

Liečivo darolutamid (Nubeqa) na liečbu metastatického, hormonálne senzitívneho karcinómu prostaty

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie
(Číslo žiadosti: 28602; ATC skupina: L02BB06; ŠÚKL kód: 4306D).

Zadávatel: Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 31.10.2023*

Vedúci projektu: MUDr. Matej Palenčár, Daniel Kozák, MSc.

Tím projektu: BSc. Viktória Doanová

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 7, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo darolutamid (Nubeqa) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 07.11.2022. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 08.11.2022), t.j. termín 17.03.2022

Upozornenie pre pacienta!

Liek Nubeqa aktuálne **nie je** na Slovensku v tejto indikácii štandardne preplácaný. Liek Nubeqa je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Nubeqa zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 31.10.2023** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku v tejto indikácii vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/28602>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Nubeqa. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika:

Karcinóm prostaty (angl. prostate cancer, PC) je celosvetovo druhé najčastejšie zhubné nádorové ochorenie mužov. Najčastejšie postihuje jedincov vo vyššom veku – viac ako polovica prípadov rakoviny prostaty vzniká u mužov starších ako 70 rokov. Na Slovensku PC patrí medzi najčastejšie urologické ochorenia mužov.

Rast rakovinových buniek pri PC je viazaný na mužské hormóny nazývané androgény, akým je testosterón. Cieľom liečby na oddialenie progresie ochorenia je zníženie hladiny testosterónu. To sa dosahuje chirurgickým zákrokom, ktorý odstráni semenníky alebo hormonálnou liečbou. Zatiaľ čo počiatočné reakcie na hormonálnu liečbu sú zvyčajne pozitívne, väčšina pacientov nakoniec prejde do odolnejšej formy ochorenia, dokonca aj so zníženými hladinami androgénov.

Metastatický PC (mPC) je štádium ochorenia, kedy sa rakovina rozšírila do vzdialených častí tela. Najčastejšie sa vyskytuje v lymfatických uzlinách, kostiach a tiež „mäkkých“ orgánoch, ako sú pečeň, pľúca a mozog. Až 11% novodiagnostikovaných PC je v štádiu mPC. Metastatický karcinóm prostaty citlivý na hormóny (angl. metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) je charakterizovaný šírením rakovinových buniek z prostaty do vzdialenejších častí tela. Hlavnou liečbou mHSPC je hormonálna terapia s cieľom oddialiť progresiu ochorenia, zvládnuť jeho komplikácie a udržať kvalitu života pacienta.

Nekuratívne liečivo darolutamid (liek Nubeqa) je určené pre dospelých mužov s mHSPC. EMA¹ schválila použitie lieku Nubeqa v krajinách Európskej únie 27.3.2020 (marketing authorisation). Držiteľ registrácie podal o žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny o rozšírenie indikačného obmedzenia o 1 indikáciu 06.06.2023 pre balenia veľkosti 300 mg. Balenie obsahuje filmom obalené tablety na perorálne použitie. Držiteľ registrácie žiada o indikáciu darolutamidu v kombinácii s docetaxelom a androgénnou deprivačnou liečbou.

Cieľ:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie ministerstva vo veci kategorizácie. Podklad bude pozostávať z jedného hodnotenia.

Výskumné otázky:

1. Je liečivo darolutamid (liek Nubeqa) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s mHSPC účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splní liečivo darolutamid (liek Nubeqa) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva darolutamid (liek Nubeqa)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

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-10²: C61.- • MeSH³: 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 hrazená 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"> • Apalutamid (liek Erleada) v kombinácii s ADT. • Abiraterón acetát (liek Abiraterone Krka) v kombinácii s ADT. • Enzalutamid (liek Xtandi) v kombinácii s ADT • DOC (liek Docetaxel Accord) v kombinácii s ADT. <p>ADT je reprezentovaná liekmi s účinnými látkami degarelix, leuprorelín, goserelín alebo triptorelín.</p> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia liečebných režimov mHSPC na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</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) <p>Kvalita života</p>

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

³ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez EORTC QLQ-C30⁴. <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
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, sociálne-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁴ EORTC-QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer).

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA⁵-ESMO a odporúčania UpToDate
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov; PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL⁶)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁷, IQWiG⁸, CADTH⁹, HAS¹⁰, ZIN¹¹)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁵ [EHA](#) z angl. European Hematology Association.

⁶ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁷ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁸ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

⁹ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹⁰ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹¹ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

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.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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