HR (CrI)	DR NMA RE OS HR (CrI)
DOCT	0,68 (0,57 – 0,81)		
APAT	0,80 (0,60 – 1,06)		
ENZAT	0,79 (0,59 – 1,06)		
ABIT	0,80 (0,63 – 1,01)		

Zdroj: [1,29]

Morbidita (D0005, D0006, D0011) [1,29]

NMA DR preferovala model RE pre analýzu PFS z dôvodu rôznych ukazovateľov, ktoré zastupovali PFS v štúdiách [NMA DR, Table 13 v Appendix I.III.]. Nižšie reportujeme výsledky z NMA DR RE, ktoré používa DR pre dôkaz účinnosti DART. Pre komplexné zhodnotenie reportujeme v tabuľke nižšie aj výsledky z NMA DR FE modelu (Tabuľka 9). NMA Menges neporovnávala DART s komparátormi v ukazovateli PFS.

V analýze PFS podľa NMA DR dosiahla terapia DART oproti komparátorom APAT, ABIT a DOC nasledovné výsledky:

- DART v porovnaní s DOCT dosiahol štatisticky významné HR= [redacted] (CrI: [redacted]). HR je štatisticky významný nezávisle od aplikácie modelu RE alebo FE.
- DART v porovnaní s ENZAT dosiahol štatisticky významné HR= [redacted] (CrI: [redacted]). HR je štatisticky významný nezávisle od aplikácie modelu RE alebo FE.
- DART vyšiel v porovnaní s komparátormi APAT a ABIT numericky lepšie, výsledok však nebol štatisticky signifikantný ani v jednom prípade:
 - DART v porovnaní s APAT dosiahol HR= [redacted] (CrI: [redacted]) a
 - DART v porovnaní s ABIT dosiahol ABIT HR= [redacted] (CrI: [redacted]).

V appendixe (časť 9.6) prikladáme kompletne porovnanie liečiv medzi sebou z hlavnej analýzy NMA DR a NMA Menges.

Tabuľka 9: Výsledky NMA Menges a NMA DR v ukazovateli morbidita

DART v porovnaní s	NMA Menges PFS HR (CI)	NMA DR FE PFS HR (CrI)	NMA DR RE PFS HR (CrI)
DOCT	-		
APAT	-		
ENZAT	-		
ABIT	-		

Zdroj: [1,29]

Kvalita života (D0012, D0013)

Porovnanie ukazovateľa kvality života pacientov na liečbe DART vs. komparátormi nie je k dispozícii, nakoľko ich ani jedna NMA nezahŕňala.

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí.

- Závažné nežiaduce udalosti.
- Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí.

- Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť DART v porovnaní s DOCT bola hodnotená na základe klinickej štúdie ARASENS, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2.2. Bezpečnosť DART v porovnaní s komparátormi DOCT, APAT, ENZAT, ABIT bola hodnotená v NMA Menges et al. (2022), ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2.2. Pre porovnanie DART s komparátorom DOCT z hľadiska bezpečnosti reportujeme výsledky zo štúdie ARASENS. Pre porovnanie DART s komparátormi DOCT, APAT, ENZAT a ABIT z hľadiska bezpečnosti reportujeme výsledky z NMA Menges et al. (2022). NMA Menges porovnávala bezpečnosť DART a komparátorov cez spoločného komparátora ADT v monoterapii.

4.3.3. Výsledky DART v porovnaní s komparátormi DOCT, APAT, ENZAT a ABIT

Komparatívna bezpečnosť DART v porovnaní s komparátorom DOCT (ARASENS) (C0008) [28]

Výskyt nežiaducich udalostí (NU) akéhokoľvek stupňa, NU 3. až 5. stupňa a závažných NU bol v týchto dvoch skupinách podobný:

- V ramene DART malo 99,5% pacientov NU, v ramene PLA+DOCT 98,9%.
- Závažné NU sa vyskytli u 44,8% pacientov v skupine s DART a u 42,3% pacientov v skupine s PLA+DOCT.
- Frekvencia úmrtí v dôsledku NU bola nízka a podobná v oboch skupinách (27/652 v skupine s DAR (4,1%) a 26/650 v skupine s PLA (4,0%)).
- NU 3. a 4. stupňa malo 66,1% pacientov v skupine s DAR a 63,5 % pacientov v skupine s PLA.
- Výskyt najčastejších NU (u $\geq 10\%$ pacientov) bol najvyšší v oboch skupinách počas obdobia, keď pacienti dostávali DOC s DAR alebo PLA. Vysadením DOC sa tieto NU potom postupne znižovali.
- Len málo pacientov prerušilo užívanie DAR alebo PLA v dôsledku NU (13,5% pacientov v skupine s DAR a 10,6% pacientov v skupine s PLA).
- Najčastejšie hlásené NU boli alopecia (u vyše 40% v oboch skupinách), neutropénia (vyše 38% v oboch skupinách), únava (okolo 33% v oboch skupinách) a anémia (v skupine DAR 27,8% a v skupine PLA 25,1%).

Komparatívna bezpečnosť DART v porovnaní s komparátormi DOCT, APAT, ENZAT a ABIT (NMA) (C0008) [29]

Podľa NMA Menges NU hlásených zahrnutými štúdiami došlo k zníženiu výskytu NU 1. a 2. stupňa a len k okrajovému zvýšeniu incidencie NU akéhokoľvek stupňa pre DOCT, ABIT, APAT, ENZAT a DART v porovnaní so samotnou ADT. Došlo však aj k relevantnému zvýšeniu NU 3. až 5. stupňa pri všetkých druhoch liečby v porovnaní so samotnou ADT, ktorý bol vyšší pre DOCT (IRR=3,68) a DART (IRR=3,83) ako pre ABIT, ENZAT a APAT (IRR=1,38; 1,12; 1,18) napriek značnej neistote.

Predelením ukazovateľov pomeru incidencie (angl. incidence rate ratio, IRR) NU bolo v ramene DART zvýšený výskyt NU 3. až 5. stupňa:

- V porovnaní s APAT bol 3,25-násobne vyšší výskyt (3,83/1,18).
- V porovnaní s ENZAT bol 3,42- násobne vyšší výskyt (3,83/1,12).
- V porovnaní s ABIT bol 2,78- násobne vyšší výskyt (3,83/1,38).
- V porovnaní s DOCT bol výskyt NU 3. až 5. stupňa veľmi podobný (3,83/3,68=1,04).

Český SÚKL na základe výsledkov NMA predloženej DR v režime obchodného tajomstva sa rozhodol nekategorizovať DART nakoľko bol spojený so štatisticky významným vyšším výskytom NU stupňa 3-5.

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [14]

V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta, alebo že by si podávanie zdravotníckym pracovníkom vyžadovalo mimoriadne zaškolenie.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Klinická štúdia ARASENS

Pridanie DAR do kombinácie DOCT preukázalo v štúdiu v ukazovateľoch mortality a morbidity u pacientov s mHSPC štatisticky významné prínosy. Pacienti na liečbe DART dosiahli lepšie výsledky oproti PLA+DOCT (HR OS=0,68 (CI: 0,57 – 0,80); HR PFS=0,36 (CI: 0,30 – 0,42)). 4-ročná miera prežívania bola na liečbe s DART bola 62,7% oproti liečbe PLA+DOCT s mierou prežívania 50,4%. Pri 43,7 a 41,1 mesačnom mediáne sledovania v ramene DART nebol určený medián OS ani medián PFS nakoľko polovica pacientov nemala udalosť OS a PFS.

V kvalite života nebol pozorovaný žiadny rozdiel medzi liečbou s DART a DOCT.

V celkovej populácii štúdie nebol pozorovaný rozdiel medzi liečbou DART a DOCT, obe boli spojené s podobným výskytom NU akéhokoľvek stupňa, NU 3. až 5. stupňa aj závažných NU.

NMA DR a NMA Menges

NMA DR aj NMA Menges prinášajú podobné zistenia o účinnosti DART voči komparátorom v ukazovateli mortality a morbidity. Výsledky medzi NMA DR a publikovanou NMA Menges et al. (2022) boli veľmi podobné. Štatistická sila výsledkov bola medzi modelmi rôzna. Rozdiel vyplýva predovšetkým z rozdielnej metodiky, nakoľko NMA DR bola založená na Bayesovskom prístupe a NMA Menges na frekventistickom prístupe.

V analýze OS DR použil v NMA DR model FE a NMA Menges použila model RE. Obe NMA preukázali štatisticky významné zlepšenie v ukazovateli mortality pacientov na liečbe DART voči komparátoru DOCT; DART dosiahol voči DOCT v NMA DR HR OS= [redacted] (CrI: [redacted]) a v NMA Menges HR OS=0,68 (CI: 0,57 – 0,81). NMA DR aj NMA Menges naznačujú podobné zistenia, vzhľadom na to, že ich HR sú veľmi podobné ([redacted] vs. 0,68). Intervaly spoľahlivosti/hodnovernosti medzi NMA boli takmer totožné, obe NMA tak naznačujú rovnakú veľkosť účinku.

V oboch NMA vyšli HR DART voči komparátorom APAT, ENZAT, a ABIT v ukazovateli morbidity numericky pod 1, čo naznačuje potenciálne nižšie riziko úmrtia pacientov na liečbe DART. Avšak, vzhľadom na to, že horná hranica 95% CI/CrI pre všetky HR je vyššia resp. takmer rovná 1, výsledky nie sú štatisticky významné. Intervaly spoľahlivosti/hodnovernosti pri oboch NMA sa prekrývajú, čo naznačuje, že odhady z NMA DR a NMA Menges sa navzájom štatisticky nelíšia. DART dosiahol v porovnaní s:

- APAT v NMA DR HR= [redacted] (CrI: [redacted]) a v NMA Menges HR=0,80 (CI: 0,60 – 1,06);
- ENZAT v NMA DR HR= [redacted] (CrI: [redacted]) a v NMA Menges HR=0,79 (CI: 0,59 – 1,06);
- ABIT v NMA DR HR= [redacted] (CrI: [redacted]) v NMA Menges HR=0,80 (CI: 0,63 – 1,01).

Model RE zohľadňuje v analýze prítomnosť heterogenity medzi zahrnutými štúdiami, čoho dôsledkom bývajú širšie intervaly spoľahlivosti/hodnovernosti. Širšie intervaly spoľahlivosti/hodnovernosti v RE modeli môžu byť taktiež zdôvodniteľné absenciou ďalších dôkazov pre rameno DART v NMA vzhľadom na zahrnutie iba štúdie ARASENS, ktorá ako jediná zahŕňala DART. Preto vzhľadom na (1) intervaly spoľahlivosti/hodnovernosti na hranici štatistickej významnosti, (2) model RE, ktorý zohľadňuje heterogenitu a neistotu z nej vyplývajúcu a preto rozširuje intervaly spoľahlivosti/hodnovernosti a (3) konzistentný numerický rozdiel naznačujúci klinicky významný účinok DART v porovnaní s komparátormi (v tomto prípade [redacted]% a [redacted]% zlepšenie na liečbe DART oproti komparátorom), považujeme výsledky za akceptovateľné na preukázanie účinku DART voči komparátorom APAT, ENZAT a ABIT v ukazovateli OS. Prínos je však spojený s neistotou, pretože prekročenie intervalu spoľahlivosti/hodnovernosti nad 1 indikuje nedostatok štatistickej sily výsledku, čo vedie k neistote pri interpretácii výsledkov.

V analýze PFS DR použil v NMA DR model RE vzhľadom na rôzne definície PFS v zahrnutých štúdiách. Obe modely v NMA DR (FE aj RE) preukázali štatisticky významné zlepšenie v ukazovateľoch morbidity pacientov na liečbe DART voči komparátoru DOCT a voči komparátoru ENZAT. V modeli RE dosiahol DART voči DOCT HR PFS= [redacted] (CrI: [redacted]). DART dosiahol voči ENZAT HR PFS= [redacted] (CrI: [redacted]). HR boli štatisticky významné nezávisle od aplikácie modelu RE alebo FE v NMA DR.

V NMA DR vyšiel účinok DART voči komparátorom APAT a ABIT v ukazovateli PFS numericky pod 1, čo naznačuje potenciálne nižšie riziko progresie na liečbe DART.

- DART v porovnaní s APAT dosiahol v NMA DR HR= [redacted] (CrI: [redacted]) a
- DART v porovnaní s ABIT dosiahol v NMA DR ABIT HR= [redacted] (CrI: [redacted]).

Napriek širším intervalom hodnovernosti NMA DR naznačuje potenciálny prínos DART pre PFS. RE model v NMA Menges produkoval užšie intervaly spoľahlivosti ako prístup prijatý v NMA DR. Zatiaľ čo hodnota HR pre OS z NMA DR sa tesne zhoduje s publikovanými hodnotami Mengesa, jeho širšie intervaly hodnovernosti možno pripísať použitej metodológii vytvorenia NMA. Ak by DR v NMA aplikoval metodiku podľa NMA Menges je pravdepodobné, že výsledné intervaly spoľahlivosti z RE modelu by boli užšie. Porovnanie intervalov spoľahlivosti/hodnovernosti RE modelov je v tabuľke vyššie (Tabuľka 8). Vzhľadom na tieto pozorovania pre OS považujeme za odôvodnené predpokladať, že táto úvaha by sa mohla vzťahovať aj na prípad HR PFS DART voči APAT a ABIT. Prihliadnuc na konzistentný numerický rozdiel naznačujúci klinicky významný účinok DART v porovnaní s komparátormi APAT a ABIT (v tomto prípade ■■■% a ■■■% zlepšenie na liečbe DART oproti komparátorom), akceptujeme prínos DART voči komparátorom APAT a ABIT v ukazovateli PFS. Prínos však stále zostáva spojený s neistotou. Neistota vyplýva práve z širokých intervalov hodnovernosti, pretože horná hranica pre obe HR je vyššia ako 1.

NMA Menges porovnávala aj bezpečnosť DART a komparátorov voči spoločnému komparátoru, ktorým bola monoterapia ADT. Naprieč liečbami nebol nájdený rozdiel v NU 1. a 2. stupňa. Miera výskytu NU 3. až 5. stupňa v ramene DART bola v porovnaní s APAT a ENZAT trojnásobne vyššia a v porovnaní s ABIT takmer trojnásobne vyššia. V porovnaní s DOCT bol výskyt NU 3. až 5. stupňa veľmi podobný. Výsledky boli spojené s veľmi širokými intervalmi spoľahlivosti vzhľadom na krátkosť sledovania NU oproti iným štúdiám. Porovnanie je taktiež spojené so značnou neistotou vzhľadom na krátke obdobie sledovania NU, nesúrodosť zberu dát medzi štúdiami a nezohľadnenie cenzurovania pri výpočte. Autori štúdie ARASENS uviedli, že NU boli spojené najmä s liečbou DOC, nakoľko ide o ChT. Podľa autorov štúdie NU začali klesať po vysadení DOC po 6. cykle, Menges et al. však uviedli že štúdia ARASENS systematicky zbierala informácie o NU len do 30 dní po poslednej liečebnej dávke, čo mohlo viesť k podhodnoteniu dlhodobých NU vznikajúcich v dôsledku trvalých účinkov liečby DAR.

Český SÚKL na základe výsledkov NMA predloženej DR v režime obchodného tajomstva sa rozhodol nekategorizovať DART nakoľko bol spojený so štatisticky významným vyšším výskytom NU stupňa 3-5. V rámci žiadosti o súčinnosť číslo 1 (komunikácia elektronickou poštou) sme žiadali DR o doplnenie porovnania DART s komparátormi na základe NMA. DR toto porovnanie nedoplnil (viac v časti 9.5). Výsledky bezpečnosti sú preto spojené s neistotou.

Porovnanie ukazovateľa kvality života nie je k dispozícii, nakoľko ich ani jedna NMA nezahŕňala.

Ani jedna z NMA nepoužila v hlavnej ani alternatívnej analýze hodnoty HR upravené o cross-over v štúdiách TITAN, LATITUDE a ARCHES (porovnanie vid' Tabuľka 10) a teda nedošlo ku zjavnému zvýhodneniu ani jednej z porovnávaných intervencií. V tomto aspekte sú obe NMA podobné a tento aspekt je spojený s miernou neistotou ohľadom výsledku vyjadrenom v HR.

Na zhodnotenie OS a bezpečnosti považujeme za najvhodnejšiu NMA Menges, ktorá použila pre hodnotenie OS RE model a mala pozitívnejšie hodnotenie CADTH z hľadiska transparentnosti metodológie. Podľa CADTH bola NMA Menges spoľahlivejšia ako NMA DR. NMA Menges mala komplexnejšiu a transparentnejšiu metodiku, najmä pokiaľ ide o proces vyhľadávania a výberu štúdií pre zahrnutie, ako aj hodnotenie kvality zahrnutých štúdií. V porovnaní, NMA DR chýbala transparentnosť vo viacerých aspektoch, má preto vyššie riziko zaujatosti.

NMA Menges použila v základnej analýze RE model, ktorý považujeme za vhodnejší pre analýzu OS ako FE model. RE model je vhodnejší v prípade rozdielných základných charakteristík pacientov v zahrnutých štúdiách, pretože zohľadňuje túto rozdielnosť. V NMA DR boli zahrnuté štúdie, ktoré mali pacientov s rôznymi základnými charakteristikami ako rôzne PSA, štádiá (T3 vs. T4) a pod. Niektoré charakteristiky neboli reportované ako štádium PC alebo predchádzajúca liečba pacientov, preto nebolo možné riadne porovnanie populácií zo štúdií [31, str. 71-72]. Z týchto dôvodov považujeme RE model vhodnejší ako FE model.

Pre zhodnotenie účinnosti DART v ukazovateli PFS považujeme predloženú NMA DR RE za najvhodnejšiu nakoľko použité RE model reflektovalo rôzne definície PFS medzi štúdiami.

Tabuľka 10: Porovnanie neupravených vs. upravených HR o cross-over vo vybraných štúdiách

Klinická štúdia Ukazovateľ	% pacientov v cross-overe (prechod na intervenciu v kontrolnom ramene)	Neupravený HR (CI)	Upravený HR (CI)
ARCHES (ENZAT vs. ADT)			
OS	31,3%	0,66 (0,53 – 0,81)	0,57 (0,45 – 0,70)
PFS		0,63 (0,52 – 0,76)	0,55 (0,44 – 0,67)
LATITUDE (ABIT)			
OS	12,0%	0,66 (0,56 – 0,78)	0,63 (0,53 – 0,76)
TITAN (APAT vs. ADT)			
OS	39,5%	0,65 (0,53 – 0,79)	0,52 (0,42 – 0,64)

Zdroj: [25, 30]

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- **NIHO odporúča zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia** o celkový zdravotný stav pacientov, pretože klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Nubeqa sú v predmetnej indikácii dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0-1, nakoľko v štúdiu ARASENS boli zahrnutí iba pacienti s ECOG skóre 0-1. Kanadská agentúra CADTH odporúčala užívanie u pacientov v dobrom výkonnostnom stave.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia ARASENS

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu ARASENS považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie DART voči liečbe DOCT a jej zahrnutie v NMA. Kvalita dôkazu je vysoká. NICE konštatoval dobrú kvalitu dizajnu štúdie s nízkym celkovým rizikom bias [25].

Nepriame porovnania [25, 31]

Pri hodnotení internej validity sa NIHO opieral o hodnotenie NICE a CADTH (*poznámka: NICE uvádza ako komparátory ADT v monoterapii, DOCT a ENZAT ako komparátory pre DART, NMA predložená pre NICE a CADTH však zodpovedala NMA predloženej v žiadosti na Slovensku, vyjadrenia zahraničných HTA agentúr sú preto aplikovateľné*).

NMA DR:

- **NICE dospel k záveru, že NMA DR bola vhodná na rozhodovanie.** Vo svojom základnom scenári DR použil na modelovanie OS výsledok HR FE za predpokladu žiadnej heterogenity medzi štúdiami. FE model pre OS mala nižšie skóre kritéria pre DIC ako model s RE, čo naznačuje lepšie prispôbenie modelu FE. DR použil na modelovanie PFS výsledok z HR RE z dôvodu potenciálnej heterogenity z rôznych definícií výsledkov použitých v štúdiách. NMA pre PFS mala nižšie skóre DIC ako model s FE, čo naznačuje lepšie prispôbenie modelu RE.
- **NICE uznal heterogenitu v definíciách PFS v štúdiách s HSPC. PFS v NMA meralo prostredníctvom zloženého výsledného času do CRPC alebo smrti (angl. CRPC or death, CROD).** Čas do CROD bol definovaný ako čas od randomizácie po rozvoj CRPC (buď rádiologickú, alebo biochemickú s progresiou PSA) alebo čas od randomizácie po smrť. Tento ukazovateľ sa použil ako náhrada za PFS v ekonomickom modeli. Čas do rozvoja CRPC bol sekundárnym koncovým bodom v štúdiu ARASENS. DR vysvetlil, že to lepšie odráža klinickú prax ako prežívanie bez rádiografickej progresie, ktoré sa meria podľa pevne stanoveného plánu. Zobrazovanie času do rozvoja CRPC sa vykonávalo každý rok po ukončení liečby DOC alebo podľa uváženia skúšajúceho v reakcii na klinické faktory (napríklad progresia PSA, symptomatická progresia ochorenia alebo zmena antineoplastickej liečby). NICE Skupina na hodnotenie dôkazov (angl. NICE Evidence assessment group, NICE-EAG) súhlasila s tým, že čas do CROD bol vhodnou náhradou pre PFS v modeli. Klinickí experti vysvetlili, že čas do CROD môže byť klinicky relevantnejší, pretože zobrazovanie sa robilo na základe klinicky relevantných udalostí, ako je zvýšenie hladín PSA, a nie v stanovených intervaloch pre prežitie bez rádiologickej progresie, takže je možné zistiť progresiu skôr. NICE poznamenal, že je dôležité zvážiť, nakoľko podobný alebo odlišný bol čas prežitia bez rádiologickej progresie k CROD, ale DR nemal žiadne údaje o tomto porovnaní, pretože štúdia ARASENS nebola

navrhnutá na meranie prežívania bez rádiologickej progresie v stanovených intervaloch. NICE súhlasil s tým, že čas do CROD je vhodným výsledkom na rozhodovanie [32, bod 3.7].

