

# Liečivá niraparib a abiraterón acetát (Akeega) v kombinácii s prednizónom, alebo prednizolónom na liečbu dospelých pacientov s metastázujúcim kastračne rezistentným karcinómom prostaty s mutáciami BRCA 1/2, u ktorých nie je klinicky indikovaná chemoterapia

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

### Zrýchlené hodnotenie lieku

**Číslo žiadosti:**

29847, 29848

**ATC skupina:**

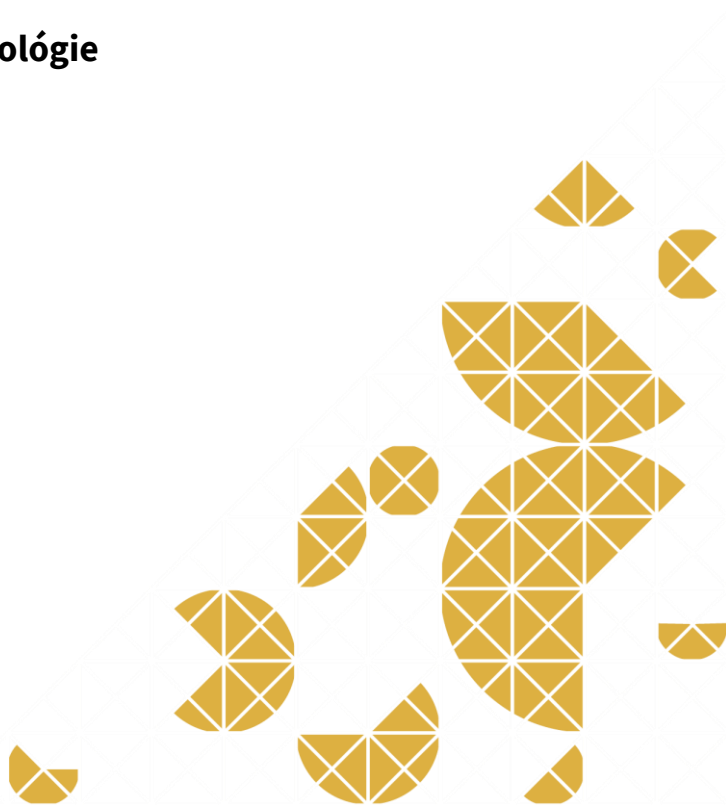
L01XK52

**ŠÚKL kód:**

3598E, 3599E

**Publikované dňa:**

19.12.2024

**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  
<https://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <https://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: ZHL99

## Obsah

Obsah .....	3
Použité skratky .....	4
Záver odborného hodnotenia .....	5
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	9
1. Predmet hodnotenia .....	10
1.1. Výskumné otázky .....	10
1.2. Inklúzne kritériá .....	10
2. Metóda .....	12
2.1. Výskumné podotázky .....	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	12
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi .....	15
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) .....	15
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024) [1] .....	16
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025) [1] .....	16
3.4. Opis intervencie (B0001) .....	16
3.5. Registrácia technológie (A0020) .....	16
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) .....	17
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) .....	17
3.8. Relevantné komparátory (B0001) .....	17
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory .....	17
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti .....	18
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti .....	18
4.2. Výsledky účinnosti .....	19
4.3. Klinická štúdia pre ukazovatele bezpečnosti .....	19
4.4. Výsledky bezpečnosti .....	19
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu .....	20
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	21
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) .....	21
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....	23
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) .....	24
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	25
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR .....	25
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty .....	27
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	28
7.1. Etická analýza .....	28
7.2. Organizačné aspekty .....	29
7.3. Sociálno-pacientske aspekty .....	29
7.4. Právne aspekty .....	29
8. Zdroje .....	31
9. Apendix .....	32
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami .....	32
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie .....	32

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá .....	10
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií .....	18
Tabuľka 3: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO .....	23
Tabuľka 4: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....	24
Tabuľka 5: Výpočet PSVL pre rok 2025 podľa NIHO .....	25
Tabuľka 6: Výpočet PBVL pre rok 2025 podľa NIHO .....	26
Tabuľka 7: Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa NIHO .....	26
Tabuľka 8: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky .....	27
Tabuľka 9: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia .....	27