Boli identifikované viaceré zdroje neistoty plynúce z internej validity štúdie:

- **DR neupravil celkové výsledky OS o následnú liečbu druhým antiandrogénom, čo bolo možné v štúdiu ARASENS.** NICE-EAG a klinickí experti sa však zhodli, že druhý antiandrogén pravdepodobne nemá klinický prínos v praxi, preto nepovažovali túto úpravu za nutnú [32, bod 3.6]. V praxi na Slovensku by pacientom v následnej liečbe bola dostupná aj liečba inými antiandrogénmi ako tomu bolo v štúdiu. Úpravu HR zo štúdie ARASENS preto nepovažujeme za nutnú.
- **Štúdie ARCHES, LATITUDE a TITAN v NMA umožnili zmenu liečby po analýze primárnych ukazovateľov a odslepení pacientov, čo mohlo nadhodnotiť účinok DART voči komparátorom ENZAT, ABIT a APAT.** V štúdiu ARCHES bol prechod liečby z placebo do ramena s intervenciou 31% a v štúdiu LATITUDE to bolo 12% a v štúdiu TITAN takmer 40%. DR v NMA neprispôsobil výsledok zo štúdie o zmenu liečby. Podľa DR upravené HR nemusia odrážať klinickú prax, pretože by predpokladali, že ľudia v kontrolnej skupine následne neužívali antiandrogén. NICE-EAG vykonala analýzu scenára, ktorá upravila HR pri zmene liečby, ktorá naznačila zlepšený liečebný účinok ENZA (ARCHES) a ABI (LATITUDE) v porovnaní s DART. NICE-EAG poznamenala, že keďže v porovnávacích štúdiách došlo k zmene liečby, použitie neupravených HR môže znamenať, že relatívny účinok liečby DART bol nadhodnotený. NICE-EAG preto navrhla, že môže byť vhodné samostatné prispôsobenie na zmenu liečby v ARCHES a LATITUDE. DR tvrdil, že upravené pomery rizika môžu podhodnotiť účinnosť liečby DART, pretože po úprave bol podiel následnej liečby prvým antiandrogénom v ARASENS v porovnaní s neupravenými HR nepomerne vyšší (v štúdiách komparátorov bolo užívanie antiandrogénov v skupine PLA okolo 20% zatiaľ čo v štúdiu ARASENS to bolo vyše 56%). To by uprednostnilo komparátory ENZAT a ABIT z dôvodu väčšieho vplyvu na prežitie v skupine s placebom v dôsledku prvého antiandrogénu. NICE uznal, že použitie neupravených pomerov rizika môže lepšie odrážať klinickú prax, pretože ľudia v skupine s placebom by následne mali prvý antiandrogén a druhý antiandrogén pravdepodobne neprinesie klinický prínos [32, bod 3.10].
- V NMA DR neboli uvedené žiadne informácie o metódach výberu štúdií alebo extrakcie údajov alebo o riziku zaujatého hodnotenia. Dôležité výsledky ukazovateľov ako sú NU a HRQoL sa v NMA DR nezohľadnili. V rámci NMA bola väčšina porovnaní založená na jednotlivých štúdiách a všetky dôkazy o porovnaní s DART boli nepriame, čo zvyšuje neistotu odhadov účinnosti. Okrem toho výsledky pre OS boli vo všeobecnosti v prospech DART oproti DOCT, hoci existovali široké intervaly hodnovernosti, čo naznačuje neistotu a nepresnosť v komparatívnych odhadoch účinnosti. NMA DR nezahŕňala hodnotenie HRQoL.
- **Existuje neistota, pokiaľ ide o rozsah heterogenity a jej vplyv na výsledky NMA.** Hlavným problémom v rámci NMA bol potenciál heterogenity naprieč štúdiami, ktorá do výsledkov zaviedla neznámy stupeň skreslenia nakoľko ovplyvnila predpoklad tranzitivity (t.j. priechodnosti), čo je základný predpoklad pre porovnanie naprieč štúdiami. V NMA boli hlásené niektoré potenciálne dôležité modifikátory účinku, ale neboli upravené ani diskutované (napr. použitie predchádzajúcej liečby, Gleasonovo skóre) a trvanie sledovania sa v rámci štúdií líšilo. Vyskytli sa výrazné rozdiely v dizajne štúdií (t. j. zaslepené verzus otvorené) a základných charakteristikách, ktoré mohli zmeniť relatívne účinky liečby, ktoré boli identifikované, ale neboli zohľadnené (t. j. hladina PSA a štádium rakoviny prostaty, objem ochorenia). Ďalšími evidentnými rozdielmi v štúdiách boli predchádzajúce požiadavky na liečbu, časové obdobie, počas ktorého sa štúdie uskutočnili, a trvanie sledovania. Aj keď sa mnohé základné charakteristiky v štúdiách boli podobné, iné rozdiely medzi štúdiami (ako napr. dizajn štúdie, predchádzajúca liečba, definície výsledkov, dĺžka sledovania a časové obdobie, počas ktorého sa štúdie uskutočnili) nebolo možné vyriešiť. DR pre NICE uznal rozdiely medzi štúdiami ale nepovažoval tieto faktory za modifikátory účinku na základe rád odborníkov. NICE poznamenal, že schopnosť posúdiť všetky potenciálne modifikátory účinku je obmedzená nedostatkom relevantných údajov o podskupinách pacientov v kľúčových štúdiách, ktoré boli použité v NMA. Podľa NICE a CADTH ako také boli zistenia NMA, hoci podporujú štúdiu ARASENS, veľmi neisté v dôsledku metodických obmedzení a širokých intervalov hodnovernosti.
- **CADTH konštatoval, že výsledky NMA ukázali, že neexistujú dostatočné dôkazy na preukázanie rozdielu medzi DART a komparátormi APAT, ENZAT a ABIT pre OS.** Podľa CADTH výsledky boli nepresné, vzhľadom na široké intervaly hodnovernosti.

NMA Menges et al. (2022):

- Podľa CADTH NMA sa riadila vhodnými metódami identifikácie, zahrnutia a hodnotenia štúdií. NMA tiež vykonala hodnotenie kvality dôkazu pomocou nástroja Cochrane risk of bias 2.0. Autori dospeli k záveru, že štúdie mali nízke riziko skreslenia. Ukazovatele hodnotené v rámci NMA boli primerané.
- Hoci HRQoL boli hodnotené, porovnanie nezahrňalo DART.
- V rámci NMA bola väčšina porovnaní založená na jednotlivých štúdiách a všetky dôkazy o porovnaní s DART boli nepriame, čo zvyšuje neistotu odhadov účinnosti. Okrem toho výsledky pre OS boli vo všeobecnosti v prospech DART oproti DOCT, hoci existovali široké intervaly spoľahlivosti, čo naznačuje neistotu a nepresnosť v komparatívnych odhadoch účinnosti.
- Nezhľadnenie cross-overu v štúdiách ARCHES, LATITUDE a TITAN prináša do výsledkov neistotu. NMA nezhľadnila cross-over v štúdiách vzhľadom na fakt, že autori chceli v analýze konzistentne používať dôkaz o účinnosti na populácii pacientov ITT [29, str. 13]. Použitie neupravených HR môže znamenať, že relatívny účinok liečby DART bol nadhodnotený. Ako bolo však argumentované pri NMA DR, použitie neupravených pomerov rizika môže lepšie odrážať klinickú prax, pretože ľudia v skupine s placebom by následne mali prvý antiandrogén.
- Autori poznamenali, že tranzitivita bola hodnotená pomocou epidemiologických kritérií a prítomnosti potenciálnych modifikátorov účinku spolu s úvahami o klinickej plauzibilitate. V publikácii ani v doplňujúcom materiáli nebolo poskytnuté žiadne zdôvodnenie ani ďalšia diskusia o hodnotení tranzitivity; preto je ťažké dospieť k záveru, či bol splnený predpoklad prechodnosti.
- Menges et al. (2022) reportuje, že štyri štúdie systematicky zbierali informácie o NU len do 30 dní po poslednej liečebnej dávke (LATITUDE, ENZAMET, TITAN, ARASENS). Podľa Menges et al. to mohlo viesť k podhodnoteniu dlhodobých NU vznikajúcich v dôsledku trvalých účinkov príslušnej liečby. Okrem toho iba TITAN a ARASENS uvádzali kumulatívnu expozíciu liečby (t. j. trvanie liečby alebo kumulatívnu dávku) v študijných ramenách. Podľa Menges et al. hlásenie takýchto informácií inými štúdiami mohlo umožniť analýzy prispôbené expozícii a následne presnejšie odhady pre porovnanie medzi skupinami. Odhadované miery NU však považovali za dostatočne robustné na to, aby umožnili relatívne porovnanie medzi liečbami [33, str. 19]

Externá validita [25]

Pri posudzovaní externej validity sa NIHO opieral o hodnotenie NICE. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v externej validite štúdií:

NMA DR

- Pacienti zahrnutí v štúdiu ARASENS podľa NICE neboli plne reprezentatívni voči pacientom v praxi z dôvodu vysokého podielu pacientov s ECOG 0 a s vysokým podielom pacientov s de novo ochorením.
- V dôsledku exklúzyvnych kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi bude mať z dôvodu predchádzajúcej liečby menší efekt liečby ako boli pozorované v štúdiu. Do klinickej štúdie neboli napríklad zahrnutí pacienti, ktorí predtým používali ADT alebo liečivá ako ENZA a ABI, ktoré sú používané pacientmi v slovenskej praxi.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

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

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO. Do časti Klinická účinnosť boli pridané ďalšie ukazovatele morbidita a kvality života, špecificky boli pridané:

Morbidita

- **PFS** (progression-free survival; prežívanie bez progresie), ktoré môže byť merané ukazovateľmi:
 - **CRPC** (castration-resistant prostate cancer; rakovina prostaty rezistentná na kastráciu)
 - **rPFS** (radiological progression-free survival; prežívanie bez rádiologickej progresie)
 - **Čas do klinickej progresie**

- **FFS** (failure-free survival, prežitie bez zlyhania)
- **Čas do následnej liečby PC**

Kvalita života

- **Čas do zhoršenia fyzických symptómov súvisiacich s ochorením** meraný cez NCCN-FACT-FPSI-17.
- **Čas do progresie bolesti** merané cez nástroj BPI-SF.

Limitáciou je tiež vykonanie nesystematickeho prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátorov?

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

Darolutamid pri požadovanej výške úhrady 3 220 € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol DART ICUR voči komparátorom vo výške:

- █████ €/QALY v porovnaní s DOCT,
- █████ €/QALY v porovnaní s ABIT,
- █████ €/QALY v porovnaní s APAT a
- █████ €/QALY v porovnaní s ENZA,

pričom prahová hodnota bola 54,3-tisíc € / QALY. V základnom scenári dodanom DR by na dosiahnutie prahovej hodnoty bola potrebná zľava █████ % z maximálnej ceny vo verejnej lekární.

V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, pre ktoré model nezodpovedal klinickej praxi na Slovensku. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili s cieľom dosiahnuť vyššiu klinickú hodnovernosť. Všetky úpravy vykonané NIHO sú diskutované v časti 5.3.2. V dôsledku zmien došlo k navýšeniu ICUR DART voči všetkým komparátorom.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje DART ICUR vo výške:

- █████ €/QALY v porovnaní s DOCT,
- █████ €/QALY v porovnaní s ABIT,
- █████ €/QALY v porovnaní s APAT a
- █████ €/QALY v porovnaní s ENZAT,

pričom prahová hodnota ICUR je 54,3-tisíc € / QALY. DART dosahuje klinický prínos voči komparátorom na úrovni:

- + █████ QALY voči DOCT,
- + █████ QALY voči ABIT,
- + █████ QALY voči APAT a
- + █████ QALY voči ENZAT.

Aby bol DART nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške █████ €, čo predstavuje zľavu █████ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 220 €.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri scenári NIHO nákladovo efektívnej úhrady (█████ €) nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z, odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu. Neistota vyplýva najmä z nasledujúcich dôvodov:

- Uznanie prínosu na základe výsledkov HR OS z NMA Menges je spojené s neistotou vzhľadom na intervaly spoľahlivosti, ktoré boli na hranici štatistickej významnosti.

- Rovnako výsledky HR PFS APAT a ENZAT voči DOCT z NMA DR sú spojené s neistotou vzhľadom na široké intervaly hodnovernosti prekračujúce 1. Neistota taktiež vyplýva z neznámeho rozsahu heterogenity v NMA DR a jej vplyvu na výsledky NMA.
- Model nepredpokladá postupné vyprchanie prínosu DART na 34-ročnom horizonte.
- Výber log-normálnej funkcie pri PFS potenciálne projektuje optimistické prežívanie v stave mHSPC.
- Zastúpenie liečebných režimov v následnej liečbe a následné modelovanie nákladov je spojené s neistotou.
- Použité hodnoty utilít nepochádzali zo štúdie, ale boli odvodené z hodnotenia liečiva ENZA.

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

Za základný scenár považujeme ekonomický model dodaný v odpovedi na výzvy č. 1, ktorý obsahuje aj porovnanie s relevantným komparátorom ABIT.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 stavy – bez progresie (PFS), po progresii (angl. progressed disease, PD), a smrti. Stav PFS reprezentuje pacientov s mHSPC a stav PD reprezentuje pacientov s mCRPC.

Presuny medzi stavmi sú dané krivkou PFS a krivkou OS. Konkrétne stav:

- PFS = ukazovateľ TTCROD (angl. time to CRPC or death, zložený výsledný čas do CRPC alebo smrti) zo štúdie,
- PD = OS – TTCROD
- Smrť = 1 - OS.

V stave PFS je pacientom nepretržite podávaná aktívna liečba, ktorú môžu ukončiť v dôsledku NU alebo z vlastnej preferencie. Pacienti v čase bez aktívnej liečby pokračujú v užívaní ADT. V stave PD sa predpokladá, že pacienti prešli na následnú liečbu mCRPC.

Stav PD je rozdelený na 3 PD stavy podľa línie liečby – PD1, PD2 a PD3. Čas strávený v stave PD1 je daný celkovým časom stráveným v modelovanom PFS. Pre nasledujúce štádiá PD2 a PD3 je daný stráveným časom a trvaním liečby v predchádzajúcich líniách.

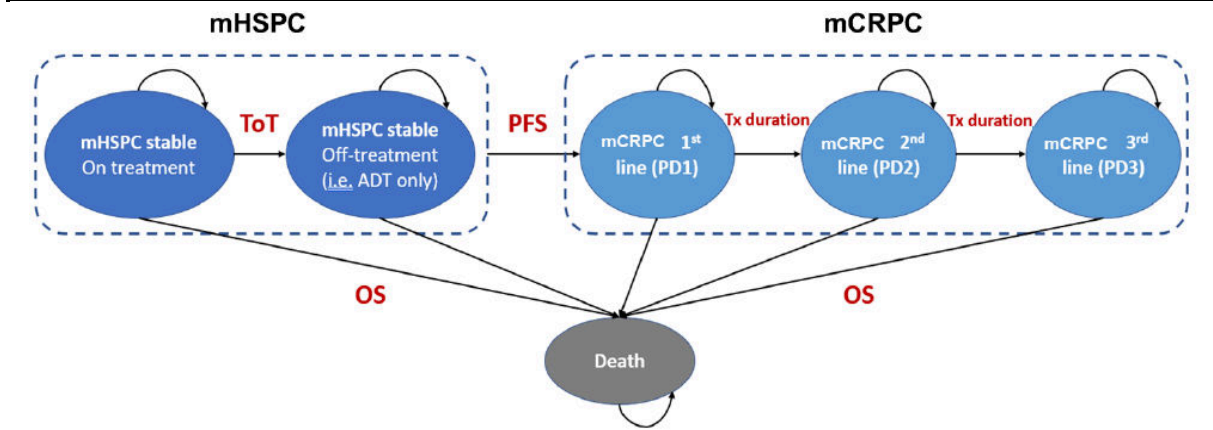
Dĺžka jedného cyklu je 28 dní, čo odráža dávkovanie DAR. Porovnanie DART s komparátormi DOCT, APAT, ENZAT a ABIT je vytvorené pomocou naviazania HR OS a HR PFS hodnôt na krivku spoločného komparátora DOCT. Hodnoty HR boli získané z NMA DR, ktorá je zhodnotená v časti 4.4.1. Na obrázku nižšie sú znázornené prechody medzi jednotlivými stavmi (Obrázok 2).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**. Model obsahuje relevantné komparátory DOCT, APT, ENZAT, a ABIT. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- Akceptujeme typ modelu PSM, nakoľko je PSM je v štandardne využívaný pre modelovanie onkologických ochorení. Akceptujeme 28-dňovú dĺžku cyklu, ktorá odráža dávkovanie DAR.
 - Anglický inštitút NICE sa vyjadroval k rovnakému farmako-ekonomickému modelu (FEM), aký DR predložil na Slovensku s dátami zo štúdie ARASENS s vyše 40-mesačným mediánom sledovania [25, str. 361-362]. NICE-EAG považoval 3-stavový PSM za vhodný pre predmetné ochorenie [25, str. 363]. Slovenský model sa oproti anglickému líši v hodnotených komparátoroch a v niektorých nastaveniach. NICE hodnotil iba porovnanie s komparátormi DOCT a ENZAT [25, str. 364]. NICE-EAG akceptoval rovnakú dĺžku [25, str. 363].
 - Kanadský CADTH sa vyjadroval k rovnakému FEM, aký DR predložil na Slovensku. Kanadský model sa však líšil vo viacerých nastaveniach v základnom scenári. CADTH hodnotil všetky komparátory relevantné pre Slovensko [31].

Obrázok 2: Štruktúra modelu



Zdroj: [1]

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatkový vek model predpokladá 66,8 roka (prebrané zo štúdie ARASENS). Zvolený bol celoživotný časový horizont 34 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Model pracuje so 100% podielom mužov. Priemerná váha pacientov v modeli je 77,5 kg (prebraná priemerná váha pacientov zo štúdie ARASENS) a BSA je 1,79.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Akceptujeme celoživotný horizont do veku približne 100 rokov. Nastavenie je v súlade s predošlými hodnoteniami NIHO v danej indikácii. V anglickom NICE hodnotení bol akceptovaný celoživotný (34-ročný) časový horizont [7, str. 365].
- Dáta o základných charakteristikách pacientov pochádzajú zo štúdie. Nepredpokladáme významný rozdiel oproti slovenskej populácii pacientov. Nastavenie je v súlade s predošlými hodnoteniami NIHO v danej indikácii. DR v Anglicku zvolil priemerný počiatkový vek, váhu a BSA rovnaké a NICE ich akceptoval [7, str. 364].
- Použitá diskontácia vo výške 5% je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Prínos DART voči komparátorom DR odvodzuje pomocou údajov zo štúdie ARASENS pri 43,7-mesačnom sledovaní a z NMA DR. Údaje o pacientoch na DART a DOCT pochádzajú zo štúdie ARASENS. Údaje o účinnosti DART a komparátorov voči DOCT pochádzajú z NMA DR.

Do ekonomického modelu vstupujú NU pre stav mHSPC odvodené z výsledkov ARASENS pre ramená DOCT a DART, z hodnotenia NICE TA721 pre ABIT, z výsledkov štúdie TITAN pre APAT a štúdie ARCHES pre ENZAT. Do úvahy DR berie NU stupňa 3 a 4, ak sa vyskytli v jednom ramene aspoň u 5% pacientov. Pre stav mCRPC vstupujú do modelu NU odvodené z výsledkov štúdie PREVAIL pre ENZA, štúdie COU-AA-302 pre ABI, štúdie TAX-327 pre DOC, štúdie TROP1 pre kabazitaxel a štúdie ALSYMPCA pre Radium-223.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Použitú údaje o účinnosti a bezpečnosti **neakceptujeme**. Pre údaje o účinnosti v ukazovateli OS preferujeme NMA Menges namiesto NMA DR. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Neakceptujeme použitie NMA DR pre HR OS, preferujeme NMA Menges, nakoľko bola podľa CADTH spoľahlivejšia ako NMA DR. Podľa CADTH NMA od Menges et al. mala komplexnejšiu a transparentnejšiu metodiku, najmä pokiaľ ide o proces vyhľadávania a výberu štúdií pre zahrnutie, ako aj hodnotenie kvality zahrnutých štúdií. Podľa CADTH chýbala NMA DR transparentnosť vo viacerých aspektoch, má preto potenciálne vyššie riziko zaujatosti (v angl. risk of bias). NMA Menges použila v základnej analýze RE model, ktorý považujeme za vhodnejší pre analýzu OS ako FE model vzhľadom na zahrnutie štúdií s populáciami s rôznymi základnými charakteristikami [31, str. 71-72]. RE model NMA Menges oproti RE model NMA DR

dokázal vytvoriť užšie intervaly spoľahlivosti/hodnovernosti, kvôli čomu považujeme výsledné HR z NMA Menges za robustnejšie (podrobná diskusia v časti 4.4.1; 4.4.2). HR DART a komparátorov voči DOCT podľa NMA Menges sú zobrazené v tabuľke nižšie (Tabuľka 11). Úprava HR OS DART a komparátorov voči DOCT na hodnoty z NMA Menges voči základnému scenáru

- zvyšuje ICUR o 1 193 €/QALY v porovnaní s DOCT
- znižuje ICUR o 16 228 €/QALY v porovnaní s ABIT
- znižuje ICUR o 4 034 €/QALY v porovnaní s APAT
- zvyšuje ICUR o 14 172 €/QALY v porovnaní s ENZAT.

Napriek použitiu RE modelu sú výsledky HR OS z NMA Menges spojené s neistotou vzhľadom na intervaly spoľahlivosti, ktoré boli na hranici štatistickej významnosti. Prekročenie intervalu spoľahlivosti nad 1 indikuje nedostatok štatistickej významnosti výsledku, čo vedie k neistote pri interpretácii výsledkov.

- Akceptujeme aplikáciu prínosu v ukazovateli PFS komparátorov voči DOCT na základe NMA DR, ktorú sme akceptovali v časti 4.4.1, nakoľko RE model reflektoval rôzne definície PFS medzi štúdiami. Napriek akceptovaniu prínosu z NMA DR v ukazovateli PFS je výsledok spojený s neistotou, pretože HR APAT a ENZAT voči DOCT mali široké intervaly hodnovernosti prekračujúce 1. Existuje tak možnosť, že APAT a ENZAT nie sú účinnejšie voči DOCT. Intervaly hodnovernosti RE modelu boli veľmi široké (nízka hodnota pod 1 a vysoká hodnota nad 1), preto nie je možné s presnosťou určiť prínos APAT a ENZAT voči DOCT, čo vedie k neistote. Neistota taktiež vyplýva z neznámeho rozsahu heterogenity v NMA DR a jej vplyvu na výsledky NMA. Ako bolo popísané v časti 4.4.2, hlavným problémom v rámci NMA bol potenciál heterogenity naprieč štúdiami, ktorá do výsledkov zaviedla neznámy stupeň skreslenia nakoľko mohla ovplyvniť predpoklad tranzitivity.
- Akceptujeme zahrnutie NU stupňa 3 a 4, ktoré sa vyskytli v jednom ramene aspoň u 5% pacientov z klinických štúdií pre ramená jednotlivých intervencií.

Tabuľka 11: Porovnanie použitých HR v základnom scenári DR vs. HR podľa NIHO

	NMA DR FE OS HR (CrI) podľa DR	NMA Menges RE OS HR (CI) podľa NIHO	NMA DR RE PFS HR (CrI) podľa DR a NIHO
DART vs. DOCT		0,68 (0,57 – 0,81)	
APAT vs. DOCT		0,86 (0,73 – 1,01)	
ENZAT vs. DOCT		0,85 (0,68 – 1,06)	
ABIT vs. DOCT		0,79 (0,64 – 0,97)	

Zdroj: [1]

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

Krivka OS DOCT je v modeli extrapolovaná parametrizovanými KM dátami zo štúdie ARASENS. Krivka OS DART je v modeli projektovaná pomocou naviazania HR OS z FE NMA DR (Tabuľka 11) na krivku OS DOCT. Krivky OS komparátorov APAT, ENZAT a ABIT sú tiež projektované pomocou naviazania HR OS z FE NMA DR na krivku DOCT.

Pre krivku DOCT DR zvolil parametrizáciu dát zo štúdie ARASENS pomocou log-logistickej funkcie, modelovanej osobitne pre rameno DOCT. Na základe AIC a BIC kritérií vychádza log-logistická funkcia ako 2. najpriaznivejšia po gamma funkcii. DR odôvodňuje jej výber najlepšou klinickou plauzabilitou na základe porovnania prežívania pacientov zo štúdie STAMPEDE a CHARTED, kde po 9. rokoch na liečbe DOCT bolo nažive 21,4% a 23,9% pacientov, v uvedenom poradí (Tabuľka 13). Pre porovnanie, log-logistická funkcia projektuje 21,4% pacientov nažive v 9. roku. Hodnoty AIC a BIC kritérií sú k dispozícii v Tabuľke 12, grafické znázornenie je na obrázkoch nižšie (Obrázok 3, Obrázok 4).

DR aplikuje na OS limitáciu všeobecnou mortalitou tak, že sa uplatňuje miera úmrtia podľa všeobecnej populácie, ak je v danom cykle vyššia ako miera úmrtia podľa OS.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Extrapoláciu OS cez aplikáciu HR OS z NMA DR na rameno DOCT **neakceptujeme**. OS v ramene DART extrapolujeme pomocou priamych dát zo štúdie a krivky OS DART a DOCT extrapolujeme pomocou generalizovanej gamma funkcie. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Neakceptujeme projekciu ramena DART pomocou naviazania HR OS z NMA DR na rameno DOCT vzhľadom na dostupnosť priamych dát ramena DART zo štúdie ARASENS. Pre rameno DART preferujeme použitie priamych dát zo štúdie. NIHO štandardne v hodnoteniach preferuje projekciu dlhodobého prežívania hodnotenej intervencie na základe priamych dát zo štúdie. Údaje zo štúdie sú priamym porovnaním (head-to-head), vyžadujú tak splnenie nižšieho počtu predpokladov ako použitie HR z NMA. Priame údaje zo štúdie sú preto spoľahlivejšie. Použitie HR z NMA je preferované iba v prípade absencie priameho porovnania. Zo štatistického hľadiska priame porovnania založené na RCT majú vysokú spoľahlivosť/validitu. NICE metodika taktiež podporuje použitie dôkazov zo štúdie, ak sú dostupné z vyššie uvedených dôvodov. NICE metodika ďalej uvádza, že priame porovnanie je preferované pred použitím HR [34, str. 18]. Úprava preferovaná NIHO voči základnému scenáru
 - zvyšuje ICUR o 27 268 €/QALY v porovnaní s DOCT
 - zvyšuje ICUR o 106 511 €/QALY v porovnaní s ABIT
 - zvyšuje ICUR o 39 253 €/QALY v porovnaní s APAT
 - zvyšuje ICUR o 32 666 €/QALY v porovnaní s ENZAT.
- Neakceptujeme výber log-logistickej funkcie pre extrapoláciu ramien DOCT a DART. Preferujeme extrapoláciu generalizovanou gamma funkciou.
 - Log-logistická funkcia projektuje nepravdepodobné prežívanie pacientov na DART voči komparátorom pri aplikovaní priamych dát (bez aplikácie všeobecnej mortality). Krivka OS DART pretína krivky OS APAT, ENZAT a ABIT (Obrázok 5). Pretnutie znamená, že od určitého bodu pacienti na DART prežívajú menej ako na intervenciách. Takúto projekciu považujeme za vysoko neplauzibilnú, pretože je klinicky nepravdepodobná. Prekríženie upozornilo na porušenie proporcionálnych rizík.
 - Pri výbere funkcie sme preto prihliadali na to, či dôjde k pretnutiu kriviek. Zvažovali sme gamma a generalizovanú gamma funkciu. NICE preferoval log-logistickú funkciu pri neaplikovaní priamych dát, vzhľadom na rovnaké prežívanie pacientov v 9. roku podľa štúdie STAMPEDE (21,4% pacientov nažive). STAMPEDE a CHARTED boli klinické štúdie, v ktorých sa porovnávala účinnosť DOCT voči ADT u pacientov s mHSPC. Medián sledovania v štúdii STAMPEDE bol 78,2 mesiacov a v štúdii CHARTED 53,7 mesiacov. Pacienti boli z hľadiska základných charakteristík podobní pacientom v štúdii ARASENS [35].
 - CADTH však uviedol, že krivka v neskorších rokoch projektuje vysoké prežívanie pacientov a preto preferoval gamma funkciu. Gamma funkcia mala taktiež najlepšie AIC a BIC hodnoty v ramene DOCT a druhé najlepšie AIC a BIC hodnoty v ramene DART, čo naznačuje vhodný štatistický fit na KM dáta zo štúdie. Gamma funkcia však projektovala o 7,5 percentuálneho bodu (p. b.) nižšie prežívanie pacientov na DOCT v 9. roku v porovnaní s výsledkami pacientov na DOCT v štúdii STAMPEDE (Obrázok 7), čo môže naznačovať podhodnotené prežívanie.
 - Zvolili sme generalizovanú gamma funkciu (Obrázok 6), ktorá mala tretie najlepšie AIC/BIC hodnoty, projektovala vyššie prežívanie pacientov na DOCT v 9. roku ako gamma funkcia (Tabuľka 13) a projektovala podobné prežívanie pacientov na DART ako log-logistická krivka (Tabuľka 14). V súlade s NICE DSU aplikujeme na obe ramená samostatnú parametrizáciu rovnakou funkciou [34]. Úprava preferovaná NIHO voči základnému scenáru
 - zvyšuje ICUR o 7 573 €/QALY v porovnaní s DOCT
 - zvyšuje ICUR o 11 096 €/QALY v porovnaní s ABIT
 - zvyšuje ICUR o 5 734 €/QALY v porovnaní s APAT
 - zvyšuje ICUR o 5 243 €/QALY v porovnaní s ENZAT.
- Akceptujeme spôsob aplikácie všeobecnej mortality na krivku OS.

Tabuľka 12: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS

	DART		DOCT	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential				
Gamma				
Gen. Gamma				
Gompertz				
log-Logistic				
log-Normal				
Weibull				

Zdroj: [1]

Tabuľka 13: Porovnanie parametrizácií OS v ramene DOCT s externými štúdiami (STAMPEDE a CHAARTED)*

Čas v rokoch	2	5	7	9	20	30
Exponential						
Log-normal						
Log-logistic						
Gompertz						
Weibull						
Gen. Gamma						
Gamma						
STAMPEDE	76,9%	48,8%	35,2%	21,4%	NA	NA
CHAARTED	83,6%	46,5%	23,9%	23,9%	NA	NA

*OS hodnoty v tabuľke sú upravené o všeobecnú mortalitu

Zdroj: [1]

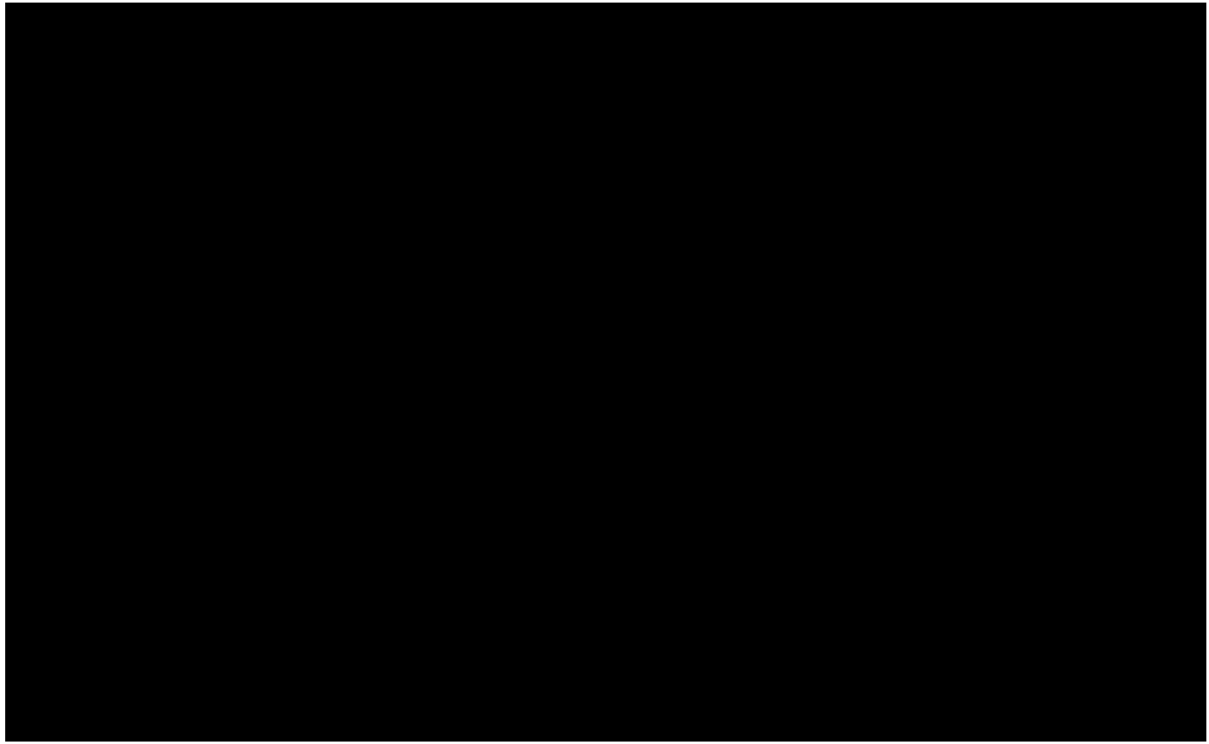
Tabuľka 14: Porovnanie parametrizácií OS v ramene DART*

Čas v rokoch	2	5	7	9	20	30
Exponential						
Log-normal						
Log-logistic						
Gompertz						
Weibull						
Gen. Gamma						
Gamma						

*OS hodnoty v tabuľke sú upravené o všeobecnú mortalitu

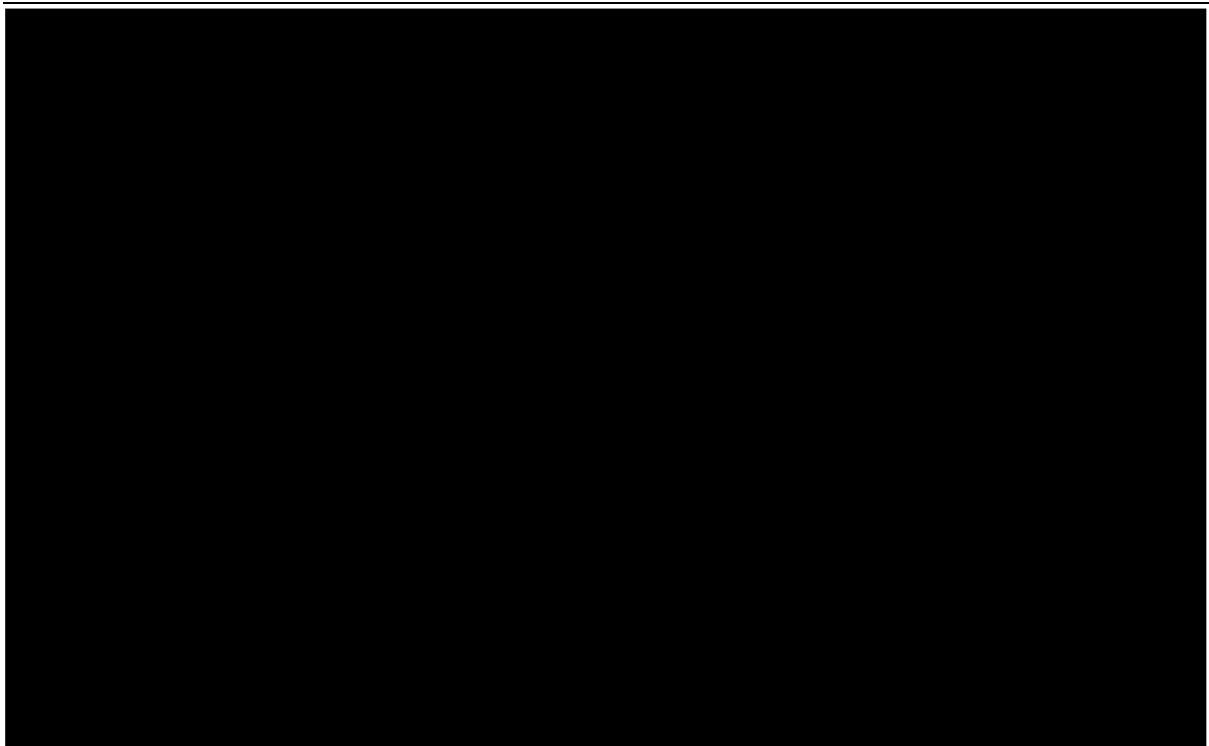
Zdroj: [1]

Obrázok 3: Prehľad parametrizácií v ramene DART v ukazovateli OS (neupravené o všeobecnú mortalitu)



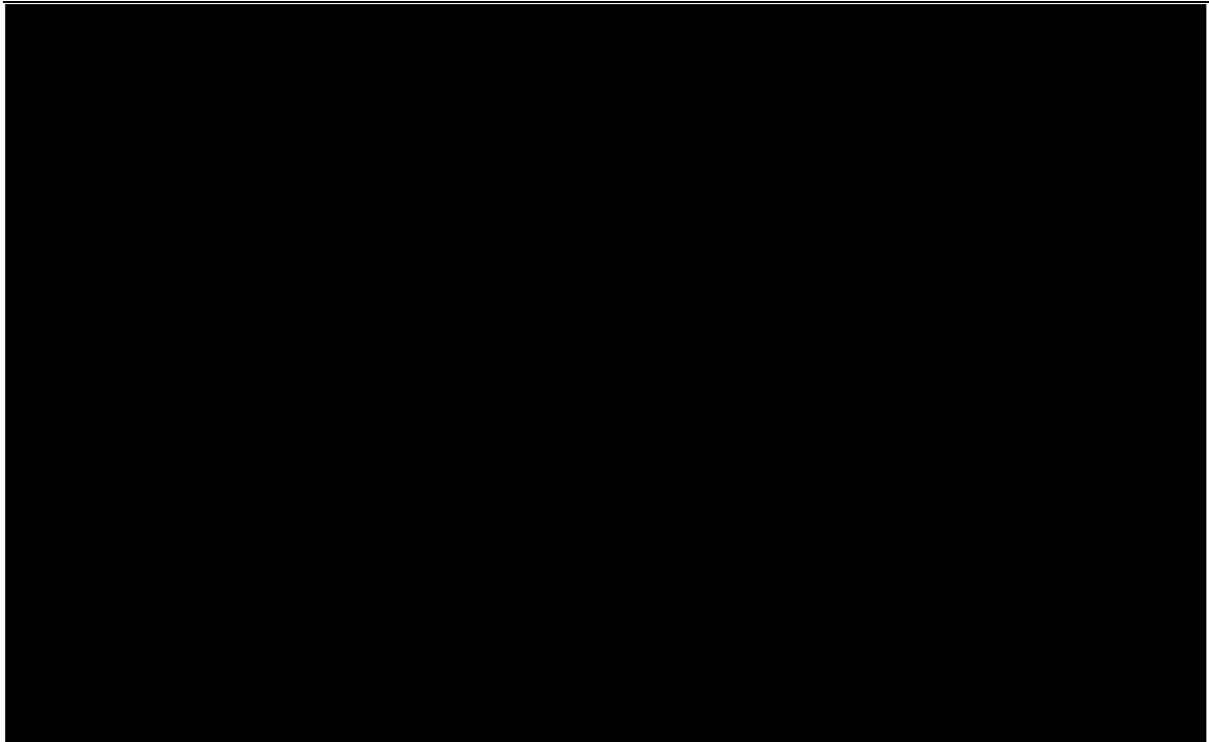
Zdroj: [1]

Obrázok 4: Prehľad parametrizácií v ramene DOCT v ukazovateli OS (neupravené o všeobecnú mortalitu)



Zdroj: [1]

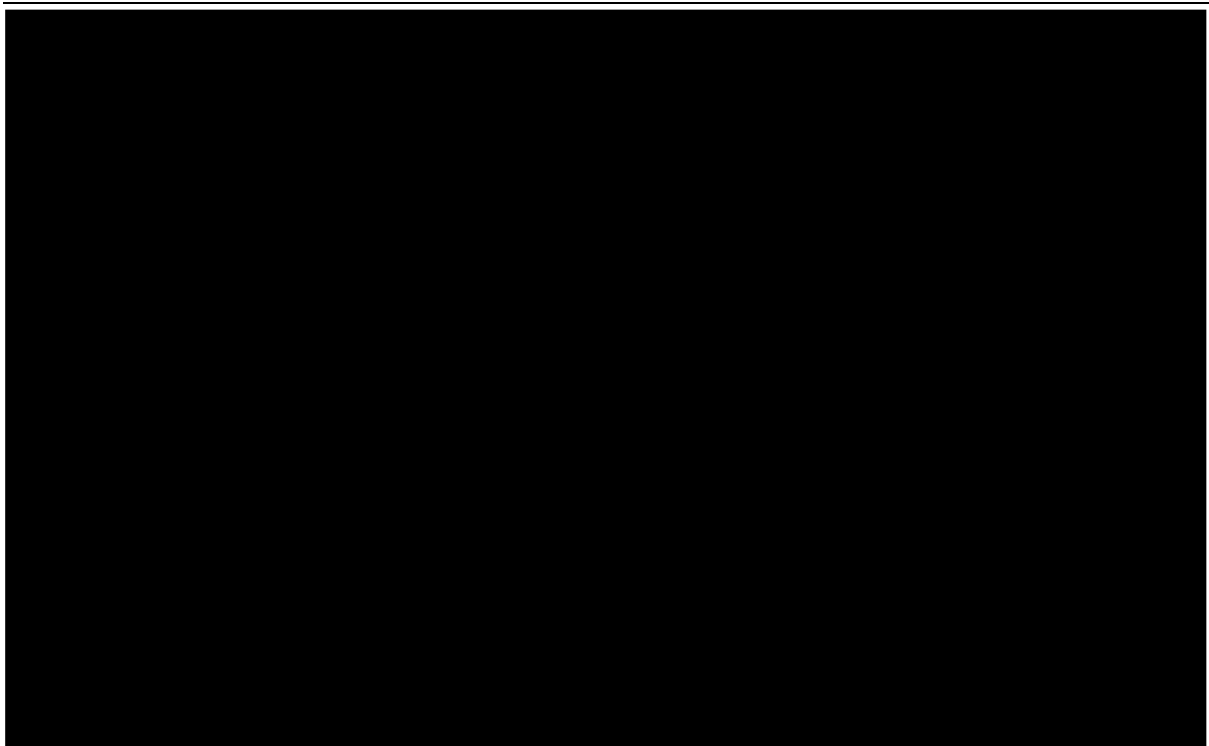
Obrázok 5: Projektované OS DART a komparátorov pri parametrizácii log-logistickej funkciou (neupravené o všeobecnú mortalitu)



Poznámka: Krivky APAT, ABIT a ENZAT sa výrazne prekrývajú s krivkou DART

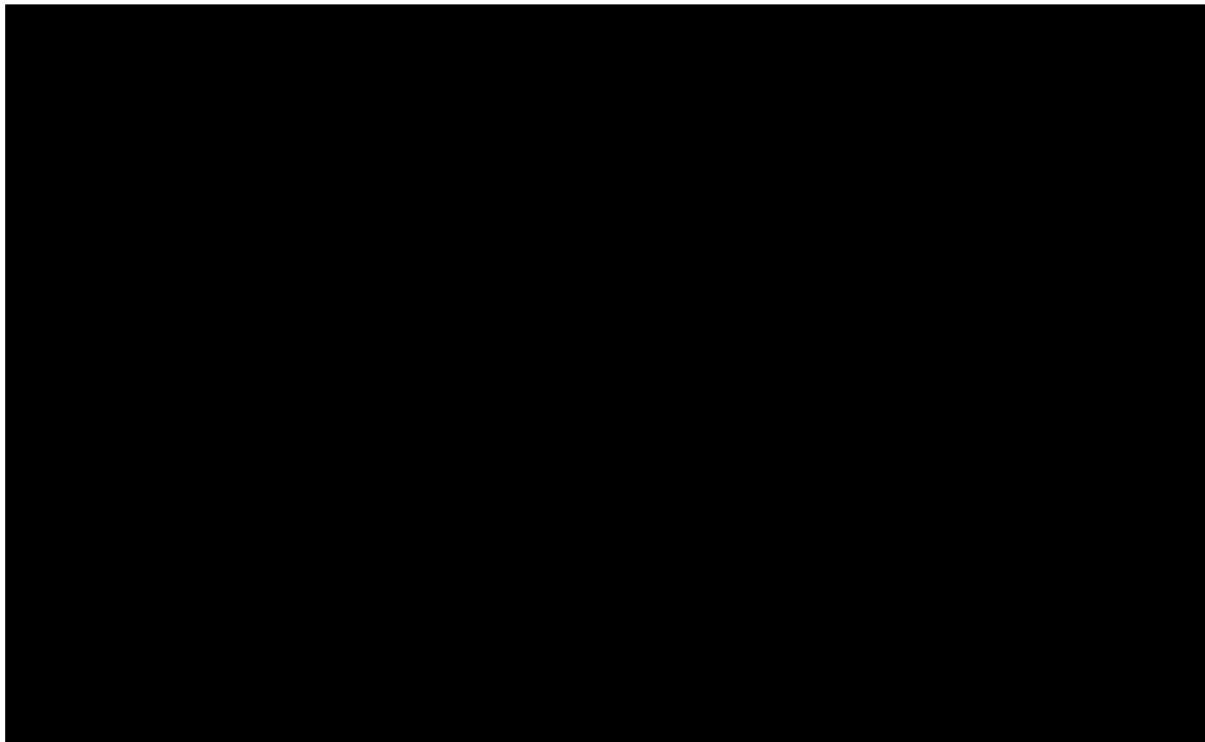
Zdroj: [1]

Obrázok 6: Projektované OS DART a komparátorov pri parametrizácii generalizovanou gamma funkciou (neupravené o všeobecnú mortalitu)



Zdroj: [1]

Obrázok 7: Projektované OS DART a komparátorov pri parametrizácii gamma funkciou (neupravené o všeobecnú mortalitu)



Zdroj: [1]

Prežívanie bez progresie

Krivka OS DOCT je v modeli extrapolovaná parametrizovanými KM dátami zo štúdie ARASENS. Krivka PFS DART je v modeli projektovaná pomocou naviazania HR PFS z FE NMA DR na krivku DOCT. Krivky PFS komparátorov APAT, ENZAT a ABIT sú tiež projektované pomocou naviazania HR PFS z FE NMA DR na krivku DOCT.