## Použité skratky

223Ra	chlorid rádnatý 223
AAP	abiraterón acetát v kombinácii s prednizónom, alebo prednizolónom
ABI	abiraterón acetát
ADT	androgén-deprivačná terapia, z angl. Androgen-Deprivation Therapy
AE	nežiaduce udalosti, z angl. Adverse Events
CDA	Kanadská lieková agentúra, z angl. Canada's Drug Agency
CRPC	kastračne rezistentný karcinóm prostaty, z angl. Castration Resistant Prostate Cancer
DR	držiteľ registrácie
DRV	digitálne rektálne vyšetrenie
EMA	Európska lieková agentúra, z angl. European Medicines Agency
ENZA	enzalutamid
HRQoL	kvalita života spojená so zdravím z angl. health-related quality of life
HSPC	hormonálne senzitívny karcinóm prostaty, z angl. Hormone Sensitive Prostate Cancer
ICUR	pomer inkrementálnych nákladov a prínosov, z angl. Incremental Cost-Utility Ratio
IO	indikačné obmedzenie
IQR	interkvartilové rozpätie, z angl. InterQuartile Range
KŠ	klinické štádium
mCRPC	metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty, z angl. metastatic Castration Resistant Prostate Cancer
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
NAAP	Niraparib a abiraterón acetát v kombinácii s prednizónom, alebo prednizolónom
NIHO	národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NOR SR	národný onkologický register Slovenskej Republiky
OS	celkové prežívanie, z angl. overall survival
PBVL	pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PC	rakovina prostaty, z angl. Prostate Cancer
PSA	prostatický špecifický antigén, z angl. Prostate Specific Antigen
PSVL	pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
RDI	relatívna sila dávky, z angl. Relative Dose Intensity
rPFS	prežívanie bez rádiologickej progresie z angl. radiographic Progression-Free Survival
TEAE	nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou, z angl. Treatment Emergent Adverse Events
TTD	čas do ukončenia liečby, z angl. Time To Discontinuation
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZKL	zoznam kategorizovaných liekov

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Akeega v indikácii liečby dospelých pacientov v kombinácii s prednizónom, alebo prednizolónom na liečbu dospelých pacientov s metastázujúcim kastrochačne rezistentným karcinómom prostaty s mutáciami BRCA 1/2, u ktorých nie je klinicky indikovaná chemoterapia **pokiaľ nebudú splnené všetky nasledujúce body:**

- **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne ■■■ eur a ■■■ eur za 100 mg / 500 mg a 50 mg / 500 mg balenie, čo zodpovedá ■■■ % a ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 4 806 eur a 2 672 eur a zľave ■■■ % a ■■■ % oproti požadovanej výške úhrady. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z. z. Informatívne uvádzame, že DR v žiadosti predpokladá úhradu vo výške ■■■ eur a ■■■ eur, čo zodpovedá zľave ■■■ % a ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni.
- **DR neupraví indikačné obmedzenie** podľa návrhu NIHO nižšie. DR nedodal dôkazy o účinnosti liečby v 2. a vyššej línii liečby mCRPC. Klinické dôkazy aj farmako-ekonomický model boli dodané výlučne pre 1. líniu liečby.
- **V zmluve s DR o podmienkach úhrady nebude dostatočne adresovaná extrémna neistota.** Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedených maximálnych úhradách spojený s extrémnou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Požadujeme preto, aby v zmluve o podmienkach úhrady bola dohodnutá adekvátna dodatočná zľava (nad rámec ■■■ % a ■■■ % za 100 mg / 500 mg a 50 mg / 500 mg balenie), alebo iným vhodným spôsobom adresovaná táto extrémna neistota.

**Kategorizáciu lieku podmieňujeme zmenou indikačného obmedzenia podľa návrhu NIHO nižšie (pridaný text vyznačený podčiarknutím):**

- „V kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom na liečbu dospelých pacientov s mCRPC a mutáciami (germinatívnymi a/alebo somatickými) v génoch BRCA 1/2, u ktorých nie je klinicky indikovaná chemoterapia v 1. línii liečby mCRPC.  
Liečba je hrazená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia.  
  