DR v základnom scenári zvolil parametrizáciu krivky PFS DOCT pomocou log-normálnej funkcie. Z hľadiska štatistických kritérií AIC a BIC vychádza pre DOCT generalizovaná gamma funkcia najpriaznivejšie (Tabuľka 15), log-normálna vychádza ako druhá najlepšia. HR PFS v modeli vychádza ukazovateľa TTCROD, ktorý kombinuje čas do CRPC a úmrtia pred progresiou zo štúdie ARASENS, ako bolo diskutované v časti 4.4.2. Grafické znázornenie je k dispozícii na obrázkoch nižšie (Obrázok 8 a Obrázok 9)

PFS bolo v základnom scenári limitované pravdepodobnosťou prežitia tak, že sa aplikuje pravdepodobnosť prežitia podľa krivky OS, ak je v danom cykle nižšia ako pravdepodobnosť zotrvania v stave PFS. PFS tak kopíruje od určitého bodu mieru úmrtnosti namiesto miery vzniku udalosti v stave PFS.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, PFS v ramene DART extrapolujeme pomocou priamych dát zo štúdie. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Neakceptujeme prístup modelovania prínosu v ramene DART na základe aplikácie HR PFS NMA na extrapolovanú krivku DOCT. Preferujeme použitie priamych údajov zo štúdie ARASENS z rovnakých dôvodov, ako sme uviedli pri OS.
- Výber log-normálnej funkcie akceptujeme, je však spojená s neistotou.
 - Log-normálna funkcia neodhaduje klinicky realistickú progresiu pacientov, pretože predpokladá, že nažive bude viac pacientov v 14./15. roku od podania DART ako predpokladá krivka OS. Tento predpoklad nie je klinicky hodnoverný vzhľadom na krivku OS DART (upravenú o všeobecnú mortalitu a parametrizovanú funkciou gen. Gamma). Na obrázku nižšie je zobrazený tento nesúlad (Obrázok 8).

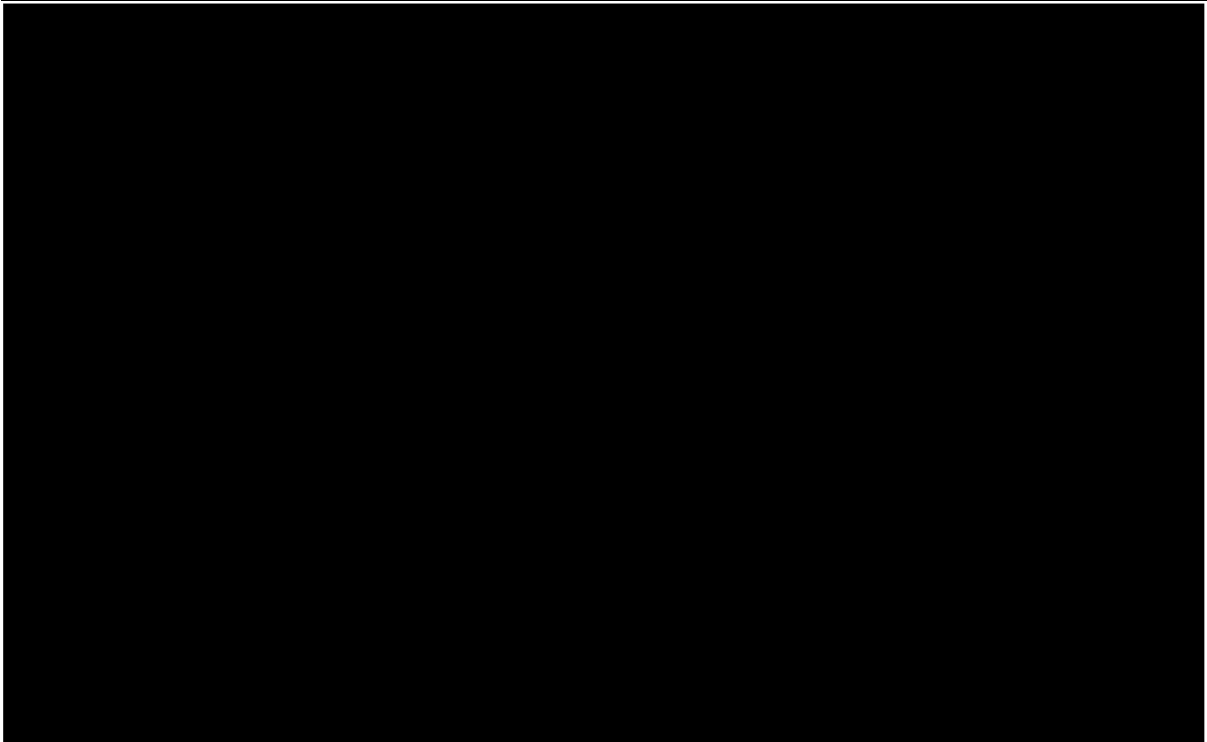
- Nakoľko je log-normálna funkcia z pohľadu ICUR konzervatívnejšia ako krivky, ktoré sa nachádzajú pod upravenou krivkou OS (exponenciálna, Weibull, Gompertz a Gamma), a zároveň je v nasledujúcom kroku krivka PFS adjustovaná krivkou OS (viac nižšie), nastavenie DR akceptujeme.
- NIHO porovnal spôsoby projekcie PFS v ramene DART – základný scenár DR vs. použitie priamych dát, ktorý preferuje NIHO. Ako je zjavné na obrázku nižšie (Obrázok 10), medzi krivkami nie je výrazný rozdiel. Extrapoláciu PFS považujeme za spojenú s neistotou kvôli vysokému počtu pacientov bez progresie aj po 20 – 30 rokoch.
- Komisia NICE dospela k záveru, že extrapolácia PFS log-normálnou funkciou pre DART a komparátory zvýšila neistotu [32; bod 3.13, str. 18]. DR modeloval PFS pomocou generalizovanej gamma funkcie vo svojom pôvodnom podaní pre NICE. Po spätnej väzbe aktualizoval parametrizáciu podľa výberu NICE-EAG, ktorý preferoval log-normálnu krivku. Podľa NICE-EAG predpokladala parametrizácia PFS generalizovanou gamma funkciou vysoké prežívanie pacientov, ktoré bolo potenciálne nadhodnotené. NICE vo finálnom hodnotení uviedol obavy z klinickej hodnovernosti odhadov PFS pre DART a jeho komparátory extrapolované na 30 rokov. Po stretnutí výboru NICE sa klinickí experti zhodli, že odhady PFS DOCT do 10 rokov boli v súlade s dôkazmi zo štúdie STAMPEDE. V 9. roku bolo podľa štúdie nažive 21,3%, log-normálna krivka predpokladá v 9. roku nažive 5,1% pacientov. Klinickí odborníci pre NICE uviedli, že odhady do 10 rokov boli v súlade s dôkazmi zo štúdie STAMPEDE. Za týmto obdobím však boli odhady PFS nad úrovňou očakávanou v klinickej praxi. Klinickí experti dodali, že je nepravdepodobné, že by ľudia boli bez progresie v priebehu 20 – 30 rokov.
- DR uviedol, že štúdie CHARTED aj STAMPEDE predpovedali vyššie percento pacientov s PFS vo všetkých hodnotených časových bodoch ako extrapolácie PFS v základom scenári. Podľa DR je to spôsobené rozdielmi v definícii klinickej progresie (TTCROD vs. rPFS) [25, str. 368-369]. Odôvodnenie považujeme za dostatočné.
- Neakceptujeme limitáciu PFS mierou prežitia v OS. Namiesto toho sme počet pacientov v PFS limitovali počtom pacientov nažive, teda počtom pacientov v OS. V základnom scenári DR aplikoval ohraničenie PFS pomocou funkcie MIN, ktorá vyberala medzi nižšou pravdepodobnosťou – t.j. pravdepodobnosťou zotrvania v stave PFS (odráža progresiu alebo úmrtie pred progresiou) alebo pravdepodobnosťou zotrvania v stave OS (odráža úmrtie pred progresiou a úmrtie po progresii). Tento prístup považujeme za nevhodný. OS zahŕňa aj mieru úmrtia po progresii, ktorá by nemala ovplyvňovať mieru vzniku udalosti v PFS. Tým pádom miera udalosti v PFS nemusí byť nevyhnutne nižšia ako miera prežívania v OS. Vzorec pre "Adjusted PFS" preto upravili tak, že funkcia vyberá krivku s nižším počtom pacientov spomedzi PFS a OS. Úprava tak zabezpečuje, že počet pacientov v PFS neprekročí počet živých pacientov. Úprava NIHO voči základnému scenáru
 - znižuje ICUR o 2 288 €/QALY v porovnaní s DOCT
 - znižuje ICUR o 4 599 €/QALY v porovnaní s ABIT
 - znižuje ICUR o 2 155 €/QALY v porovnaní s APAT
 - znižuje ICUR o 2 444 €/QALY v porovnaní s ENZAT.

Tabuľka 15: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS

	DART		DOCT	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential				
Gamma				
Gen. Gamma				
Gompertz				
log-Logistic				
log-Normal				
Weibull				

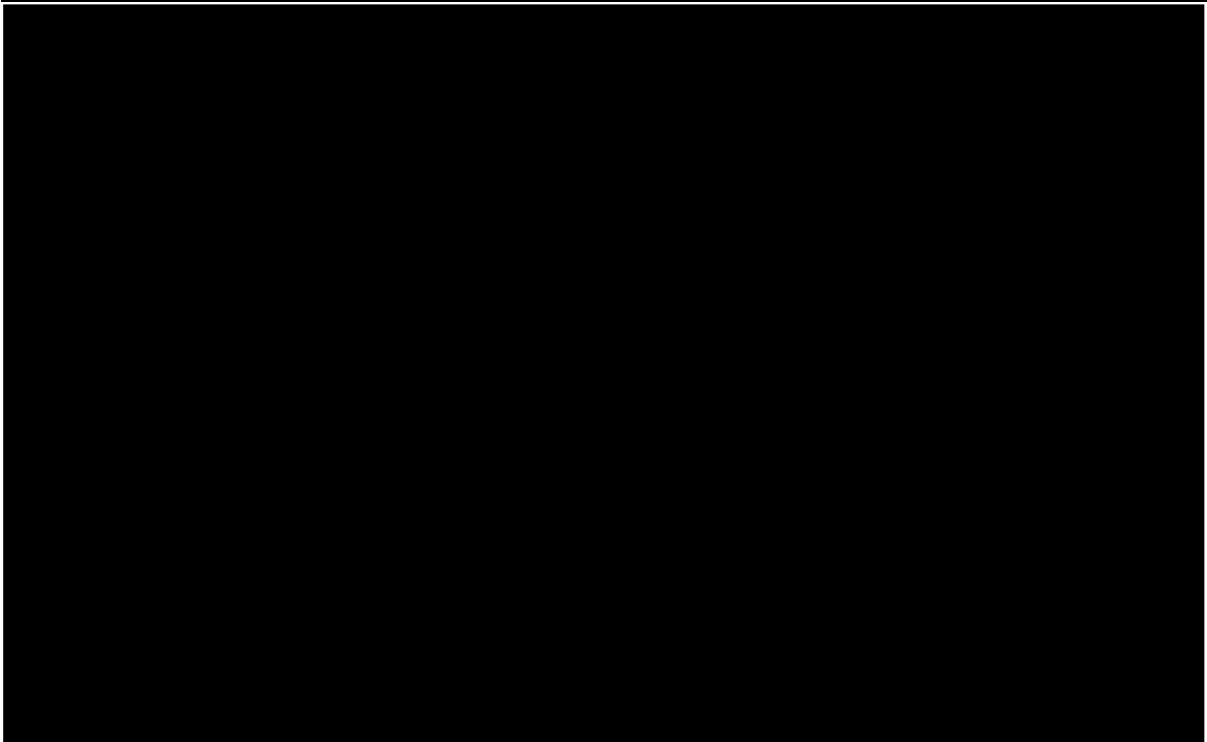
Zdroj: [1]

Obrázok 8: Prehľad parametrizácií v ramene DART v ukazovateli PFS (nelimitované OS)



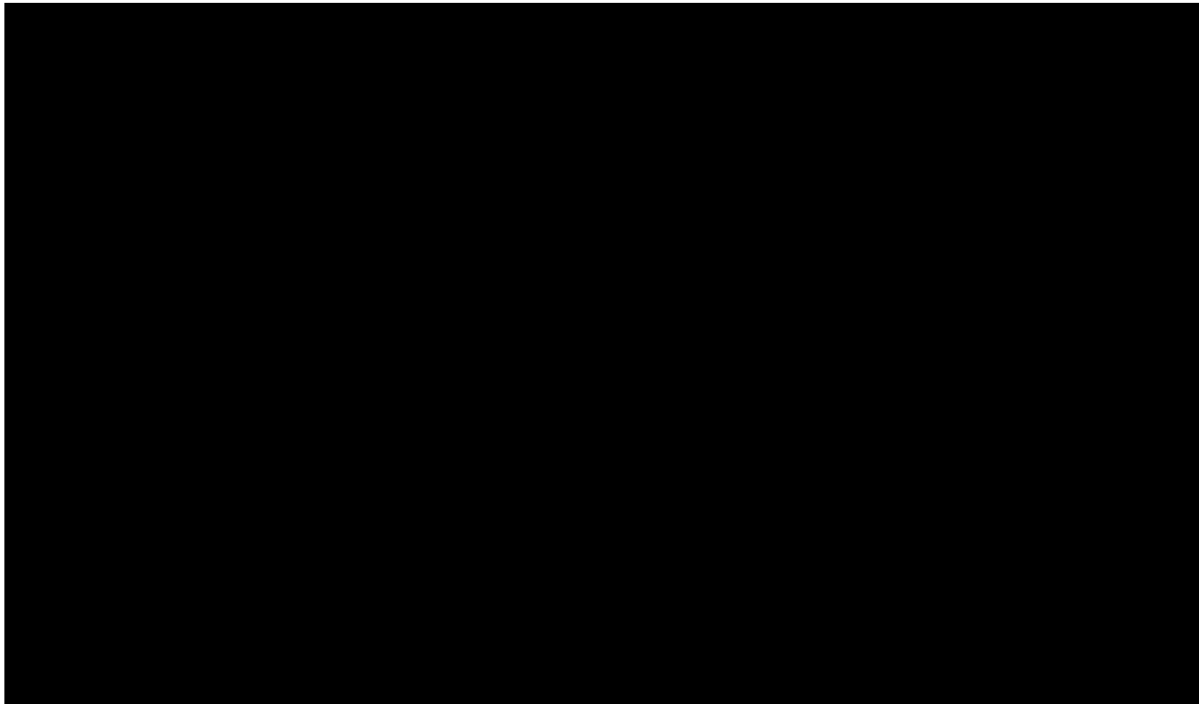
Zdroj: [1]

Obrázok 9: Prehľad parametrizácií v ramene DOCT v ukazovateli PFS (nelimitované OS)



Zdroj: [1]

Obrázok 10: Porovnanie prístupov projektovania dlhodobého prínosu DART v PFS (funkcia log-normal, nelimitované OS)



Zdroj: [1]

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos DART časom nevyprchá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, nezahrnutie vyprchania prínosu však považujeme za ďalší prvok neistoty v modeli. Evidujeme diskusiu k vyprchaniu efektu v NICE hodnotení. Klinickí experti pre NICE očakávali, že účinok DART sa zníži minimálne. Ako dôvod uviedli fakt, že štúdia ARASENS bola zrelšia štúdia s dlhším sledovaním, preto sú aj modelované extrapolácie spojené s nižšou neistotou a postupné vyprchanie prínosu by v nich už malo byť zahrnuté. Klinickí experti ďalej uviedli, že model by mal prípadné vyprchanie prínosu zachytiť, keďže DART sa užíva do progresie a nie počas pevne stanoveného časového obdobia. Keďže DR nedodal analýzu scenárov, v ktorej by prínos vyprchal, NICE dospel k záveru, že potenciálny vplyv zníženia účinku liečby nebol známy a je spojený s neistotou [32, bod 3.15 str. 19].

5.2.5. Údaje o kvalite života

Nakoľko v štúdií ARASENS nebola meraná kvalita života pomocou EQ-5D dotazníka, DR použil údaje o kvalite života z hodnotenia NICE TA712, v ktorom NICE hodnotil ENZA indikovaný pre mHSPC. DR tak použil hodnoty utilít pre stav mHSPC zo štúdie ARCHES a pre stavy mCRPC (línie 1 – 3) zo štúdie AFFIRM [36, str. 122]. V oboch štúdiách bola meraná klinická účinnosť liečiva ENZA. Keďže v štúdií ARCHES bol zber vykonaný dotazníkom EQ-5D-5L, hodnoty boli pretransformované na EQ-5D-3L [36, str. 131]. Hodnoty z týchto štúdií, ktoré boli použité v hodnotení NICE TA712, sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 16).

V modeli DR nastavil rovnakú hodnotu utility pacientov na DART a na komparátoroch v stave mHSPC (0,806) (Tabuľka 16). Hodnotu pre stav mCRPC DR vypočítal ako vážený priemer hodnôt utilít v stavoch 1.-3.+ línie mCRPC (Tabuľka 18) podľa pomeru času stráveného v jednotlivých líniiach (Tabuľka 17). Pomer času stráveného v jednotlivých líniiach vychádza z projektovaných údajov PPS. Čas strávený v stavoch PD1-PD3 je závislý od dĺžky následnej liečby v danej línii a percenta pacientov, ktorí sú stále nažive (1-OS) v čase progresie do PD1/2/3 (podiel

pacientov nažive vychádza z modelu pre stav PD1 a z akumulovaného času na následnej liečbe a času do progresie z predchádzajúcej línie (Obrázok 2). Trvanie následnej liečby podľa liečiva je uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 19). DR odhadol priemernú dobu následnej liečby úpravou mediánov trvania liečby z hodnotenia TA712. Model predpokladá, že priemerné a mediánové trvanie liečby je rovnaké pre DOC, rádium-223 a kabazitaxel, pretože majú fixné trvanie liečby. Kvalita života v stave mCRPC v režime paliatívnej liečby je predpokladaná rovnaká ako v stave mCRPC 3. línia. DR v modeli aplikoval hodnoty uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 18).

Model obsahuje možnosť zahrnutia disutility z dôvodu užívania DOC, pri ktorej sa aplikuje disutilita vo výške 0,02/rok iba počas užívania DOC. Výška disutility vychádza z NICE hodnotenia TA741, v ktorom NICE hodnotil APA pre mHSPC [25, str. 375]. V základnom scenári je toto nastavenie vypnuté.

DR aplikuje pokles kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku aplikáciou korekcie na QALY. Korekciu vypočítal ako pokles kvality života všeobecnej populácie z dôvodu veku tým, že vydělil priradené utility podľa veku v každom cykle utilitou pacienta, ktorý vstupuje do modelu vo veku 66,8 rokov. Utility všeobecnej populácie podľa veku pochádzajú z prílohy od NICE Decision Support Unit (podporný útvar pre rozhodovanie), ktorá obsahuje údaje o všeobecnej kvalite života mužov od 16 rokov v Anglicku z roku 2014 z prieskumu Health Survey for England (HSE). HSE je každoročný prieskum anglickej populácie, ktorý sa zameriava na základné otázky o zdraví jednotlivcov [37, str. 9].

DR aplikuje zníženie kvality života z dôvodu NU v stave mHSPC jednorazovo v prvom cykle a v stave mCRPC v nasledujúcich cykloch podľa počtu pacientov, ktorí sprogredovali. Zdroje údajov o percentuálnom výskyte NU sú uvedené v časti 5.2.3. Údaje o poklese kvality života z jednotlivých NÚ pochádzajú z literatúry a údaje o trvaní NU pochádzajú z predchádzajúcich hodnotení NICE.

Tabuľka 16: Prehľad kvality života podľa stavu z hodnotenia NICE TA712

Zdravotný stav	Hodnota kvality života
mHSPC	0,806
mCRPC 1. línia	0,726
mCRPC 2. línia	0,630
mCRPC 3.+ línie	0,530

Zdroj: [1]

Tabuľka 17: Vážené priemerné hodnoty kvality života v stave mCRPC podľa % času stráveného v línii

Línia liečby v stave mCRPC	Utilita podľa línie	% času strávené v zdravotnom stave				
		DART	DOCT	ABIT	APAT	ENZAT
mCRPC 1	0,726					
mCRPC 2	0,630					
mCRPC 3	0,530					
mCRPC 3+ (paliatívna liečba)	0,530					
Vážená priemerná hodnota utility v stave mCRPC						

Zdroj: [1]

Tabuľka 18: Hodnoty kvality života v stavoch mHSPC a CRPC na jednotlivých liečbach aplikované vo FEM

	mHSPC	mCRPC
DART	0,806	
DOCT	0,806	
ABIT	0,806	
APAT	0,806	
ENZAT	0,806	

Zdroj: [1]

Tabuľka 19: Priemerná doba následnej liečby (počet cyklov)

Liečivo podané v následnej liečbe	Priemerná doba liečby (cykly)
ABI	21,6
ENZA	27,8
DOC	7,1
Radium 223*	5,1
Cabazitaxel*	4,5
Bicalutamide	9,1

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, do modelu sme zahrnuli disutilitu z užívania DOC a aplikovali sme disutility pre zvyšujúci sa vek na základe Ara a Brazier (2010). Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Akceptujeme použité hodnoty utilít pre jednotlivé stavy, sú však spojené s neistotou. Použité utility boli nižšie ako utility ľudí v bežnej populácii na základe výpočtu podľa Ara a Brazier (2010). Akceptujeme použitie utilít zo štúdií liečiva ENZA, ktoré je na Slovensku kategorizované. Kvalita života v stave mHSPC sa zhodovala s kvalitou života pacientov s mHSPC v hodnotení NICE TA741, v ktorom bol hodnotený APAT [1]. Utility v stave mCRPC pre línie 1-3 boli v porovnaní s utilitami použitých v hodnotení NICE TA741 mierne vyššie [1]. NICE akceptoval použitie utilít z hodnotenia NICE TA712. NICE ďalej uviedol, že tieto utility je vhodné použiť pre DART, DOCT a ENZAT [25, str. 374]. Výšku hodnoty kvality života pre stav mHSPC sme taktiež porovnali s hodnotami, ktoré preferovala NICE-ERG v predchádzajúcich hodnoteniach liekov APAT, ENZAT a ABIT [38, tabuľka 13 na str. 380], kde v stave mHSPC bola preferovaná utilita 0,805. Rovnaký prístup výpočtu utilít cez vážený priemer pre stav mCRPC NIHO akceptoval v hodnotení č. 6 lieku Nubeqa v indikácii mCRPC [39].
- Neakceptujeme nezahrnutie disutility z užívania DOC v ramenách DART a DOCT, aplikovali sme ju do modelu. NICE uviedol, že neboli zachytené všetky NU na liečbe DOC. V hodnotení NICE TA741 (liečivo APA pre mHSPC) bola použitá disutilita pre DOC v hodnote 0,02/rok. Klinickí odborníci na zasadnutí výboru NICE vysvetlili, že NU z užívania DOC budú pravdepodobne trvať 6 – 12 mesiacov. Klinickí experti NICE vysvetlili, že pacienti s mHSPC užívajúci DOC by mali vo všeobecnosti nižšiu kvalitu života súvisiacu so zdravím v porovnaní s pacientmi liečenými ENZAT. Na základe klinických odporúčaní NICE preferoval zahrnúť disutilitu z DOC počas 6 mesiacov [25, str. 375; 32, bod 3.14 na str. 19. Úprava preferovaná NIHO voči základnému scenáru
 - mala zanedbateľný vplyv na ICUR v porovnaní s DOCT
 - zvyšuje ICUR o 2 182 €/QALY v porovnaní s ABIT
 - zvyšuje ICUR o 832 €/QALY v porovnaní s APAT
 - zvyšuje ICUR o 741 €/QALY v porovnaní s ENZAT.
- Neakceptujeme aplikáciu disutilít pre zvyšujúci sa vek na základe údajov o kvalite života z prieskumu HSE. Nastavenie DR sme porovnali s aplikáciou disutilít pre zvyšujúci sa vek na základe Ara a Brazier (2010) [40], ktorú NIHO štandardne aplikuje v modeloch. Zmena údajov zvýšila ICUR DART voči ABIT o 3,4-tisíc eur. Pôvodné nastavenie by sme ponechali, ak by zmena mala nízky dopad na ICUR, ale kvôli vysokému rozdielu považujeme za vhodnejšie aplikovať Ara a Brazier (2010) pre konzistentnosť s predchádzajúcimi hodnoteniami. Úprava preferovaná NIHO voči základnému scenáru
 - znižuje ICUR o 1 917 €/QALY v porovnaní s DOCT
 - zvyšuje ICUR o 3 383 €/QALY v porovnaní s ABIT
 - zvyšuje ICUR o 1 496 €/QALY v porovnaní s APAT
 - zvyšuje ICUR o 1 589 €/QALY v porovnaní s ENZAT.
- Akceptujeme aplikáciu disutilít z dôvodu NU. NIHO pri kontrole našlo malé nezrovnalosti vo frekvencii NU, ktoré však mali zanedbateľný dopad na ICUR.

5.2.6. Náklady

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

Na modelovanie času na liečbe boli použité dáta zo štúdie ARASENS z ramena DART, ktoré boli extrapolované. Pre získanie TOT komparátorov APAT, ENZAT a ABIT DR aplikoval HR PFS z NMA DR na extrapolovanú krivku TOT

ramena DART s predpokladom, že HR medzi TOT krivkami sa nelíši od HR medzi PFS krivkami [25, str. 132-133]. Pre rameno DOCT bola aplikovaná PFS krivka DOCT počas 4,5 cyklu, čo zodpovedá užívaniu DOC podľa SPC. Liečba ADT, ktorá je základom u intervencie aj komparátorov, je podávaná vo všetkých ramenách po celý čas. Krivky TOT boli upravené tak, aby riziko prerušenia liečby nebolo nižšie ako riziko progresie.

V základnom scenári bola na extrapoláciu TOT DART použitá funkcia generalizovaná gamma, ktorú preferoval NICE. Podľa odborníka pre NICE ostatné krivky predpokladali vysoké zotrúvanie na liečbe aj po 10 rokoch. Odborník však neočakáva v klinickej praxi viac ako 10% pacientov na liečbe po 10 rokoch [25, str. 371]. Podľa DR všetky extrapolácie TOT vykazovali dobrú vizuálnu zhodu s údajmi zo štúdie ARASENS, ako aj štatistickú zhodu na základe údajov AIC a BIC (Tabuľka 20). Generalizovaná gamma mala až šieste najlepšie AIC a BIC hodnoty. Najlepšie AIC hodnoty mala log-logistická funkcia a najlepšie BIC hodnoty mala exponenciálna funkcia. Grafické znázornenie možných extrapolácií uvádzame v grafe nižšie (Obrázok 11).

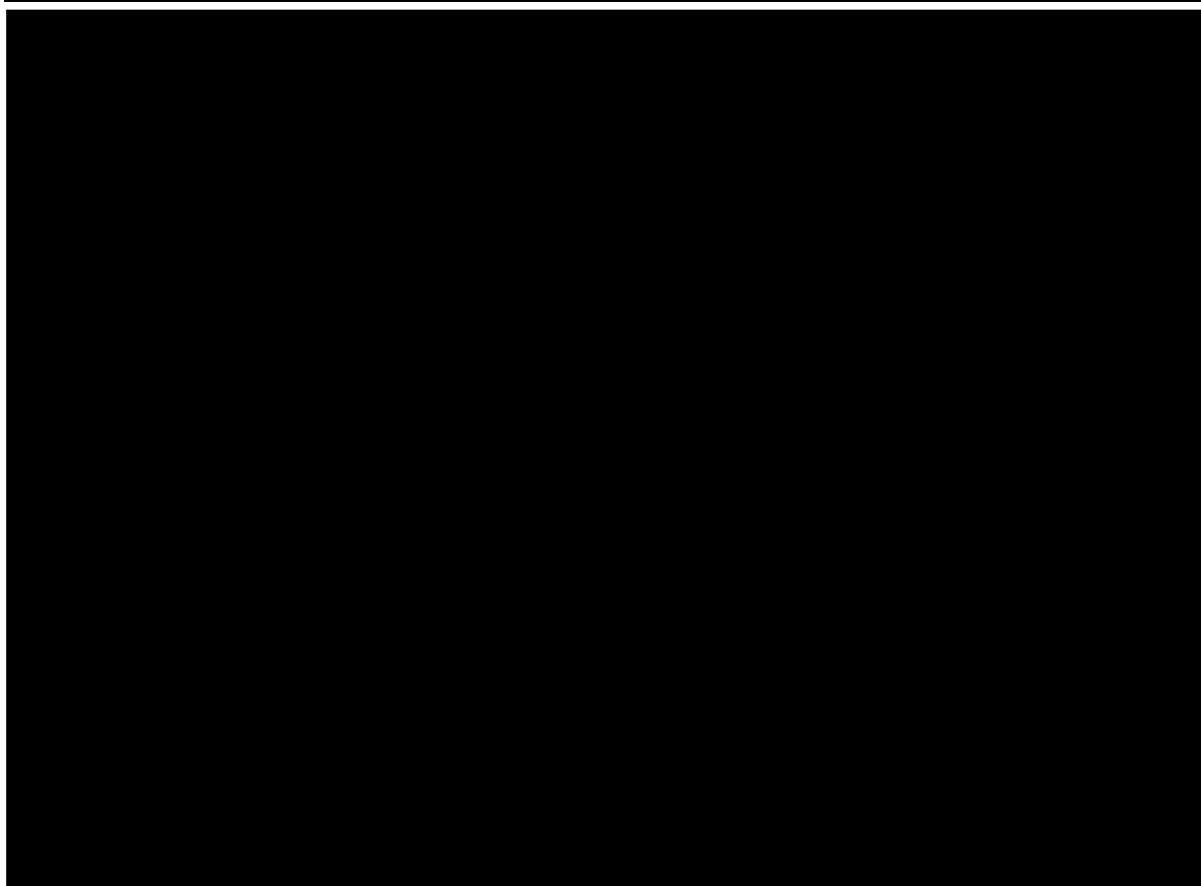
TOT je v základnom scenári limitované PFS tak, že sa aplikuje pravdepodobnosť zotrúvania v PFS, ak je v danom cykle nižšia ako pravdepodobnosť zotrúvania na liečbe.

Tabuľka 20: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli ToT v ramene DART

	AIC	BIC
Exponential		
Gamma		
Gen. Gamma		
Gompertz		
log-Logistic		
log-Normal		
Weibull		

Zdroj: [1]

Obrázok 11: Prehľad parametrizácií v ramene DART v ukazovateli TOT (nelimitované PFS)



Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Podrobné informácie uvádzame nižšie:

- Generalizovaná gamma poskytla zo všetkých extrapolácií druhý najhorší štatistický fit. Rozdiely v hodnotách AIC medzi parametrizáciami nie sú veľké a pri všetkých je dobrá vizuálna zhoda s KM dátami. Klinickí experti pre NICE sa zhodli na tom, že aj pri výbere gen. gamma po 20 rokoch bolo na liečbe viac ľudí, ako by sa očakávalo v klinickej praxi.
- Neupravená krivka TOT parametrizovaná generalizovanou gamma funkciou sa prekrížila s upravenou krivkou PFS po 20. roku, čo značí klinicky neplauzabilnú projekciu TOT. Nakoľko je generalizovaná gamma funkcia z pohľadu ICUR konzervatívnejšia ako krivky, ktoré sa nachádzajú pod upravenou krivkou PFS (exponenciálna, Weibull a Gamma), a zároveň je v nasledujúcom kroku krivka TOT adjustovaná krivkou PFS, nastavenie DR akceptujeme.
- Akceptujeme limitáciu TOT mierou vzniku udalosti v PFS.

Náklady na lieky

DR použil náklady na balenia liekov podľa zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) z 05/2023. Dávkovanie bolo nastavené podľa SPC jednotlivých liečiv.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, vzhľadom na neaktuálne veľkosti balenia a úhrady a vzhľadom na neverejné úhrady liekov APA a ENZA. Model sme upravili, úpravy sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 21). Podrobné informácie o úpravách uvádzame nižšie:

- Jednotkové náklady relevantné pre ekonomický model sme upravili podľa ZKL 10/2023 [41]. Zistili sme nižšiu úhradu pri liečivách ABI a triptorelín, ktorú sme aplikovali v modeli.
- Zistil sme, že veľkosti balenia degarelixu sú väčšie aké boli uvedené v modeli, údaje sme preto upravili.
- Taktiež sme upravili dávkovanie goserelínu, ktorý sa podľa SPC užíva raz za 12 týždňov.
- Náklady na APA sme upravili na neverejnú výšku úhrady z verejného zdravotného poistenia (VZP) podľa zmluvy s držiteľom registrácie lieku Erleada (uplatňujeme výšku úhrady ■■■■ €, t.j. zľava z verejnej úhrady Erleada vo výške ■■■■%). Táto zľava vyplýva zo Zmluvy o podmienkach úhrady lieku Erleada (MEA, angl. managed entry agreement).
- Náklady na ENZA sme upravili na neverejnú výšku úhrady z VZP podľa zmluvy s držiteľom registrácie lieku Xtandi (uplatňujeme výšku úhrady ■■■■ €, t.j. zľava z verejnej úhrady Xtandi vo výške ■■■■%). Táto zľava vyplýva zo Zmluvy o podmienkach úhrady lieku Xtandi (MEA).
- Úprava preferovaná NIHO voči základnému scenáru
 - znižuje ICUR o ■■■■ €/QALY v porovnaní s DOCT
 - zvyšuje ICUR o ■■■■ €/QALY v porovnaní s ABIT
 - zvyšuje ICUR o ■■■■ €/QALY v porovnaní s APAT
 - zvyšuje ICUR o ■■■■ €/QALY v porovnaní s ENZAT.

Použitá frekvencia dávkovania sa zdá byť v súlade s klinickou praxou.

Tabuľka 21: Náklady na lieky – porovnanie základného scenára DR s úpravami NIHO

	Základný scenár DR	NIHO úprava	Zdroj úprav
Úhrada ABI	910,78 €	575,65 €	ZKL 10/2023
Úhrada ENZA	2 871,57 €	■■■■ €	MEA zmluva
Úhrada APA	3 161,75 €	■■■■ €	MEA zmluva
Veľkosť balenia degarelixu	1x120mg	2x120mg	ZKL 10/2023
Veľkosť balenia degarelixu	1x80mg	3 x80mg	ZKL 10/2023
Úhrada Triptorelínu	72,92 €	72,44 €	ZKL 10/2023
Dávkovanie goserelínu	Každých 28 dní	Každých 84 dní (=7dní*12 týždňov)	SPC goserelínu

Zdroj: [1, 41]

Náklady na následnú liečbu

Podobne ako pri kvalite života v stave mCRPC, DR aplikuje lump-sum náklady na následnú liečbu v stave mCRPC. Model zahŕňa náklady na liečbu v 3 líniiach následnej liečby v stave mCRPC. Pomocou percentuálneho rozdelenia

liečby s pridruženými dĺžkami liečby (Tabuľka 22), obstarávacími nákladmi a administratívnymi nákladmi v jednotlivých líniah DR vypočítal jednorazovú paušálnu sumu v stave mCRPC, ktorá bola následne aplikovaná v modeli.

DR na základe údajov o nákladoch na lieky a trvaní liečby vypočítal pomocou efektívnej periodickej sadzby a funkcie PV (present value, funkcia pre výpočet súčasnej hodnoty) priemernú jednorazovú úhradu nákladov na lieky v súčasnej hodnote (Tabuľka 22). Trvanie následnej liečby podľa liečiva je uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 22), výpočet je vysvetlený v časti 5.2.5.

Pre získanie celkovej váženej úhrady za následnú liečbu v stave mCRPC (lump-sum) DR aplikoval na danú priemernú jednorazovú úhradu percentuálne zastúpenie jednotlivých liečob pre každú líniu. Výsledné náklady na následnú liečbu sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 23). Percentuálne rozdelenie liečob podľa intervencie a líní vychádzalo z kvalitatívneho prieskumu spoločnosti PharmIn [13, 1]. Uvedené hodnoty sú výsledkom prieskumu metódou Delphi panel, ktorého sa zúčastnili piati odborníci zo zdravotníckych zariadení na Slovensku, a sú uvedené v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 22: Priemerná doba liečby v nasledujúcich líniah stavu mCRPC po progresii

Liečivo podané v následnej liečbe	Priemerná doba liečby (cykly)	Priemerná jednorazová úhrada v súčasnej hodnote
ABI	21,6	■ €
ENZA	27,8	■ €
DOC	7,1	■
Radium 223*	5,1	■
Cabazitaxel*	4,5	■
Bicalutamide	9,1	■

Zdroj: [1]

Tabuľka 23: Lump-sum náklady na liečbu a jej podanie v stave mCRPC

Liečba	Lump-sum náklady na liečbu v stave mCRPC	Lump-sum náklady na podanie v stave mCRPC
DART	■ €	■
DOCT	■ €	■
ABIT	■ €	■
APAT	■ €	■
ENZAT	■ €	■

Zdroj: [1]

Tabuľka 24: Zastúpenie liečob v následnej liečbe po režime DART

	Následná liečba		
	1L	2L	3L
BISC/bez liečby	■	■	■
ADT	■	■	■
ABI	■	■	■
ENZA	■	■	■
DOCE	■	■	■
Radium-223	■	■	■
Kabazitaxel	■	■	■
Olaparib	■	■	■
Bicalutamide	■	■	■

Zdroj: [1]

Tabuľka 25: Zastúpenie liečob v následnej liečbe po režime DOCT

	Následná liečba		
	1L	2L	3L
BISC/bez liečby	■	■	■
ADT	■	■	■
ABI	■	■	■
ENZA	■	■	■
DOCE	■	■	■
Radium-223	■	■	■
Kabazitaxel	■	■	■
Olaparib	■	■	■
Bicalutamide	■	■	■

Zdroj: [1]

Tabuľka 26: Zastúpenie liečob v následnej liečbe po režime ABIT

	Následná liečba		
	1L	2L	3L
BISC/bez liečby	■	■	■
ADT	■	■	■
ABI	■	■	■
ENZA	■	■	■
DOCE	■	■	■
Radium-223	■	■	■
Kabazitaxel	■	■	■
Olaparib	■	■	■
Bicalutamide	■	■	■

Zdroj: [1]

Tabuľka 27: Zastúpenie liečob v následnej liečbe po režime APAT

	Následná liečba		
	1L	2L	3L
BISC/bez liečby	■	■	■
ADT	■	■	■
ABI	■	■	■
ENZA	■	■	■
DOCE	■	■	■
Radium-223	■	■	■
Kabazitaxel	■	■	■
Olaparib	■	■	■
Bicalutamide	■	■	■

Zdroj: [1]

Tabuľka 28: Zastúpenie liečob v následnej liečbe po režime ENZAT

	Následná liečba		
	1L	2L	3L
BISC/bez liečby	■	■	■
ADT	■	■	■

	Následná liečba		
	1L	2L	3L
ABI	■	■	■
ENZA	■	■	■
DOCE	■	■	■
Radium-223	■	■	■
Kabazitaxel	■	■	■
Olaparib	■	■	■
Bicalutamide	■	■	■

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**, ktorá vychádza najmä zo zloženia následnej liečby. Podrobná diskusia je uvedená nižšie:

- Akceptujeme spôsob výpočtu lump-sum nákladov, rovnaký prístup akceptovalo NIHO č. 6 [39] a tiež ho akceptoval NICE [25, str. 379].
- Akceptujeme uvedené percentuálne zastúpenie liečob nasledujúcich po jednotlivých liečebných režimoch DART, DOCT, ABIT, ENZAT a APAT, je však spojené s neistotou z nasledujúcich dôvodov:
 - DR v následnej liečbe po režimoch DART a DOCT zahŕňa aj liečbu ABI. Podľa platného indikačného obmedzenia (ZKL 11/2023) však je ABI indikovaný iba pre pacientov, u ktorých doposiaľ nie je klinicky indikovaná chemoterapia. Režimy DART a DOCT pritom chemoterapiu (teda DOCE) zahŕňajú.
 - Kabazitaxel a bicalutamid uvádza DR v následnej liečbe po všetkých režimoch, avšak liečivá nie sú kategorizované (ZKL 11/2023) ani uvedené v zozname liekov hradených nad rámec kategorizácie [42]. Zároveň v SPC kabazitaxelu je liečivo indikované len pacientom predliečeným DOCE. V režimoch ENZAT, APAT a ABIT by malo byť možné ho užívať len v druhej a tretej línii následnej liečby, ak pacienti užívali liečbu obsahujúcu DOC v prvej línii následnej liečby.
 - Olaparib DR uvádza v zastúpení 0% v následnej liečbe po každom režime. Odborník, ktorého oslovil NIHO, však v dotazníku uviedol olaparib ako jednu z možných následných liečob. Odborník zároveň neuviedol iné režimy, ako napr. ABI, ENZA, kabazitaxel, Radium 233 ako možnú následnú liečbu.
 - NIHO vykonal analýzu scenárov alternatívneho zloženia následnej liečby v jednotlivých režimoch. V prípade, že po DART, ENZAT, ABIT a APAT je zvolené rovnaké zastúpenie liečob (možnosť vo FEM, aplikovanie zastúpenia liečob podľa štúdie ARASENS), vplyv na výslednú potrebnú zľavu pre dosiahnutie nákladovo efektívnej úhrady je veľmi nízky. Rovnako ani ďalšie skúšobné nastavenia nemali výrazný vplyv na zľavu. Vzhľadom na to, že sme nemali k dispozícii iné hodnovernejšie percentuálne zastúpenie liečob, akceptujeme nastavenie DR s neistotou.

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri prínosoch. Pri nákladoch DR aplikuje korekciu iba pri nákladoch na ADT a nákladoch na monitoring.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. DR nevysvetlil prečo vybral aplikáciu korekcie iba pri ADT a nákladoch na monitoring pacienta. Aplikácia korekcie na všetky prínosy a iba na niektoré náklady predstavuje konzervatívny prístup, spôsob aplikácie preto považujeme za akceptovateľný.

Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na výkony použil Databázu jednotkových nákladov MZ [43] a na pomery a frekvenciu jednotlivých výkonov použil údaje z kvalitatívneho prieskumu spoločnosti Pharm-In [13]. Náklady na NU taktiež vychádzajú z kvalitatívneho prieskumu spoločnosti Pharm-In.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, v postupe DR sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. Niektoré úhrady za výkony nebolo možné overiť, čo predstavuje neistotu spojenú s výslednými nákladmi na monitoring.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR nepredpokladá, že vznikne odpad z nespotrebovaných zvyšky liekov vo forme tabliet (t.j. DAR, APA, ABI, ENZA) resp. nepoužitých balení. DR počíta s odpadom u DOC.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. K celkovým nákladom u DART, APAT, ABIT a ENZAT sme pripočítali náklady na polovicu nespotrebovaného balenia. Predpokladáme, že priemerne pacienti nespotrebojú polovicu balenia lieku (za ktorú už vznikla úhrada VZP) a nespotrebované zvyšky liekov sa vyhadzujú. Pre všetky intervencie podávané v tabletách sme preto k celkovým nákladom pripočítali náklad na polovicu nespotrebovaného balenia lieku, nakoľko základný scenár DR nepočítal s nákladmi na odpad na tieto lieky (v modeli je drug cost per administration with wastage je rovnaká ako drug cost per administration). V náklade zohľadňujeme aj diskontáciu. Tento postup je konzistentný s ostatnými NIHO hodnoteniami. Úprava NIHO voči základnému scenáru

- zvyšuje ICUR [redacted] €/QALY v porovnaní s DOCT
- zvyšuje ICUR [redacted] €/QALY v porovnaní s ABIT
- zvyšuje ICUR o [redacted] €/QALY v porovnaní s APAT
- zvyšuje ICUR o [redacted] €/QALY v porovnaní s ENZAT.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

Model pri opakovaných zmenách často zlyhá a znovu sa reštartuje. V rozbere chýbali niektoré vysvetlenia zvolených nastavení aj porovnaní, ako napríklad porovnanie bezpečnosti DART s komparátormi.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme ekonomický model dodaný v odpovedi na výzvy č. 1, ktorý obsahuje aj porovnanie s relevantným komparátorom ABIT. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 29).

DART pri úhrade 3 219,99 € v základnom scenári DR nie je nákladovo efektívny voči všetkým relevantným komparátorom

- s hodnotou ICUR [redacted] €/QALY voči DOCT
- s hodnotou ICUR [redacted] €/QALY voči ABIT
- s hodnotou ICUR [redacted] €/QALY voči APAT
- s hodnotou ICUR [redacted] €/QALY voči ENZAT.

Prahová hodnota ICUR je 54,3-tisíc € / QALY.