Hrazená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.  
Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ), URK (onkologický urológ).“

### Odôvodnenie

#### Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Rakovina predstojnice (predstojnej žľazy, prostaty) (PC, z angl. Prostate Cancer) je po rakovine kože celosvetovo najrozšírenejším druhom rakoviny postihujúcej mužskú populáciu. Ochorenie sa prejavuje najskôr výrazným zväčšením predstojnice, spôsobujúcim výrazný diskomfort pacienta pri močení, krvou v moči a neschopnosťou vymočiť sa. Pri objavení metastáz majú pacienti najčastejšie bolesti kostí, náchylnosť na ich zlomeniny a dochádza ku kompresii iných orgánov a ku strate hmotnosti. Štádium metastázujúceho kastrochačne rezistentného karcinómu prostaty (mCRPC, z angl. metastatic Castration Resistant Prostate Cancer) je posledným štádiom ochorenia PC. PC je diagnostikovaný prevažne u mužov v staršom veku (mediánový vek pri diagnóze 67,5 rokov). Mediánové prežívanie mužov v stave mCRPC je približne 2 – 3 roky.
- Hodnotený liečebný režim:
  - **NAAP** - niraparib a abiraterón acetát v kombinácii s prednizónom, alebo prednizolónom
- Komparátorom je:
  - **AAP** - abiraterón acetát v kombinácii s prednizónom, alebo prednizolónom
  - **ENZA** - enzalutamid

#### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **NAAP preukázal prínos v porovnaní s AAP v liečbe dospelých pacientov s mCRPC s BRCA1/2 mutáciami, u ktorých nie je indikovaná chemoterapia. Prínos NAAP voči ENZA nie je možné na**

**základe predložených údajov spoľahlivo určiť, odhadujeme podľa dostupných dát lepšiu alebo minimálne podobnú účinnosť NAAP voči ENZA. Odhad je spojený s vysokou neistotou vzhľadom na skutočnosť, že porovnanie NAAP a ENZA nebolo vykonané s dostatočnou metodologickou kvalitou.**