Aby liek Nubeqa bol nákladovo efektívny v základnom scenári DR, úhrada za jedno balenie Nubeqa v indikácii dospelých mužov s mHSPC by mohla byť maximálne vo výške [redacted] €, čo znamená zľavu [redacted] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 219,99 eur.

Tabuľka 29: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	DART	DOCT	ABIT	APAT	ENZAT
Roky života	■	■	■	■	■
PFS	■	■	■	■	■
PPS (Lump sum)	■	■	■	■	■
QALY	■	■	■	■	■
PFS	■	■	■	■	■
PPS (Lump sum)	■	■	■	■	■
AE-disutility	■	■	■	■	■
Náklady	■	■	■	■	■
Náklady na aktívnu liečbu	■	■	■	■	■
Náklady na podávanie aktívnej liečby	■	■	■	■	■
Náklady na ADT a jej podávanie	■	■	■	■	■
Náklady na následnú liečbu a podávanie	■	■	■	■	■
Náklady na monitoring mHSPC	■	■	■	■	■
Náklady na monitoring mCRPC	■	■	■	■	■
Náklady na NU	■	■	■	■	■
Náklady na terminálnu starostlivosť	■	■	■	■	■
DART vs.	-	DOCT	ABIT	APAT	ENZAT
Inkrementálne QALY	-	■	■	■	■
Inkrementálne náklady	-	■ €	■ €	■ €	■ €
ICUR	-	■ €	■ €	■ €	■ €
Prahová hodnota – násobok*	-	3	3	3	3
Prahová hodnota – v eur*	-	54 326 €/QALY	54 326 €/QALY	54 326 €/QALY	54 326 €/QALY

* doplnené NIHO

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

5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR ukazuje, že DART kombinácia nie je nákladovo efektívna voči žiadnemu komparátoru pri požadovanej úhrade.

Identifikovali sme viacero 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):

- Použitie údajov zo štúdie ARASENS pre rameno DART pre projekciu dlhodobého prínosu v OS a PFS;
- Zmena extrapolácie OS DOCT a DART z log-logistickej funkcie na generalizovanú gamma funkciu;
- Zmena HR z NMA DR na HR z NMA Menges pri OS;
- Limitácia PFS počtom pacientov v OS;
- Aplikácia výpočtu podľa Ara a Brazier (2010) pre pokles kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku;
- Aplikácia disutility počas užívania DOC;
- Úprava nákladov za ABI a triptorelínu a úpravy v údajoch o balení degarelixu podľa ZKL 10/2023; úprava nákladov za ENZA, APA podľa MEA zmlúv; úprava dávkovania goserelínu podľa SPC
- V ramenách DARO, APA, ABI A ENZA je zahrnutý náklad na polovicu nespotrebovaného balenia pre započítanie nákladov na odpad.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení farmako-ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky uvedenej nižšie (Tabuľka 30), **DART nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade voči žiadnemu komparátoru.**

Podľa NIHO nastavenia dosahuje DART ICUR vo výške:

- █████ €/QALY v porovnaní s DOCT
- █████ €/QALY v porovnaní s ABIT
- █████ €/QALY v porovnaní s APAT
- █████ €/QALY v porovnaní s ENZAT.

Prahová hodnota ICUR je 54,3-tisíc € / QALY.

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Nubeqa v indikácii dospelých mužov s mHSPC maximálne vo výške █████ €, čo znamená zľavu █████% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 220 eur.

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

Tabuľka 30: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	DARO	DOCT	ABIT	APAT	ENZAT
Roky života	████	████	████	████	████
PFS	████	████	████	████	████
PPS (Lump sum)	████	████	████	████	████
QALY	████	████	████	████	████
PFS	████	████	████	████	████
PPS (Lump sum)	████	████	████	████	████
AE-disutility	████	████	████	████	████
Náklady	████	████	████	████	████
Náklady na aktívnu liečbu	████	████	████	████	████
Náklady na administráciu aktívnej liečby	████	████	████	████	████
Náklady na ADT a jej administráciu	████	████	████	████	████
Náklady na následnú liečbu a administráciu	████	████	████	████	████
Náklady na monitoring mHSPC	████	████	████	████	████
Náklady na monitoring mCRPC	████	████	████	████	████
Náklady na NU	████	████	████	████	████
Náklady na terminálnu starostlivosť	████	████	████	████	████
DART vs.		DOCT	ABIT	APAT	ENZAT
Inkrementálne QALY		████	████	████	████
Inkrementálne náklady		████ €	████ €	████ €	████ €
ICUR		████ €	████ €	████ €	████ €
Prahová hodnota – násobok*		3	3	3	3
Prahová hodnota – v eur*		54 326 €/QALY	54 326 €/QALY	54 326 €/QALY	54 326 €/QALY

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

5.3.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Výsledok NIHO je spojený s významnou neistotou a môže byť optimistický v kontexte neistoty odhadu dlhodobého prínosu, ktorá bola diskutovaná v časti 5.2.1.

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

Tabuľka 31: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady v ZKL
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame, pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Model obsahoval viaceré zdroje neistoty. Neistota vyplýva z nasledujúcich dôvodov:

- Uznanie prínosu na základe výsledkov HR OS z NMA Menges je spojené s neistotou vzhľadom na intervaly spoľahlivosti, ktoré boli na hranici štatistickej významnosti.
- Rovnako výsledky HR PFS APAT a ENZAT voči DOCT z NMA DR sú spojené s neistotou vzhľadom na široké intervaly hodnovernosti prekračujúce 1. Neistota taktiež vyplýva z neznámeho rozsahu heterogenity v NMA DR a jej vplyvu na výsledky NMA.
- DR predpokladá, že v 30-ročnom horizonte nedôjde k postupnému vyprchaniu prínosu DART, čo považujeme za možné, ale neisté.
- Výber log-normálnej funkcie pri PFS potenciálne projektuje nadhodnotenú prežívajúcu v stave mHSPC.
- Zastúpenie liečebných režimov v následnej liečbe a následné modelovanie nákladov je spojené s neistotou.
- Použité hodnoty utilít nepochádzali zo štúdie, ale boli odvodené z hodnotenia liečiva ENZA.
- Niektoré úhrady za výkony nebolo možné overiť, čo predstavuje neistotu spojenú s výslednými nákladmi na monitoring.

Z uvedených dôvodov (bližšie diskutovaných v časti 5.2.1) považujeme neistotu výsledkov farmako-ekonomiky za vysokú a odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*).

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Nubeqa v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia o predmetnú indikáciu vo výške vo výške ■■■ mil. €, v prípade ak by bola dohodnutá zľava vo výške ■■■%. Čistý dopad na rozpočet kombinácie DART je vo výške ■■■ mil. €. Odhad je spojený so stredne vysokou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade vývoja penetrácie lieku Nubeqa a odhade cieľovej populácie.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR predpokladal rovnomerný postupný prírastok nových pacientov v jednotlivých rokoch, so vstupom do ZKL v 04/2024. DR používa prepočet na mesačné cykly. Do výpočtu vstupujú mesačné náklady na liečbu, miera udržania sa na liečbe podľa mediánu zotrvania na liečbe vo FEM (v ramene DART ide o 40 mesiacov); a jednotkové náklady podľa navrhovanej plnej úhrady v ZKL 05/2023 (3 219,99 eur).

DR v pôvodne dodaných podkladoch nevysvetlil presný spôsob, akým z údajov o výskyte ochorenia odvodil odhadované počty pacientov. Vyzvali sme preto DR (v rámci žiadosti o súčinnosť č. 1), aby výpočet vysvetlil. DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 1 uviedol, že použil tieto predpoklady:

Výpočet cieľovej populácie z už diagnostikovaných pacientov s PC v roku 2023:

- Ročná prevalencia pacientov s PC bude v roku 2022 na úrovni 14 011 pacientov. Údaj pochádza z aplikovania funkcie Weibull na dáta o prevalencii NCZI z roku 2012.
- Z prevalentných pacientov s PC je podiel pacientov v klinickom štádiu I.-III. je ■■■%. Z toho ■■■% pacientov progreduje a ■■■% z nich má HSPC. Odhady vychádzajú z kvalitatívneho prieskumu spoločnosti Pharmln [44]. Už diagnostikovaných pacientov s HSPC, ktorí spregredovali počas roka do IV. klinického štádia (teda pacientov s mHSPC), je ■■■.
- V roku 2022 je z prevalentných pacientov s PC podiel pacientov v klinickom IV. štádiu ■■■%. DR predpokladá, že ku koncu roku 2022 1/12 z nich ešte nezačala liečbu. Z toho je ■■■% pacientov s HSPC. Títo pacienti môžu nastúpiť na liečbu DART v roku 2023. Odhady vychádzajú z kvalitatívneho prieskumu spoločnosti Pharmln [44]. Už diagnostikovaných pacientov v IV. štádiu, ktorí nezačali liečbu v roku 2022 je ■■■.
- Cieľová populácia z už diagnostikovaných pacientov tak predstavuje ■■■ pacientov (=■■■+■■■) v roku 2023.

Výpočet cieľovej populácie z novodiagnostikovaných pacientov s PC v roku 2023:

- Pre výpočet pacientov s novodiagnostikovaným PC v roku 2023, DR vychádza z projekcie incidencie podľa NOR, ktorá predpokladá 2 982 pacientov v roku 2023 s PC.
- Podľa údajov NCZI ročná incidencia pacientov v IV. štádiu PC v roku 2012 bola 17,05%. Z toho DR predpokladá, že ■■■% sú pacienti so vzdialenými organovými metastázami a 100% z nich sú pacienti s mHSPC. Odhady vychádzajú z kvalitatívneho prieskumu spoločnosti Pharmln [44]. Počet novodiagnostikovaných pacientov s mHSPC v roku 2023 je tak ■■■.
- Po spočítaní nových pacientov z prevalentného a novodiagnostikovaného ramena bola cieľová populácia pacientov vhodných na liečbu ■■■ pacientov v roku 2023.

Výpočet cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu DART v rokoch 2024 - 2029:

- Každoročne dôjde k nárastu počtu incidentných pacientov o █████% na základe priemernej medziročnej zmeny štandardizovaných hodnôt incidencie podľa výsledkov joinpoint regresnej analýzy za obdobie 1968-2012 podľa prieskumu PharmIn [44].
- DR predpokladá penetráciu DART na trhu vo výške █████% v roku 2024 až █████% od roku 2027. Predpokladaná penetrácia sa zhoduje s predpokladaným rozložením liečob medzi pacientov s mHSPC v prieskume PharmIn [44]. Penetráciu za celé obdobie uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 34).
- DR predpokladá, že DART nahradí DOCT, APAT, ENZAT a ADT, ale nenahradí ABIT. Preto počíta s 0% zastúpením ABIT. Zastúpenie liečob bez kategorizácie DART v indikácii mHSPC, ktoré predpokladá DR, je v tabuľke nižšie (Tabuľka 33). DR považuje monoterapiu ADT za relevantný komparátor, ktorý je v analýze zahrnutý.
- U časti pacientov je liečba s obsahom DOC nevhodná. Podľa prieskumu PharmIn [44] ide o █████% pacientov. Údaj nevstupuje do výpočtu.
- Počty začínajúcich pacientov pre 12-mesačné obdobia od zaradenia DR predpokladá podľa tabuľky nižšie (Tabuľka 34) Tabuľka 34: Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa DR).

Tabuľka 32: Incidencia v roku 2023 podľa DR na základe prieskumu PharmIn

	%	Počet
Počet všetkých prevalentných pacientov s PC v SR v r.2022		14 011
I.-III. klinické štádium (KŠ)	█████	█████
z toho proporcia progresí do IV. KŠ	█████	█████
z toho hormonálne senzitivní pacienti (a)	█████	█████
IV. KŠ	█████	█████
z toho pacienti nepredliečení ku koncu r. 2022	█████	█████
z toho hormonálne senzitivní pacienti (b)	█████	█████
Cieľová populácia z už diagnostikovaných pacientov s PC (c) (a+b)		█████
Počet všetkých novodiagnostikovaných pacientov s PC v SR v r. 2023		2 982
IV. KŠ	17,05%	508
z toho pacienti so vzdialenými orgánovými metastázami (M1)	█████	█████
z toho hormonálne senzitivní pacienti	100,00%	█████
Cieľová populácia z novodiagnostikovaných pacientov (d)		█████
Cieľová populácia pacientov vhodných na liečbu (c+d)		█████
Pacienti vhodní na DOC	█████	█████
Pacienti bez kontraindikácie na DOC	█████	█████

Zdroj: [1]

Tabuľka 33: Zastúpenie liečob bez kategorizácie DART v indikácii mHSPC

	2024	2025	2026	2027	2028	2029
DOCE	█████	█████	█████	█████	█████	█████
ENZA	█████	█████	█████	█████	█████	█████
APA	█████	█████	█████	█████	█████	█████
ABI	█████	█████	█████	█████	█████	█████
ADT	█████	█████	█████	█████	█████	█████

Zdroj: [1]

Tabuľka 34: Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa DR

	2024	2025	2026	2027	2028	2029
noví pacienti	█████	█████	█████	█████	█████	█████
penetrácia DART na trhu	█████	█████	█████	█████	█████	█████
noví pacienti na liečbe DART	█████	█████	█████	█████	█████	█████

* vstup do ZKL 04/2024

Zdroj: [1]

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabulke nižšie.

Tabuľka 35: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2024	2025	2026	2027	2028	2029
počet začínajúcich pacientov DART	■	■	■	■	■	■
počet začínajúcich pacientov komparátory*	■	■	■	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia DART	■	■	■	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia komparátory*	■	■	■	■	■	■
Spolu liečení pacienti DART	■	■	■	■	■	■
Spolu liečení pacienti komparátory*	■	■	■	■	■	■
náklady na DAR	■	■	■	■	■	■
Náklady na spojené s liečbou DART	■	■	■	■	■	■
Náklady na DART	■	■	■	■	■	■
náklady na komparátory*	■	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad	■	■	■	■	■	■

*bez ADT a ABIT

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

Tabuľka 36: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov na DART	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia na DART	■	■	■
Náklady na DAR	■	■	■
Náklady na spojené s liečbou DART	■	■	■
náklady na DART	■	■	■
náklady na komparátory bez ADT a ABIT	■	■	■
Spolu čistý dopad	■	■	■

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

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

V pôvodnom modeli DR bola zahrnutá liečba ADT. Nakoľko ADT nepovažujeme za relevantný komparátor, model sme upravili tak, aby doň nevstupovali mHSPC pacienti na ADT, ktorých podiel sa pohybuje v rozmedzí ████%.

Neakceptujeme výpočet cieľovej populácie. Upravili sme počet pacientov v cieľovej populácii pacientov vhodných na liečbu. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** počet všetkých prevalentných pacientov s PC v roku 2022 vo výške 14 011. Modelovanú parametrizáciu funkciou Weibull nebolo možné overiť. Pre overenie NIHO vypočítal počet prevalentných pacientov z roku 2012 podľa dát NCZI (10 578 pacientov) aplikovaním 2,2% – 3% medziročného nárastu ako zjednodušený predpoklad na základe medziročnej incidence pacientov s mHSPC v Španielsku [45]. Počet pacientov v roku 2023 sa pohyboval medzi 13 450 – 14 655 pacientmi. V žiadosti lieku Nubeqa pre kategorizovanie lieku v indikácii nmCRPC DR predpokladal 13 282 pacientov v roku 2022. Výpočet taktiež nebolo možné overiť. DR uviedol v žiadosti, že na údaj o prevalencii z roku 2021 aplikoval predpoklad, že prevalencia je konštantným násobkom incidence.
- **Akceptujeme** percentuálne rozloženie pacientov medzi štádiami I-IV na základe kvalitatívneho prieskumu PharmIn, ktorý predpokladá ████% pacientov v I-III. štádiu a ████% pacientov v štádiu IV. V porovnaní s ČR je percentuálne zastúpenie pacientov v IV. štádiu vyššie v slovenskej populácii o ████ p. b [46]. Pri prehľade literatúry o rozložení štádií prevalentných pacientov s PC NIHO našiel v iných krajinách nižšie percentuálne zastúpenie pacientov v štádiu IV. Podľa Spandonaro et al. (2021) má metastatické štádium iba 5,2% pacientov s PC v Taliansku [47]. De Velasco Oria de Rueda et al. (2022) zistili, že ročná prevalencia pacientov s mHSPC v Španielsku sa pohybuje v rozmedzí 12,2 – 14,6% [45]. V Anglicku predstavuje incidencia pacientov s mHSPC 13% zo všetkých PC pacientov [25], kým v USA ide o 15% [48]. Kliment (2020) uviedol, že mPC sa de novo diagnostikuje v približne 15% prípadov PC (NCZI dáta o incidencii z 2011), čo je podstatne viac ako vo vyspelých krajinách, v ktorých je zastúpenie metastatického ochorenia menej ako 5%. Podľa Klimenta vysoké zastúpenie novodiagnostikovaných pacientov s mPC poukazuje na nedostatočné preventívne vyšetrenia v slovenskej mužskej populácii [49]. Vzhľadom na porovnanie s inými krajinami a po zohľadnení slovenských špecifik, percentuálne rozloženie medzi štádiami akceptujeme tak, ako ich nastavil DR.
- **Akceptujeme** predpoklad, že ████% pacientov progreduje z I-III. štádia do IV. štádia. Pri porovnaní údajov z Modrej knihy bola miera progresie vyššia, takmer 22% [46]. Naopak, DR pre NICE predpokladal, že 3,80% pacientov s nmHSPC progreduje do mHSPC [50].
- **Akceptujeme** zjednodušený predpoklad, že pacienti s mPC ku koncu roku ešte nezačali liečbu, čo predstavuje 1/12 pacientov z prevalentných pacientov v PC.
- **Akceptujeme** predpoklad, že z pacientov v IV. štádiu má ████% pacientov HSPC. Predpoklad je podobný ako v Spandonaro et al. (2021) [47], ktorí vypočítali, že z mPC pacientov v Taliansku má 33,9% mHSPC.
- **Akceptujeme** použitie dát NCZI pre výpočet novodiagnostikovaných pacientov s metastatickým ochorením.
- **Neakceptujeme** zohľadnenie výlučne pacientov so vzdialenými orgánovými metastázami (M1) pri výpočte počtu novodiagnostikovaných pacientov s mHSPC v roku 2023, nakoľko DR nežiada o indikáciu lieku Nubeqa výlučne pre pacientov s ochorením M1. Pre výpočet pacientov s mHSPC v novodiagnostikovanom ramene sme akceptovali predpoklad, že 100% pacientov v IV. štádiu sú hormonálne senzitivní, čo navýšilo celkový počet pacientov z ████ na ████ v roku 2023 (Tabuľka 37).
 - DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 1 uviedol, že do štúdie ARASENS mohli byť výlučne zaradení pacienti so vzdialenými metastázami. Avšak, do štúdie ARASENS neboli, napriek inklúznym kritériám, zaradení výlučne pacienti s M1, ale aj pacienti s M0 ochorením (vyššie 13%) [28]. Nezávisle od tejto skutočnosti by však nastavenie DR nezodpovedalo hodnotenej indikácii.
- **Akceptujeme** predpokladanú penetráciu DART na trhu, na základe overenia s prieskumom PharmIn [44]. Zastúpenie na trhu DART v prieskume určovali odborníci. Keďže ide iba o odhad, zastúpenie DART a novších liečiv ako ENZAT tak môže byť spojené s neistotou. Vzhľadom na to, že výpočet sme prispôbili na plávajúce roky, v prvý rok (03/2024-02/2025) predpokladáme penetráciu ████% podľa Tabuľky 8 kvalitatívneho prieskumu PharmIn.
- **Neakceptujeme** spôsob zahrnutia prevalentných pacientov s mHSPC, ktorí v roku 2022 ešte nezačali liečbu do výpočtu cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu DART, výpočet sme upravili (Tabuľka 38 a Tabuľka 39).

- DR vo výpočte cieľovej populácie pre roky 2023 - 2029 zahŕňa v každom roku aj prevalentných pacientov v IV. štádiu HSPC. Ide o ■■■ pacientov, ktorým už bolo diagnostikované IV. štádium na konci roku 2022, nezačali liečbu a predpokladá sa, že liečbu začnú až v roku 2023. Títo pacienti by však nemali nevstupovať do cieľovej populácie opätovne v ďalších rokoch. V rokoch, ktoré nasledujú po zavedení novej intervencie, sa náklady na liečbu prevalentných pacientov, ktorí začali s novou intervenciou v roku 2024, už nepovažujú za dodatočné náklady. Stávajú sa súčasťou bežných výdavkov, ktoré zdravotnícky systém očakáva. Upravili sme preto odhadovaný počet nových pacientov na liečbe DART v rokoch 1 – 6 (Tabuľka 39) tak, že do cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu sme zahrnuli prevalentných pacientov iba v prvom roku od zavedenia intervencie (t.j. v roku 2024). V plávajúcich rokoch 2 – 6 už s týmito pacientmi nepočítame (Tabuľka 39).
- Pre výpočet prevalentných pacientov s mHSPC, ktorí v plávajúcom roku 1 dostanú liečbu sme na ■■■ prevalentných pacientov v roku 2023 sme aplikovali medziročný nárast o ■■■% podľa medziročného nárastu incidencie ako zjednodušený predpoklad. Cieľová populácia z prevalentných pacientov v plávajúcom roku 1 predstavuje tak ■■■ pacientov. Na prevalentných pacientov aplikujeme plnú penetráciu DART, ktorú dosiahne v plávajúcom roku 5 t.j. ■■■% ako zjednodušený predpoklad. Počet prevalentných pacientov s mHSPC v plávajúcom roku 1, ktorí začnú liečbu DART, je ■■■ (Tabuľka 38).

Neakceptujeme niektoré informácie a výpočty v modeli BIA. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** predpoklad, že Nubeqa bude v navrhovanej indikácii mHSPC hradená od 1.4.2024. Najskorší predpokladaný termín hradenia Nubeqa predpokladáme už od 1.3.2024.
- **Neakceptujeme** úhrady za lieky v základnom scenári DR. Náklad na ABI sme aktualizovali na základe ZKL 10/2023. Pre ENZA a APA sme do modelu vložili neverejné úhrady podľa zmlúv MEA v súlade s NIHO nastavením vo FEM. Náklady na ADT sme aktualizovali podľa FEM upraveného podľa NIHO. Upravili sme aj mesačné náklady na DOC, nakoľko výpočet DR nebol dostatočne jasný a uvádzal priemerné náklady na 21 dní namiesto mesačných nákladov.
- **Neakceptujeme** výpočet celkových nákladov na ABIT, nakoľko náklady na ABI s prednizónom boli násobené veľkosťou balenia na mesiac 1,09 dvakrát, čím došlo k vyšším nákladom za ABIT. Výpočet sme upravili.
- **Neakceptujeme** aplikovaný podiel komparátorov v prípade neschválenia DAR pre mHSPC pacientov, podiely sme upravili podľa výsledkov z prieskumu PharmIn [44] (Tabuľka 40). Do výpočtu sme zahrnuli aj ABIT, pri ktorom DR predpokladal, že liek Nubeqa nezastúpi časť pacientov, ktorí by boli liečení ABIT. Do výpočtu sme nezahrnuli liečbu monoterapiou ADT.
- **Neakceptujeme** aplikovanie mediánového času na liečbe. Do modelu sme aplikovali TOT krivky z modelu nákladovej efektívnosti.