- Prínos voči komparátoru AAP bol preukázaný na základe výsledkov klinickej štúdie MAGNITUDE, ktorá porovnávala liečbu intervenciou NAAP voči komparátoru AAP. Prínos bol preukázaný výlučne pre pacientov v 1. línii systémovej liečby mCRPC.
- **DR nedodal porovnanie NAAP voči ENZA v dostatočnej metodologickej kvalite, účinnosť NAAP a ENZA porovnáva za účelom farmako-ekonomickej analýzy iba naivne** (bez adjustácie populácií pacientov v porovnávaných štúdiách). **Naivné porovnanie výsledkov štúdií nie je z metodologického hľadiska správnym prístupom a je inherentne spojené s významnou neistotou a rizikom skreslenia výsledkov.** Výsledky naivného porovnania poukazovali na lepšiu účinnosť NAAP (medián celkového prežívania 30,4 mesiaca v ramene NAAP voči ■ mesiaca v ramene ENZA v naivnom porovnaní vo farmako-ekonomickom modeli). Vzhľadom na značný rozdiel v účinku ENZA a NAAP nepredpokladáme, že by v prípade uskutočnenia nepriameho porovnania s adekvátnou metodológiou vychádzala horšia účinnosť NAAP voči ENZA. Na základe naivného porovnania však nie je možné spoľahlivo určiť komparatívnu účinnosť medzi porovnávanými liečivami.
- **Výsledky zo štúdie MAGNITUDE naznačujú prínos liečby NAAP voči AAP v mortalite.** Medián celkového prežívania (OS, z angl. Overall Survival) pri mediáne sledovania 35,9 mesiaca bol 30,4 mesiaca v ramene NAAP a 28,6 mesiaca v ramene AAP (**HR<sup>1</sup> 0,788**; 95 % CI<sup>2</sup>: 0,554 – 1,220; p = 0,18), rozdiely medzi ramenami však neboli štatisticky významné. DR vykonal aj vopred špecifikovanú **adjustovanú analýzu**, pri ktorej adjustuje nevyrovnanosti medzi patientskymi charakteristikami v ramenách NAAP a AAP (**HR 0,663**; 95 % CI: 0,464 – 0,947; p = 0,02), kde už rozdiel medzi NAAP a AAP dosahoval štatistickú významnosť.
- **NAAP preukázal lepšiu účinnosť v morbidite voči AAP. Medián prežívania bez rádiologickej progresie (rPFS, z angl. radiographic Progression Free Survival) bol 19,5 mesiaca v ramene NAAP a 10,9 mesiaca v ramene AAP (HR: 0,55; 95 % CI: 0,39 - 0,78; p = 0,0007), rozdiely boli štatisticky významné.**
- **NAAP dosahuje podobné výsledky vplyvu na kvalitu života ako AAP.** Čas do zhoršenia kvality života meraného pomocou špecifického dotazníku pre pacientov s PC (FACT-P) bol podobný medzi ramenami NAAP a AAP (5,5-mesačný medián pre NAAP voči 6,1-mesačný medián pre AAP) s hodnotou **HR = 1,07** (95 % CI: 0,76 – 1,50; p-hodnota = 0,7144), rozdiely nedosahovali štatistickú ani klinickú významnosť. Počiatočné mediánové hodnoty EQ-5D-5L boli podobné medzi ramenami (0,8; IQR<sup>3</sup> 0,7 - 1 v ramene NAAP a 0,9; IQR 0,7 - 1 v ramene AAP). Hodnoty EQ-5D-5L sa počas liečby pohybovali len minimálne.
- **Z hľadiska bezpečnosti** bola liečba NAAP spojená s vyšším výskytom **nežiaducich udalostí spojených s liečbou** (TEAE z angl. Treatment Emergent Adverse Events) **stupňa 3** (57 % v ramene NAAP, 43 % v kontrolnom ramene AAP), vyšším výskytom **TEAE 4 stupňa** (15 % v ramene NAAP, 6 % v kontrolnom ramene AAP) a vyšším výskytom **závažných nežiaducich udalostí** (44 % v ramene NAAP, 29 % v kontrolnom ramene AAP). Najčastejšími nežiaducimi udalosťami boli anémia (50 % voči 23 % pre rameno NAAP voči AAP), hypertenzia (33 % voči 22 % pre rameno NAAP voči AAP) a zápcha (33 % voči 16 % pre rameno NAAP voči AAP).
- **Limitácie štúdie MAGNITUDE** sú nerovnomerné rozdelenie prognostických faktorov medzi ramenami štúdie, napriek randomizácii, viacpočetné narušenie protokolu štúdie a nerovnomerné zastúpenie liečob v následných líniiach medzi ramenami. Do štúdie tiež neboli zahrnutí pacienti v 2. a vyššej línii systémovej liečby mCRPC.
- **DR nedodal porovnanie NAAP voči ENZA s primeraným štatistickým spracovaním a použitím vhodnej metodiky.** Z naivného porovnania výsledkov zo štúdie MAGNITUDE a observačnej štúdie CAPTURE vychádza lepšia účinnosť NAAP voči ENZA (medián OS 30,4 mesiaca v ramene NAAP voči ■ mesiaca v ramene ENZA), avšak toto porovnanie nepovažujeme za metodologicky správne a považujeme ho za veľmi neisté, s vysokým rizikom skreslenia.

<sup>1</sup> pomer rizík, z angl. Hazard Ratio

<sup>2</sup> interval spoľahlivosti, z angl. Confidence Interval

<sup>3</sup> interkvartilové rozpätie, z angl. InterQuartile Range

### **Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie**

- **NAAP pri požadovanej výške úhrady [ ] € a [ ] € za balenie 100 mg / 500 mg a 50 mg / 500mg nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol NAAP voči AAP ICUR vo výške [ ]-tisíc € / QALY, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 60,6-tisíc € / QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje NAAP ICUR voči AAP vo výške [ ]-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je aktualizovaná na rok 2025 na úrovni 68,0-tisíc € / QALY. NAAP dosahuje klinický prínos voči AAP + [ ] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [ ]-tisíc € voči AAP.

**Aby liek Akega bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške [ ] € za balenie 100 mg / 500 mg a [ ] € za balenie 50 mg / 500 mg, čo predstavuje zľavu [ ]% a [ ]% oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni a zľavu [ ]% a [ ]% voči požadovanej úhrade vo výške [ ] € a [ ] € pre balenie 100 mg / 500 mg a 50 mg / 500mg.**

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s extrémnou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je neporovnanie účinnosti NAAP voči ENZA adekvátnym a metodologicky dostatočným spôsobom, neistota ohľadom súčasnej miery testovania pacientov s mCRPC a potreba adjustácie výsledkov OS pre získanie ich štatistickej signifikancie.

Výsledok nákladovej efektívnosti voči ENZA nereportujeme vzhľadom na nízku kvalitu dodaného dôkazu NAAP voči ENZA. V naivnom porovnaní vychádzal ENZA účinnosťou horšie ako iný komparátor AAP (Medián OS v ramene AAP 28,6 mesiaca voči [ ] mesiaca v ramene ENZA). Zároveň je ENZA nákladnejšia liečba ako AAP. Na základe uvedeného používame výlučne porovnanie NAAP voči AAP na určenie nákladovej efektívnosti. Naivné porovnania sú však zatažené veľkou chybou a nie je možné vylúčiť, že by účinnosť ENZA prevyšovala účinnosť AAP dostatočne na vyrovnanie vyšších nákladov za túto liečbu a nákladovo efektívna úhrada by následne mala vychádzať z porovnania s ENZA. Informatívne uvádzame, že za konzervatívneho predpokladu rovnakej účinnosti intervencie NAAP a ENZA a vykonaní analýzy minimalizácie nákladov by bola nákladovo efektívna úhrada maximálne vo výške [ ] € za balenie 100 mg / 500 mg a [ ] € za balenie 50 mg / 500 mg, čo predstavuje zľavu [ ]% a [ ]% oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni a zľavu [ ]% a [ ]% voči požadovanej úhrade. Máme za to, že neporovnanie sa s komparátorom ENZA adekvátnou metódou vnáša do výsledku extrémnu neistotu.

- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

Úpravy so zverejneným vplyvom (zoradené podľa veľkosti vplyvu voči AAP):

- Zmena extrapolácie krivky OS v oboch ramenách podľa Weibullovej distribúcie.
- Započítanie nákladov na zvýšené genetické testovanie pacientov na BRCA1/2 v ramene NAAP.
- Zmena prepočtu relatívnej sily dávky (RDI, z angl. Relative Dose Intensity) s ohľadom na náklady za balenie.
- Zmena podielu pacientov pokračujúcich na následnej liečbe.
- Aplikovanie zníženia kvality života súvisiaceho s vekom.
- Zmena extrapolácie krivky TTD v oboch ramenách podľa Gamma distribúcie.
- Zahrnutie nákladov za odpad pre orálne lieky.
- Odstránenie podielu olaparibu v následnej liečbe.
- Zmena extrapolácie krivky rPFS v oboch ramenách podľa Loglogistickej distribúcie.

Ostatné úpravy:

- Úprava nákladov na abiraterón (ABI) podľa zoznamu kategorizovaných liekov 10/2024 a nákladov za ENZA podľa neverejnej úhrady.

#### **Dopad na rozpočet**

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Akeega pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ■■■ mil. € a čistý dopad liečby liekom Akeega vo výške ■■■ mil. €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s veľmi vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu vývoja penetrácie trhu liekom Akeega a podielu pretestovaných pacientov.

#### **Zmena a doplnenie indikačného obmedzenia:**

- **Požadujeme upraviť (zúžiť) indikačné obmedzenie na liečbu pacientov, ktorí sú liečení v 1. línii mCRPC.** Prínos na základe štúdie MAGNITUDE bol preukázaný len pre populáciu pacientov v 1. línii.