Tabuľka 37: Cieľová populácia podľa NIHO – noví pacienti v IV. štádiu HSPC

	%	Počet
Počet všetkých prevalentných pacientov s PC v SR v r.2022		14 011
I.-III. klinické štádium (KŠ)	■■■	■■■
z toho proporcia progresí do IV. KŠ	■■■	■■■
z toho hormonálne senzitivní pacienti (a)	■■■	■■■
Cieľová populácia z už diagnostikovaných pacientov s PC (a)		■■■
Počet všetkých novodiagnostikovaných pacientov s PC v SR v r. 2023		2 982
IV. KŠ	17,05%	508
z toho hormonálne senzitivní pacienti	100,00%	508
Cieľová populácia z novodiagnostikovaných pacientov (b)		508
Cieľová populácia pacientov vhodných na liečbu (a+b)		■■■

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

Tabuľka 38: Výpočet prevalentných pacientov s PC v IV. KŠ v roku 2024 na liečbe DART

	%	Počet
Počet všetkých prevalentných pacientov s PC v SR v r.2022		14 011
IV. KŠ	■	■
z toho pacienti nepredliečení ku koncu r. 2022	■	■
z toho hormonálne senzitivní pacienti	■	■
Cieľová populácia z už diagnostikovaných pacientov s PC v IV.KŠ v roku 2023		■
Cieľová populácia z už diagnostikovaných pacientov s PC v IV.KŠ v roku 2024 (nárast o ■%)		■
Prevalentní pacienti v roku 2024, ktorí začnú liečbu DART (max. penetrácia)	■	■

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

Tabuľka 39: Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa NIHO (plávajúce roky)

	rok 1	rok 2	rok 3	rok 4	rok 5	rok 6
noví pacienti s mHSPC	■	■	■	■	■	■
penetrácia DART na trhu (noví pacienti)	■	■	■	■	■	■
noví pacienti s mHSPC DART (x)	■	■	■	■	■	■
prevalentní pacienti s mHSPC		-	-	-	-	-
penetrácia DART na trhu (prevalentní pacienti)		-	-	-	-	-
prevalentní pacienti s mHSPC (y)	■	-	-	-	-	-

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

Tabuľka 40: Zastúpenie liečob v prípade bez kategorizácie DART v indikácii mHSPC podľa NIHO

	2024	2025	2026	2027	2028	2029
DOCE	■	■	■	■	■	■
ENZA	■	■	■	■	■	■
APA	■	■	■	■	■	■
ABI	■	■	■	■	■	■

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

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Nubeqa v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia o predmetnú indikáciu vo výške vo výške ■ mil. €, v prípade ak by bola dohodnutá zľava vo výške ■%. Čistý dopad na rozpočet kombinácie DART je vo výške ■ mil. €. Odhad je spojený so stredne vysokou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade vývoja penetrácie lieku Nubeqa a odhade cieľovej populácie.

Tabuľka 41: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

	2024	2025	2026	2027	2028	2029
počet nových pacientov	■	■	■	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■	■
Počet liečených pacientov spolu	■	■	■	■	■	■
náklady spojené s liečbou DART (DOC+ADT)	■	■	■	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu (komparátory ABIT, ENZAT, APAT a DOCT)	■	■	■	■	■	■
náklady na DAR pri požadovanej úhrade (3 219,99 €)	■	■	■	■	■	■

	2024	2025	2026	2027	2028	2029
náklady na DAR pri nákladovo efektívnej úhrade (■■■■ €)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu hrubý dopad DART pri požadovanej úhrade (3 219,99 €)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu hrubý dopad DART pri nákladovo efektívnej úhrade (■■■■ €)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu čistý dopad DART pri požadovanej úhrade (3 219,99 €)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu čistý dopad DART pri nákladovo efektívnej úhrade (■■■■ €)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

*vstup do ZKL 1.3.2024

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

Tabuľka 42: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	■■■	■■■	■■■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■■■	■■■	■■■
Počet liečených pacientov spolu	■■■	■■■	■■■
Náklady spojené s liečbou DART	■■■	■■■	■■■
náklady na nahrádzanú liečbu (komparátory ABIT, ENZAT, APAT a DOCET)	■■■	■■■	■■■
náklady na DAR pri požadovanej úhrade (3 219,99 €)	■■■	■■■	■■■
náklady na DAR pri nákladovo efektívnej úhrade (■■■■ €)	■■■	■■■	■■■
Spolu hrubý dopad DART pri požadovanej úhrade (3 219,99 €)	■■■	■■■	■■■
Spolu hrubý dopad DART pri nákladovo efektívnej úhrade (■■■■ €)	■■■	■■■	■■■
Spolu čistý dopad DART pri požadovanej úhrade (3 219,99 €)	■■■	■■■	■■■
Spolu čistý dopad DART pri nákladovo efektívnej úhrade (■■■■ €)	■■■	■■■	■■■

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
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?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta preukazujú prínos kombinácie DART v PFS a v OS v porovnaní s PLA, čo má dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. V porovnaní s relevantnými komparátormi však významný prínos zistený nebol s výnimkou komparátora DOCT. Voči komparátorom APAT, ENZAT a ABIT dosiahol DART rovnakú a numericky lepšiu účinnosť na OS pacientov. DART v porovnaní s komparátormi APAT a ABIT nepreukázal významné zlepšenie v PFS a v porovnaní s komparátormi DOCT a ENZAT preukázal významný prínos v PFS. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie DART. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborník A konštatuje, že implementácia hodnoteného liečiva neprináša žiadne výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

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

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)

Liečba je spojená s vyšším rizikom NÚ (rovnakým ako na liečbe DOCT) oproti komparátorom APAT, ENZAT a ABIT, predpokladá sa preto vyššia organizačná záťaž počas užívania DOC prvých 6 cyklov. Na druhú stranu liečba odďaľuje progresiu ochorenia. Progresia je spojená s vyšším čerpaním zdrojov v symptomatickom riešení komplikácií.

Liečivo DAR je podávané čisto vo forme tabliet a pacient si dávkuje lieky sám. Podobne ako u komparátorov, monitorovanie krvného obrazu na liečbe DART je nutné pre sledovanie funkcie pečene. Vzhľadom na fakt, že v kombinácii DART je okrem ADT liečba DOC, predpokladáme rovnakú organizačnú záťaž liečby DART ako na liečbe DOCT. DOC je podávaný intravenózne, preto predpokladáme na liečbach DART a DOCT vyššiu organizačnú záťaž ako u komparátorov.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa navrhovaného indikačného obmedzenia môže liek predpísať urológ alebo onkológ a úhrada liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Liečba by mala byť hrazená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia.

Odborník A sa vyjadril, že by liečivo malo byť predpisované v indikácii zhodnej s kritériami v štúdiu ARASENS s výnimkou pacientov s nízkorizikovým/nízkej záťaže ochorenia. Odborník A tiež potvrdil, že by liečivo mali predpisovať klinickí onkológovia.

7.3. Sociálne-pacientske aspekty

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

Podľa patientskej organizácie Prostate Cancer UK je jednou z hlavných obáv pacientov s mHSPC, strach, že sa stanú rezistentnými na hormonálnu liečbu. Pacienti organizácii povedali, že toto je bod, v ktorom veria, že „ich rakovina postupuje a dochádzajú im možnosti“. Patientska organizácia uviedla, že pacienti majú výhodu zvýšeného prežívania z DART v porovnaní so samotným DOCT. Na základe štúdie ARASENS patientska organizácia predpokladá, že pacienti na liečbe DART, majú oneskorenie progresie do mCRPC, oneskorenie do zhoršenia bolesti, zlomenín kostí súvisiacich s rakovinou oproti pacientom na liečbe DOCT. Liečba DART poskytuje tiež ďalšiu možnosť pre pacientov v tomto štádiu ochorenia (v UK nie sú dostupné režimy APAT a ABIT), čím poskytuje väčší pocit kontroly, ktorý môže pomôcť zmierniť ich úzkosť.

Prostate Cancer UK uviedla ako nevýhodu liečby DART jej profil vedľajších účinkov, nakoľko je konzistentný s profilom známych vedľajších účinkov pre samotný DOC ako napríklad alopecia, neutropénia a únava [7].

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Odborník A sa vyjadril, že momentálne nemá k hodnotenému liečivu prístup žiadny pacient v predmetnej indikácii. Odborník však neoznačil špecifické okolnosti, ktoré by ovplyvňovali rovnosť k prístupu k hodnoteným komparátorom. Z vyjadrení organizácie Prostate Cancer UK pre NICE vyplýva, že forma podávania liečby môže niektorým pacientom znemožniť prístup nakoľko dochádzanie je náročné z časového ako aj fyzického hľadiska.

Organizácia uviedla: „Chemoterapia ako DOC vyžaduje podanie intravenózne, ktoré je potrebné vykonať v nemocnici. To si vyžaduje, aby bol pacient schopný cestovať do a z nemocnice a aby si zo svojho každodenného života vyčlenil značný čas, možno dokonca aj voľno v práci, aby mohol absolvovať túto liečbu.“ [7]

Liečba bude viazaná na zdravotnícke zariadenia iba v čase užívania DOC (4 mesiace). Pacienti, ktorí bývajú ďalej od zdravotného zariadenia, v ktorom im bude podávaný DOC môžu byť znevýhodnení v prípade, že do zariadenia musia dochádzať z veľkej diaľky. Ďalšie užívanie DAR by nemalo predstavovať problém po ukončení liečby DOC, pretože DAR sa podáva vo forme tabliet. Liek na Slovensku môže DAR predpisovať urológ alebo klinický onkológ,

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

Prostate Cancer UK uvádza, že mnohí pacienti považujú vedľajšie účinky spojené s chemoterapiou, ktorá je súčasťou trojkombinácie, za nevýhodu tejto technológie, pretože vedľajšie účinky sa často považujú za neuveriteľne vysilujúce a môžu značne ovplyvniť kvalitu života pacienta. Prostate Cancer UK uviedla: „Pacienti nám priamo povedali, že únava je život ovplyvňujúcim vedľajším účinkom, ktorý bráni každodenným aktivitám, čo potom môže ovplyvniť ich rodinu a opatrovateľov. Iní tiež hlásili bolesť prsníkov a vývoj prsníkov ako vedľajší účinok darolutamidu a hormonálnej liečby.“ Vzhľadom na profil NÚ zo štúdie ARASENS v porovnaní s komparátormi s výnimkou DOCT predpokladáme potenciálne negatívny vplyv technológie na každodenný život počas užívania chemoterapie DOC [7].

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Každá liečba vyžaduje dôsledné vysvetlenie lekárom a pochopenie pacientom cieľa, priebehu a limitáciám liečby. Odborník a patientska organizácia nepoukázali na špecifiká a preto nepredpokladáme špecifické aspekty v komunikácii.

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

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

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

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

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

Liek Nubeqa obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek [51].

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 a 7): MUDr. Matej Palenčár
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 – 6): Lucia Grajcarová, M.Sc.
Autori: BSc. Viktória Doanová

Podpora

Interná kontrola: MUDr. Matej Palenčár, Daniel Kozák, M.Sc.
Klinickí odborníci: Odborník A: 
Pacientske organizácie: Prostate Cancer UK

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Doanova V., Palencar M., Grajcarova L.: Liečivo darolutamid (Nubeqa) na liečbu metastatického, hormonálne citlivého karcinómu prostaty v kombinácii s ADT a docetaxelom u dospelých mužov. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 44; 2023; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych združení boli vyhodnotené na základe 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). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

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

8. Zdroje

- [1] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Nubeqa a jeho prílohy; ID konania 28602; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/28602>
- [2] ESMO: Rakovina prostaty, ESMO príručka pre pacientov; 2022; použité v 05/2023; <https://www.esmo.org/content/download/713385/16183041/1/SK-Rakovina-Prostaty-Prirucka-pre-Pacientov.pdf>
- [3] Hrnčár, M. et al.; Primárna liečba metastatického karcinómu prostaty; Onkológia (Bratisl.), 2017; roč. 12(5): 350–353; <https://www.solen.sk/storage/file/article/59bc0237519868f2aa61f2218ef5c0f4.pdf>
- [4] Gnanaprasagam, VJ et al.; Prostate cancer; Cancer Research UK 2022; použité v 06/2023; <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/prostate-cancer>
- [5] Marenčák, J.; Karcinóm prostaty – Prehľadové články; Via pract., 2010, 7 (3): 114–120; <https://www.solen.sk/storage/file/article/9f8851d2779f812308bcf37de4c60613.pdf>
- [6] American Cancer Society; Prostate Cancer Risk Factors; <https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
- [7] NICE Committee papers – Patient Organisation Submission: Prostate Cancer UK v NICE Darolutamide with androgen deprivation therapy and docetaxel for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer – Technology appraisal 06/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta903/evidence/committee-papers-pdf-13070819629>
- [8] Up to Date; Taplin M-E, Clinical presentation and diagnosis of prostate cancer, 2022, použité 09/22; https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-prostatecancer?search=prostate%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- [9] Onkoinfo.sk, Karcinóm prostaty – Diagnóza, https://onkoinfo.sk/karcinom_prostaty_diagnoza.html
- [10] Hradil, D. et al.; Diagnostika a staging karcinomu prostaty; Onkologie 2014; 8(1): 15–18; <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2014/01/04.pdf>
- [11] Varga V., Palencar M.: Liečivo enzalutamid (Xtandi) v liečbe dospelých mužov s metastatickým, hormonálne citlivým karcinómom prostaty (mHSPC) v kombinácii s androgénou deprivačnou terapiou. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 16A; 2023; Bratislava: NIHO; https://niho.sk/wp-content/uploads/2023/02/NIHO_2022_enzalutamid-Xtandi_rakovina-prostaty-mHSPC_hodnotenie-16a.pdf
- [12] ESMO; Parker, C. et al.; Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow; Annals of Oncology 2020.
- [13] Pharm-In; Ondrušová, M. et al.; Manažment liečby a nákladovosť vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov s metastatickým, hormonálne citlivým karcinómom prostaty. s.l. : Bratislava, Pharm-In 2023.
- [14] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Nubeqa; použité v 06/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_sk.pdf
- [15] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Docetaxel Accord; použité v 06/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_sk.pdf
- [16] EMA; Nubeqa – darolutamide; ; použité v 06/2023; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nubeqa>
- [17] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Firmagon; použité v 06/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/firmagon-epar-product-information_en.pdf
- [18] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Camcevi; použité v 06/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/camcevi-epar-product-information_sk.pdf
- [19] ŠÚKL ; Súhrn charakteristických vlastností lieku Zoladex depot; použité v 06/2023; https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=99174
- [20] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Decapeptyl; použité v 06/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00776985.pdf>
- [21] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Erleada; použité v 06/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_sk.pdf
- [22] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Xtandi; použité v 06/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_sk.pdf
- [23] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Zytiga; použité v 06/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_sk.pdf

- [24] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.10.2023 – 31.10.2023; Časť I: Abecedný zoznam liekov 1.10.2023 – 31.10.2023, použité v 10/2023; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202310>
- [25] NICE; Single Technology Appraisal - Darolutamide with androgen deprivation therapy and docetaxel for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer [ID3971] - Committee Papers; 06/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta903/evidence/committee-papers-pdf-13070819629>
- [26] SÚKL; SUKLS128880/2023 NUBEQA, TBL FLM – Žádost o změnu výše a podmínek úhrady LP; použité v 10/2023; https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=701624758
- [27] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.10.2023 – 31.10.2023; B: Indikačné obmedzenia 1.10.2023 – 31.10.2023, použité v 10/2023; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202310>
- [28] Štúdia ARASENS; Smith et al.; Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer; N Engl J Med 2022; 386:1132-1142; DOI: 10.1056/NEJMoa2119115
- [29] Menges et al.; Treatments for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review, Network Meta-analysis, and Benefit-harm assessment; 2022; European Association of Urology; <https://doi.org/10.1016/j.euo.2022.04.007>
- [30] Štúdia TITAN; Chi et al.; Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study; Journal of Clinical Oncology 2021 39:20, 2294-2303; DOI: 10.1200/JCO.20.03488
- [31] CADTH; Reimbursement Recommendation Darolutamide (Nubeqa); 2023; Canadian Journal of Health Technologies Volume 3 Issue 1; použité v 08/2023; https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0294%20Nubeqa%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation_KT_DM_KT-meta.pdf
- [32] NICE; Darolutamide with androgen deprivation therapy and docetaxel for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer - Technology appraisal guidance [TA903]; 06/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta903/resources/darolutamide-with-androgen-deprivation-therapy-and-docetaxel-for-treating-hormonesensitive-metastatic-prostate-cancer-pdf-82615424991685>
- [33] Supplementary material to Menges et al.; Treatments for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review, Network Meta-analysis, and Benefit-harm assessment; 2022; European Association of Urology; <https://doi.org/10.1016/j.euo.2022.04.007>
- [34] Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data. 2011. Použité v 11/2023; <http://www.nicedsu.org.uk>
- [35] Štúdia STAMPEDE; Clarke et al.; Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. Ann Oncol. 2019 Dec 1;30(12):1992-2003. doi: 10.1093/annonc/mdz396.
- [36] NICE; Single Technology Appraisal – Enzalutamide for treating hormonesensitive metastatic prostate [ID1605]; Committee Papers; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta712/evidence/committee-papers-pdf-9191003869>
- [37] Hernández Alava M., Pudney S., Wailoo A. Estimating EQ-5D by Age and Sex for the UK. NICE DSU Report. 2022.; <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/methods-development/estimating-eq-5d>
- [38] NICE; Apalutamide with androgen deprivation therapy for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer Technology appraisal guidance [TA741] Published: 28 October 2021 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta741/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-9266538637>
- [39] Bačik A., Kozák D., Palenčár M.; Liečivo darolutamid (Nubeqa) na liečbu kastročne rezistentného nemetastatického karcinómu prostaty (nmCRCP); Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu č. 06; 2022, Bratislava: NIHO; https://niho.sk/wp-content/uploads/2022/10/NIHO_2022_darolutamid-Nubeqa_nmCRCP_hodnotenie-6.pdf
- [40] Ara, R., Brazier, J.E.; Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. Value in Health. 2010, 13(5):509–18. Dostupné z: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(10\)60090-3/pdf?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301510600903%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(10)60090-3/pdf?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301510600903%3Fshowall%3Dtrue)
- [41] MZ SR; MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.5.2022 – 31.5.2022; Časť I: Abecedný zoznam liekov; použité v 05/2023; <https://health.gov.sk/Clanok?lieky202205>.
- [42] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie; použité v 11/2023; <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [43] MZ SR; OAHTA 2021/Databáza jednotkových zdravotných nákladov/Január 2022; <https://www.health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>
- [44] Ondrušová, M., Kyselicová, A; Epidemiologické ukazovatele karcinómu prostaty na Slovensku a analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu darolutamidom. Bratislava, Pharm-In 2023. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2023.
- [45] G. de Velasco Oria de Rueda, A.C. Plata Bello, M. Landeira, M. Mateo, P. Anguita, A. Pranzo, R. Snijder, A. Garnham, I. Hernández; Incidence, prevalence, and treatment patterns in metastatic hormone-sensitive prostate cancer in Spain: ECHOS study; Actas Urológicas Españolas (English Edition); Volume 46, Issue 9; 2022; Pages 557-564; <https://doi.org/10.1016/j.acuroe.2022.02.009>.
- [46] Masarykův onkologický ústav; Modrá kniha České onkologické společnosti 2018 – 27. aktualizace; 2018

[47] Spandonaro, F.; D'Angela, D.; Polistena, B.; Bruzzi, P.; Iacovelli, R.; Luccarini, I.; Stagni, P.; Brigido, A. Prevalence of Prostate Cancer at Different Clinical Stages in Italy: Estimated Burden of Disease Based on a Modelling Study. *Biology* 2021, 10, 210. <https://doi.org/10.3390/biology10030210>

[48] Santoni M, Cimadamore A, Massari F, Sorgentoni G, Cheng L, Lopez-Beltran A, Battelli N, Montironi R. Narrative review: predicting future molecular and clinical profiles of prostate cancer in the United States. *Transl Androl Urol.* 2021 Mar;10(3):1562-1568. doi: 10.21037/tau-20-1439. PMID: 33850790; PMCID: PMC8039584. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8039584/>

[49] Prof. MUDr. Ján Kliment, CSc.; Nové trendy v liečbe metastatického hormonálne senzitivného karcinómu prostaty; *Via pract.*, 2020;17(2):68-73; https://www.solen.sk/storage/file/article/VIA_2_2020_final%20%E2%80%93%20Kliment.pdf

[50] NICE; Darolutamide with androgen deprivation therapy and docetaxel for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer – Resource impact template/report; Technology appraisal guidance [TA903]; 2023; použité v 11/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta903/resources>

[51] ADC.SK; SPC NUBEQA 300 mg filmom obalené tablety; <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/nubeqa-300-mg-filmom-obalenetablety-562218.html>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov


Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od odbornej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka A

Liečivo Darolutamid (Nubeqa) v kombinácii s docetaxelom a ADT na liečbu metastatického, hormonálne-senzitívneho karcinómu prostaty

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	■
Názov organizácie	■
Pracovná pozícia	lekar
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):

Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. Celkove prežívanie, prežívanie bez progresie 2. Zlepšenie celkového prežívania o 30% oproti kontrole 3. Ano
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. Neviem 2. menej efektívne- low risk/low volume disease
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	V SR ziadne
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. cestou urologa 2. apalutamid, enzalutamid, abiraterone 3. neexistuju 4. chemoterapia, lutecium PSMA, Aktinoum PSMA, olaparib, talazoparib
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Cestou klinického onkologa
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Zatiaľ k nemu nemajú žiadny prístup
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej	nie

predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Klinicky onkolog, v indikácii zhodnej s kritériami vo faze III s výnimkou low risk/low volume disease
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • • nie •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> • odlišný prienik do CNS, odlišna toxicita oproti iným ARSA • vplyv na celkove prezívanie • • • 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva DAR v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy v zmysle zákona § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. a 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletne dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva číslo 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 11.07.2023	Dátum odpovede: 10.8.2023	
Zahrnúť do FER kombináciu ABIT s prednizónom/prednizolónom ako relevantný komparátor vzhľadom na jeho kategorizovanú indikáciu pre podskupinu dospelých mužov s mHSPC. Zahrnúť ho do analýzy nákladovej-efektívnosti (CUA), ekonomického modelu (v Exceli) a analýzy dopadu na rozpočet vrátane	DR predložil aktualizovaný CUA so zahrnutím ABIT ako komparátora, analýzu dopadu na rozpočet, v ktorej predpokladal, že DART nenahradí ABIT. DR v prílohe predložil doplnkový scenár porovnania DART s ABIT do FER. DR sa v odpovedi na výzvu opäť vyjadril, že ABIT nepovažuje za relevantný	Odpoveď DR čiastočne akceptujeme. Akceptujeme zahrnutie ABIT do CUA a analýzy dopadu na rozpočet. Neakceptujeme predpoklad, že DART nenahradí ABIT vzhľadom na kvalitatívny prieskum spoločnosti PharmIn, ktorý DR predložil v rámci žiadosti. Neakceptujeme zdôvodnenie DR, že ABIT nie je

doplnenia všetkých zdrojov dát a predpokladov.	komparátor vzhľadom na minulé rozhodnutia MZ SR.	relevantným komparátorom DART. Pacienti, ktorí sú momentálne indikovaní na liečbu ABIT, po kategorizovaní DART budú mať nárok aj na liečbu DART. Aj kvalitatívny prieskum spoločnosti PharmIn naznačil, že časť pacientov, ktorá by inak užívala ABIT, bude po zmene indikácie užívať DART. Zriadením NIHO došlo k výraznému zvýšeniu miery detailu pri hodnotení žiadostí, v dôsledku čoho je v niektorých prípadoch dôvodná zmena oproti minulej praxi MZ SR.
Doplniť porovnanie DART s komparátormi z hľadiska bezpečnosti. V pôvodne predloženej rozboře DR neporovnal bezpečnostný profil darolutamidu s komparátormi okrem kombinácie DOCT.	DR uviedol naivné porovnanie bezpečnostného profilu DART voči komparátorom APAT, ENZAT a ABIT na základe štúdií TITAN, ARCHES a LATITUDE.	Odpoveď DR čiastočne akceptujeme. Naivné porovnanie porovnáva bezpečnosť DART voči komparátorom. Nepovažujeme ho však za vhodné pre porovnanie bezpečnosti DART s komparátormi vzhľadom na nízku kvalitu dôkazu naivného porovnania.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia elektronickou poštou)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 27.09.2023	Dátum odpovede: 04.10.2023	
Doplniť porovnanie bezpečnosti DART v porovnaní s komparátormi na základe NMA. DR v ČR predložil porovnanie bezpečnosti voči APAT cez režim obchodného tajomstva. Vzhľadom na to, že NMA dodaná v žiadosti na Slovensku neobsahovala porovnanie bezpečnosti, žiadali sme o jeho dodatočné doplnenie.	DR uviedol, že DR v ČR predložil porovnanie bezpečnosti voči komparátorom v režime obchodného tajomstva. Podľa DR dôverné náležitosti žiadostí predkladané autoritám v iných krajinách nie sú medzi jednotlivými krajinami zdieľané. DR uviedol, že DR v ČR mohol predložiť porovnanie bezpečnosti na základe NMA, ale nie v SR, vzhľadom na rozdielnu legislatívu. DR ďalej uviedol, že predloženie analýzy bezpečnosti na základe NMA nie je správny prístup a vždy bude znevýhodňovať DART v porovnaní s režimami na báze dubletu bez DOC.	S odpoveďou DR nesúhlasíme, pretože DR neuviedol validné dôvody pre nepredloženie porovnania bezpečnosti na základe NMA. V žiadosti sme nežiadali o doplnenie rovnakej NMA, ktorá bola dodaná v ČR v režime obchodného tajomstva. Žiadali sme o dodanie akejkoľvek NMA, ktorá by zahŕňala porovnanie bezpečnosti DART voči komparátorom. Český SÚKL na základe výsledkov NMA sa rozhodol nekategorizovať DART nakoľko bol spojený so štatisticky významným vyšším výskytom NU stupňa 3-5. Nepovažujeme za odôvodnené nedoplniť evidenciu v prípade, že je intervencia spojená s vyšším výskytom NU ako komparátory vzhľadom na fakt, že sa užíva spolu s chemoterapiou. Bezpečnosť bola hodnotená v časti 4.3.3 na základe ukazovateľa IRR podľa NMA Menges.
Uviesť informácie o finálnej analýze štúdie ARASENS (aj nepublikovanej) vzhľadom na ukončenie štúdie (actual study completion) 11/4/2023 podľa clinical trials.	DR uviedol, že štúdia ARASENS bola navrhnutá ako event-driven trial a finálna analýza bola vykonaná po 533 udalostiach (úmrtiach). DR uviedol, že nie je plánovaná ďalšia analýza OS, k analýze sekundárnych ukazovateľov sa nevyjadril.	Odpoveď DR akceptujeme vzhľadom na fakt, že sa nevyškrtli novšie post-hoc analýzy s dlhším mediánom sledovania.

<p>Objasniť, prečo DR zvolil pre extrapoláciu kriviek komparátorov (ABIT, APAT, ENZAT) naviazanie HR na rameno DOCT, namiesto ramena DART. DR pre CADTH predložil vo svojom základnom scenári naviazanie HR na rameno DART.</p>	<p>DR uviedol, že naviazanie na DOCT namiesto DART zvolil, pretože dlhodobé extrapolácie DOCT je možné validovať inými štúdiami. DR ďalej uviedol, že takto ide o konzistentné modelovanie DART s ostatnými komparátormi. Podobný prístup naviazania HR na referenčné rameno ADT bol odporučený ERG v prípade podania lieku Xtandi (ENZAT) v hodnotení TA712. DR ďalej uviedol, že v čase podania modelu pre kanadský CADTH neboli dostupné klinické odporúčania podporujúce naviazanie HR na rameno DOCT. DR uviedol, že tento prístup modelovania bol akceptovaný NICE.</p>	<p>Odôvodnenie DR čiastočne akceptujeme – akceptujeme naviazanie komparátorov na rameno DOCT; v tomto prípade však neakceptujeme projekciu DART cez naviazanie HR, zvolili sme použitie priamych dát. Uznávame, že naviazanie na rameno DOCT môže byť lepšie, pretože dlhodobé extrapolácie DOCT je možné validovať inými štúdiami. V hodnotení NICE TA712 ERG odporúčala naviazať HR ENZAT na referenčné rameno ADT vzhľadom na dáta s krátkym mediánom sledovania (ARCHES 14,4 mesiacov). NICE akceptoval tento spôsob extrapolácie, komisia sa však obávala, že tento prístup očakáva, že účinok liečby bude pokračovať donekonečna, čo nemusí byť vierohodné. Upozorňujeme, že tento spôsob nebol jediný, ktorý ERG odporúčala, nakoľko odporúčala aj modelovanie ramien ENZAT a ADT rôznymi parametrickými funkciami. Prípade DART považujeme za odlišný, nakoľko štúdia ARASENS mala medián sledovania 43,7 mesiacov. Vysvetlenie, že v čase podania modelu pre kanadský CADTH neboli dostupné klinické odporúčania podporujúce naviazanie HR na rameno DOCT, považujeme za nejasné.</p>
<p>Objasniť, prečo pri použití extrapolácie ramena DART pomocou údajov zo štúdie sa zvýši ICUR DART voči ABIT o 100-tisíc eur/QALY.</p>	<p>DR uviedol, že modelovanie na základe parametrizácie vs. aplikovania HR na parametrizované dáta používa iné štatistické metódy, ich použitie môže kvôli iným štandardným chybám zvýšiť mieru neistoty vo výsledkoch. DR uviedol, že tieto 2 spôsoby extrapolácie vykazujú rozdielne QALY, čo spôsobuje zmenu výslednej hodnoty ICUR.</p> <p>Nastavenie „use direct trial data“ pri porovnávaní nákladovej efektivity DART vs. ABIT DR nepovažuje za vhodné, nakoľko neexistujú priame porovnávacie dáta z jednej štúdie. DR uviedol, že takýto prístup odporúčalo aj NIHO, ktoré vo svojom hodnotení v konaní ID:26359 uviedol, že štandardnou praxou je modelovať krivky pre každé rameno samostatne a nie cez HR, keď pochádzajú z jednej štúdie.</p>	<p>Odpoveď DR neakceptujeme. Modelovanie na základe parametrizácie vs. aplikovania HR na parametrizované dáta síce používa iné štatistické metódy, avšak pri oboch je dôležité zabezpečiť, aby boli modely zmysluplné štatisticky aj v klinickom kontexte. Očakávali by sme, že extrapolovanie údajov z priamej štúdie aj aplikovanie HR na extrapolované údaje by mali priniesť podobné výsledky, ak sú v súlade s klinickou realitou. V tomto prípade sú výsledky odlišné, preferujeme použitie parametrizácie ako vhodnejšej metódy (viac v časti 5.2).</p> <p>V hodnotení NIHO č. 18 lieku Verzenios, na ktoré odkazuje DR, išlo o inú situáciu. V tomto prípade liečiva abemaciclib boli k dispozícii priame KM dáta, ktoré sme odporučili použiť. Tieto krivky sme</p>

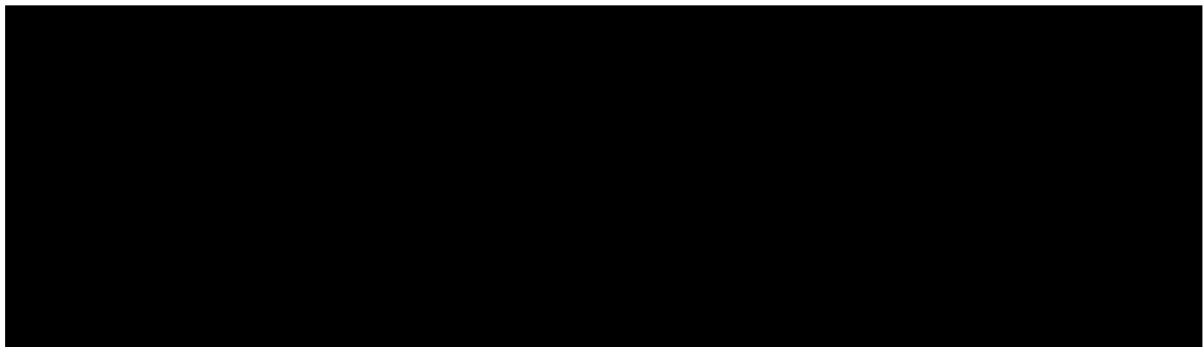
		<p>preferovali parametrizovať samostatne, avšak rovnakým typom funkcie, v súlade s NICE.</p> <p>V prípade Nubeqa rovnako uprednostňujeme použitie dostupných priamych KM dát pre DART a DOCT so samostatnou parametrizáciou rovnakým typom funkcie. Následne je v modeli prínos ďalších komparátorov modelovaný naviazaním HR z NMA na už parametrizované rameno DOCT. Tým sa dosiahne porovnanie so samostatne parametrizovaným ramenom DART.</p>
<p>Objasniť výpočet cieľovej populácie pre dopad na rozpočet a vysvetliť, prečo je predpokladaný počet incidentných pacientov s mHSPC v ČR nižší ako na Slovensku. DR dodal pre český SÚKL dopad na rozpočet, v ktorom predpokladá 633 incidentných pacientov. Oproti tomu DR predpokladá s [redacted] incidentnými pacientmi na Slovensku. Vzhľadom na menšiu celkovú populáciu Slovenska vs. ČR, NIHO predpokladá, že na Slovensku by mal byť počet týchto pacientov nižší ako v ČR.</p>	<p>DR uviedol zdroje pre údaje, ktoré boli použité pre výpočet cieľovej populácie. DR však nevysvetlil malý rozdiel v predpoklade incidentných pacientov v ČR vs. na Slovensku.</p>	<p>Odpoveď DR akceptujeme, vysvetlenie bolo užitočné pre dohľadanie údajov, ktoré boli použité vo výpočte dopadu na rozpočet.</p>
<p>Vysvetliť, prečo DR v ČR v dopade na rozpočet cieľová populácia zahŕňa pacientov v III. štádiu zatiaľ čo v žiadosti na Slovensku DR počíta iba s pacientmi v IV. štádiu.</p>	<p>DR uviedol, že do výpočtu cieľovej populácie sa prevzal aj podiel progresií z nižších (I.-III.), prognosticky priaznivejších klinických štádií do metastatického klinického štádia.</p>	<p>Odpoveď DR akceptujeme.</p>
<p>Vysvetliť rozdiel v počte prevalentných nepredliečených pacientov ku koncu roku 2022 medzi ČR a Slovenskom. DR v ČR predpokladá, že počet prevalentných pacientov (v IV. štádiu) nepredliečených v roku 2022 je 11,5 (=138/12) pacientov v poslednom mesiaci, zatiaľ čo na Slovensku predpokladá, že počet nepredliečených pacientov v IV štádiu v poslednom mesiaci v roku 2022 je až [redacted].</p>	<p>DR vysvetlil výpočet pre slovenskú populáciu. DR nevysvetlil, prečo je medzi ČR a Slovenskom diskrepancia.</p>	<p>Odpoveď DR akceptujeme, vzhľadom však na to, že DR nevysvetlil vysoký rozdiel medzi počtom nepredliečených pacientov v roku 2022 v ČR vs. na Slovensku, považujeme predpoklad za spojený s neistotou.</p>
<p>Uviest' zdroje k nasledujúcim číslam: Ondrušová et al. uviedli vo výpočte cieľovej populácie počet prevalentných pacientov s karcinómom prostaty v roku 2022 14 011 pacientov a z toho [redacted] v I.-III. klinickom štádiu. Zdroje údajov však nebolo možné dohľadať resp. pri overení sa údaje nezhodovali s externými zdrojmi.</p>	<p>DR uviedol, že na predikciu absolútnej prevalencie pre rok 2022 sa použil model založený na Weibullovom rozdelení, ktoré aproximuje prežívanie pacientov s PC. Odhad prevalencie pacientov so PC v SR pre rok 2022 tak predstavuje 14 011 chorých. DR ďalej uviedol tabuľku, ktorá porovnála percentá pacientov v jednotlivých štádiách PC v ČR z roku 2018 podľa Modrej knihy</p>	<p>Odpoveď DR akceptujeme.</p>

	s kvalitatívnym prieskumom PharmIn pre rok 2022.	
Vysvetliť prečo v dopade na rozpočet DR počíta vzdialené metastázy M1 iba pri výpočte novodiagnostikovaných pacientov a nie pacientov v prevalentnom ramene.	DR uviedol, že v súlade s exklúznymi kritériami štúdie ARASENS boli na liečbu DART indikovaní výlučne pacienti s PC so vzdialenými metastázami (M1).	Odpoveď DR neakceptujeme. V štúdii ARASENS boli zahrnutí aj pacienti s M0 (vyše 13%). Zdôvodnenie DR však nepovažujeme za relevantné pre výpočet cieľovej populácie v dopade na rozpočet. Cieľová populácia v dopade na rozpočet má zodpovedať relevantnému indikačnému obmedzeniu daného lieku, ktoré v tomto prípade nevyhrančuje pacientov s M1.

9.6. Ďalšie klinicky relevantné dáta

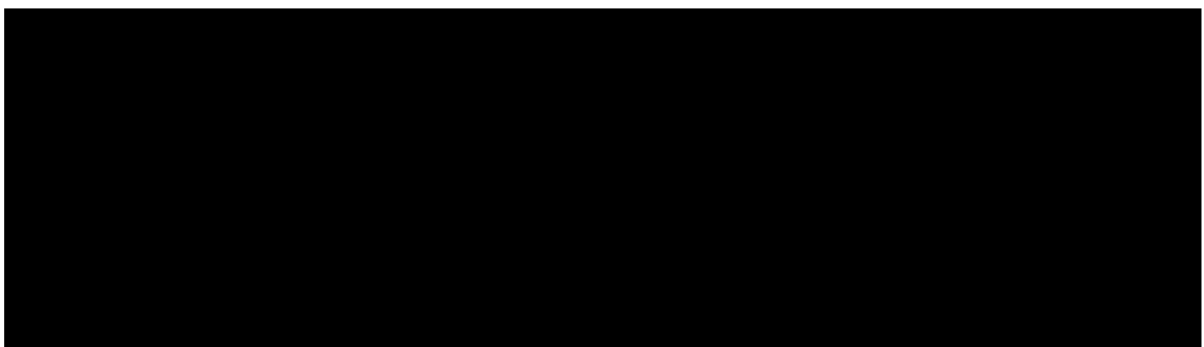
HR hodnoty z NMA DR (základná analýza)

Obrázok 12: NMA DR PFS RE



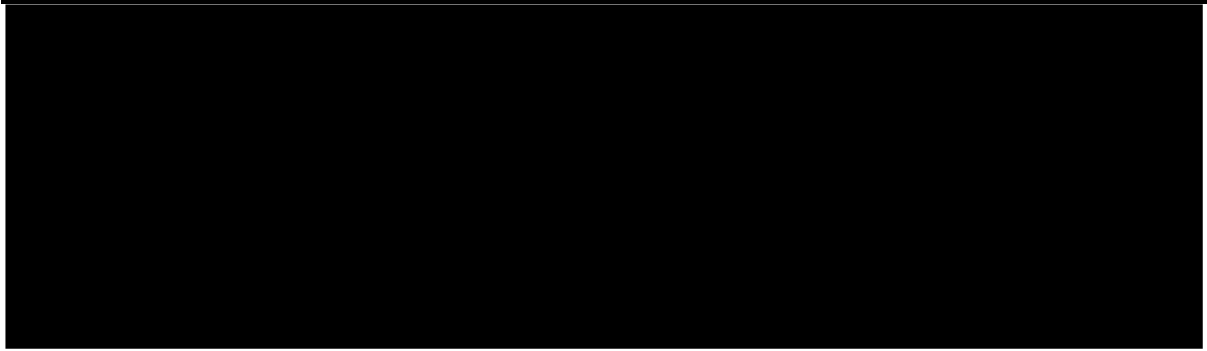
Zdroj: [1]

Obrázok 13: NMA DR OS FE



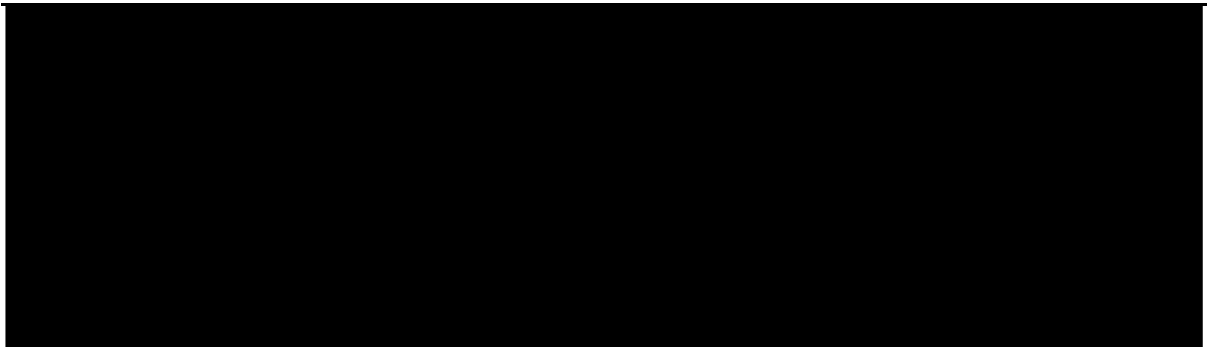
Zdroj: [1]

Obrázok 14: NMA DR PFS FE



Zdroj: [1]

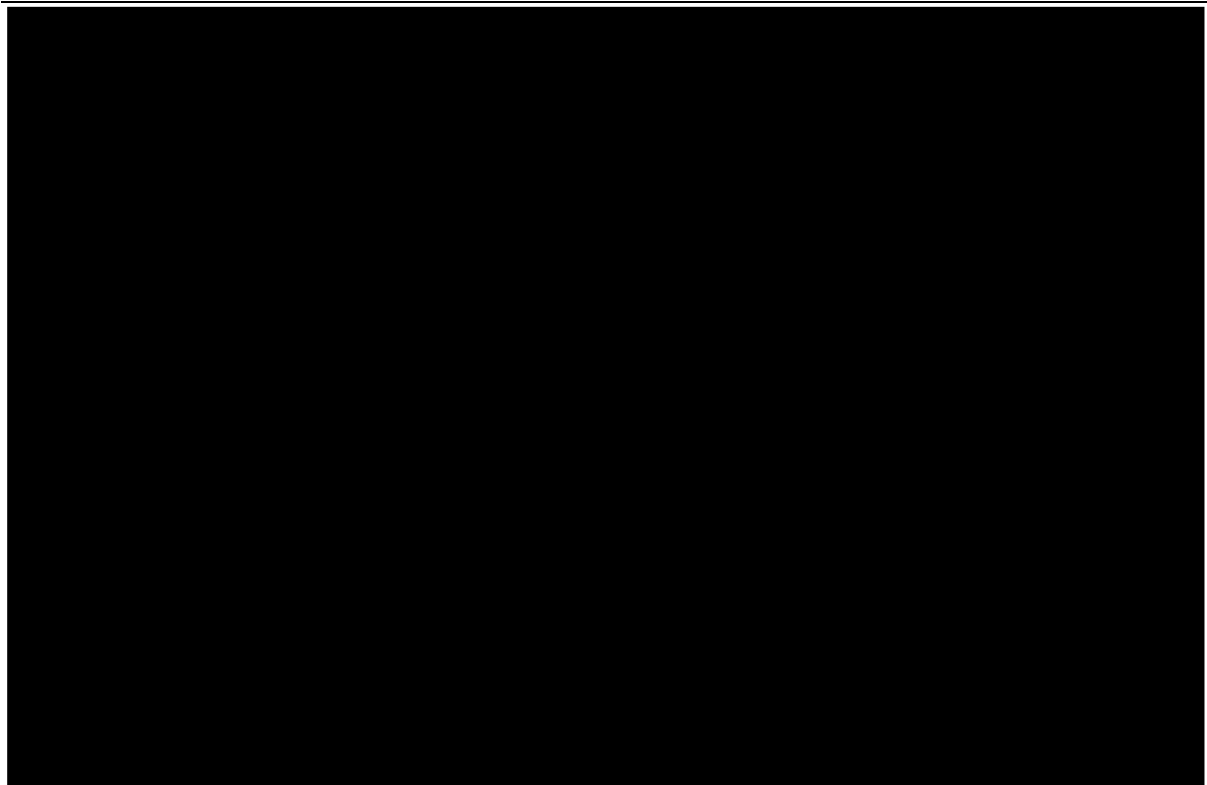
Obrázok 15: NMA DR OS RE



Zdroj: [1]

HR hodnoty z NMA Menges et al. (2022)

Obrázok 16: NMA Menges OS RE



Zdroj: [29]