#### **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

<b>Podanie žiadosti o kategorizáciu</b>	09.11.2023
<b>Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	10.11.2023
<b>Začiatok NIHO hodnotenia</b>	01.08.2024 <sup>4</sup>
<b>Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)</b>	05.11.2024 - 11.11.2024 (04.11.2024 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 11.11.2024)
<b>Vydanie NIHO hodnotenia</b>	19.12.2024
<b>Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	134 dní
<b>Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	399 dní

<sup>4</sup> Zákonom 175/2024 Z. z. vznikla NIHO povinnosť od 1.8.2024 hodnotiť všetky žiadosti o kategorizáciu, vrátane dovtedy nerozhodnutých žiadostí.

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiv niraparib a abiraterón acetát v porovnaní s relevantnými komparátormi u dospelých pacientov s metastázujúcim kastročne rezistentným karcinómom prostaty s BRCA1/2 mutáciami v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňajú niraparib a abiraterón acetát zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiv niraparib a abiraterón acetát?

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p><b>Diagnóza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti s metastázujúcim kastročne rezistentným karcinómom prostaty (mCRPC)</li> <li>• MKCH–10<sup>5</sup>: C61.</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>6</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• V kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom na liečbu dospelých pacientov s metastázujúcim karcinómom prostaty rezistentným na kastráciu (mCRPC, metastatic Castration Resistant Prostate Cancer) a mutáciami (germinatívnymi a/alebo somatickými) v génoch BRCA 1/2, u ktorých nie je klinicky indikovaná chemoterapia.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• V kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom na liečbu dospelých pacientov s mCRPC a mutáciami (germinatívnymi a/alebo somatickými) v génoch BRCA 1/2, u ktorých nie je klinicky indikovaná chemoterapia. Liečba je hradená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia.</li> </ul> <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ), URK (onkologický urológ).</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p><b>Niraparib a abiraterón acetát v kombinácii s prednizónom, alebo prednizolónom (NAAP)</b></p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p><b>Abiraterón acetát v kombinácii s prednizónom, alebo prednizolónom (AAP) enzalutamid (ENZA)</b></p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (celkové prežívanie, z angl. overall survival)</li> </ul> <p><b>Morbidita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>rPFS</b> (prežívanie bez rádiologickej progresie z angl. radiographic Progression-Free Survival)</li> </ul>

<sup>5</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

<sup>6</sup> EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

	<b>Kvalita života</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (kvalita života spojená so zdravím z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D<sup>7</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul>
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>• Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> </ul> Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.

<sup>7</sup> [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

## 2. Metóda

### Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Jedná sa o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielného prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkým platných právnych predpisov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení. V zrýchlenom hodnotení napríklad neuvádzame všetky údaje a nastavenia držiteľa registrácie verejne dostupné vo farmako-ekonomickom rozbere, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

### 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

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické štúdie dodané DR.
- Hodnotenia NIHO č. 16C/2022, 30B/2022.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (CDA<sup>8</sup>).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ďalšie zdroje.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 26.09.2024 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 10.10.2024. Do hodnotenia sa formou vstupu nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

<sup>8</sup> CDA z angl. Canada's Drug Agency

## **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.

## 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 príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poisťovní hrazené 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 hrazeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

### *Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?*

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

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

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

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich 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. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
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	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
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?

#### 3.1. Základná charakteristika ochorenia

**(A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)**

##### Ochorenie [1]

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

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

##### Závažnosť a symptómy [1]

Ochorenie sa prejavuje najskôr výrazným zväčšením predstojnice, spôsobujúcim výrazný diskomfort pacienta pri močení, krvou v moči a neschopnosťou vymočiť sa. Pri objavení metastáz majú pacienti najčastejšie bolesti kostí, náchylnosť na ich zlomeniny a dochádza ku kompresii iných orgánov a ku strate hmotnosti. Štádium metastázujúceho kastračne rezistentného karcinómu prostaty (mCRPC, z angl. metastatic Castration Resistant Prostate Cancer) je posledným štádiom ochorenia PC. Mediánový vek v ktorom je mužom diagnostikovaná PC je 67,5 rokov. Podľa veľkej štúdie z klinickej praxe so 14 780 pacientmi v priemernom veku 76 bol medián prežívania od diagnózy 25,6 mesiacov [2].

### 3.2. Diagnostika ochorenia (A0024) [1]

Klinické príznaky spojené s rakovinou prostaty zahŕňajú zvýšený PSA pri laboratórnom testovaní a abnormálny nález prostaty pri digitálnom rektálnom vyšetrení (DRV). DRV zahŕňa vyšetrenie prostaty cez konečník a tá je na pohmat zväčšená a s hmatateľnými väčšími uzlami. V prípade pozitívneho nálezu je pacient odoslaný na doplňujúce vyšetrenia ako biopsia, magnetická rezonancia, transrektálna sonografia alebo gamagrafia kostí.

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

### 3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025) [1]

Podľa odporúčaní ESMO je pacient zaradený do prislúchajúcej kategórie liečby po diagnostikovaní stavu pokročenia PC a prítomnosti alebo absencie metastáz. U všetkých pacientov s PC je naďalej indikovaná ADT chemickou (agonistami/antagonistami LHRH, antiandrogénmi) alebo chirurgickou cestou (bilaterálna orchiektómia). V prípade rýchlo progredujúceho mCRPC, je odporúčanou voľbou terapie v prvej línii:

- chemoterapia taxánmi (napr. docetaxel),
- liečba abiraterónom (inhibítor biosyntézy androgénov, ABI),
- enzalutamid (ENZA),
- pacientom, pre ktorých spomínaná liečba nie je vhodná (prípadne s prítomnosťou metastáz v kostnom tkanive) sa odporúča liečba chloridom rádnatým 223 (223Ra).

V druhej línii sú využívané rovnaké stratégie, okrem docetaxelu, ktorý sa odporúča nahradiť kabazitaxelom. Podľa Kanadskej urologickej asociácie uvádza aj olaparib ako možnosť liečby pre pacientov s BRCA1/2 mutáciou v každej línii liečby [3].

### 3.4. Opis intervencie (B0001)

Akeega je kombináciou niraparibu, ktorý je inhibítorom poly(ADP-ribóza) polymerázy (PARP), a abiraterón acetátu (proliečivo abiraterónu), ktorý je inhibítorom CYP17 zameraným na dve onkogénne závislosti u pacientov s mCRPC a mutáciami génov BRCA1/2 [4].

Odporúčaná začiatková dávka Akeega je 200 mg/1 000 mg (dve tablety 100 mg niraparibu/500 mg abiraterón acetátu) ako jednorazová denná dávka každý deň. Na zníženie dávky je k dispozícii tableta 50 mg/500 mg [4, 5].

### 3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Akeega bol v predmetnej indikácii registrovaný na európskej úrovni 19.04.2023. Liek Akeega nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenie [4]. Indikácia uvedená v registrácii:

- V kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom na liečbu dospelých pacientov s metastázujúcim karcinómom prostaty rezistentným na kastráciu (mCRPC, metastatic Castration Resistant Prostate Cancer) a mutáciami (germinatívnymi a/alebo somatickými) v génoch BRCA 1/2, u ktorých nie je klinicky indikovaná chemoterapia.



### 3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Akeega na Slovensku v súčasnosti nie je kategorizovaný v žiadnej indikácii.

### 3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu za balenie:

- 56x50 mg/500 mg tabliet vo výške ■■■ € (zľava ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 671,79 €).
- 56x100 mg/500 mg tabliet vo výške ■■■ € (zľava ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 4 806,28 €)

Požadované IO, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„V kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom na liečbu dospelých pacientov s mCRPC a mutáciami (germinatívnymi a/alebo somatickými) v génoch BRCA 1/2, u ktorých nie je klinicky indikovaná chemoterapia. Liečba je hrazená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia.

Hrazená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ), URK (onkologický urológ).“

IO navrhované NIHO ako podmienka kategorizácie (pridané časti vyznačené podčiarknutím):

„V kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom na liečbu dospelých pacientov s mCRPC a mutáciami (germinatívnymi a/alebo somatickými) v génoch BRCA 1/2, u ktorých nie je klinicky indikovaná chemoterapia v 1. línii liečby mCRPC.

Liečba je hrazená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia.

Hrazená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ), URK (onkologický urológ).“

### 3.8. Relevantné komparátory (B0001)

Za relevantné komparátory považujeme ABI v kombinácii s prednizónom/prednizolónom a ENZA. Tieto komparátory predstavujú hlavné režimy liečby pacientov podľa navrhovaného IO v dostatočnom zastúpení na základe údajov z NCZI o spotrebe liekov z účtu poistenca pre rok 2023 [6]. Výber komparátorov podľa NIHO je v súlade s výberom DR.

### 3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za komparátory nepovažujeme olaparib, chemoterapiu a 223Ra.

Vhodnosť pacientov na chemoterapeutické režimy (docetaxel, kabazitaxel a pod.) je vylučovacie kritérium na liečbu liekom Akeega podľa navrhovaného IO.

Olaparib nepovažujeme za relevantný komparátor, nakoľko ešte nie je na Slovensku v predmetnej indikácii kategorizovaný a podľa údajov NCZI o spotrebe liekov z účtu poistenca pre rok 2023 ani nie je používaný na výnimku v tejto indikácii a teda nie je bežne hrazený pacientom na Slovensku [6, 7].

223Ra nemá podľa našich odhadov z údajov NCZI dostatočné zastúpenie aby bolo považované za relevantný komparátor [6].

## 4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
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 s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

### 4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnutá bola pivotná RCT, štúdia MAGNITUDE, ktorú uviedol DR pre priame porovnanie niraparibu a abiraterónu acetátu v kombinácii s prednizónom, alebo prednizolónom (NAAP) voči abiraterónu acetátu v kombinácii s prednizónom, alebo prednizolónom (AAP).

DR v modeli určuje účinnosť NAAP voči ENZA na základe naivného porovnania rPFS a OS zo štúdie MAGNITUDE pre rameno NAAP a štúdie CAPTURE pre rameno ENZA. Štúdia CAPTURE združuje výsledky zo 4 observačných štúdií v indikácii mCRPC. Do štúdie bolo zaradených 729 pacientov. Pacienti boli stratifikovaní na základe BRCA statusu.

Vo výzve na opravu č. 1 sme vyzvali DR, aby doplnil dôkazy o účinnosti NAAP voči ENZA s dostatočnou metodologickou kvalitou (nepriame porovnanie s vhodnou metodológiou). DR odmietol požadované porovnanie dodať, pričom tvrdil, že takéto porovnanie nie je vykonateľné. Adjustované nepriame porovnanie však DR dodal pre kanadskú agentúru CDA [8, str. 18]. DR teda nedodal žiadne nepriame porovnanie NAAP voči ENZA s dostatočnou metodologickou kvalitou.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT01914757	MAGNITUDE	NAAP	AAP	212:211*	prebieha

NAAP – niraparib a abiraterón acetát v kombinácii s prednizónom, alebo prednizolónom; AAP – abiraterón acetát v kombinácii s prednizónom, alebo prednizolónom

\*Kohorta 1 – Pacienti s pozitívnou mutáciou BRCA1/2

Zdroj: [9]

### Čas analýzy dát

Výsledky zo štúdie MAGNITUDE pochádzajú z finálnej analýzy z 06/2023 pri 35,9-mesačnom mediáne sledovania pre OS a z druhej predčasnej analýzy z 06/2022 pri mediáne sledovania 24,8 mesiacov pre rPFS, výsledkov kvality života a bezpečnosti. Všetky ukazovatele sú hodnotené pre kohortu pacientov s pozitívnou BRCA1/2 mutáciou.

## 4.2. Výsledky účinnosti

### 4.2.1 Mortalita (D0001)

Medián celkového prežívania (OS, z angl. Overall Survival) v štúdiu MAGNITUDE bol 30,4 mesiaca v ramene NAAP a 28,6 mesiaca v ramene AAP (HR<sup>9</sup> 0,788; 95 % CI<sup>10</sup>: 0,554 – 1,220; p = 0,18). DR vykonal aj vopred špecifikovanú adjustovanú analýzu, pri ktorej adjustuje nevyrovnanosti medzi patientskymi charakteristikami v ramenách NAAP a AAP (HR 0,663; 95 % CI: 0,464 – 0,947; p = 0,02) [9].

DR neposkytol porovnanie NAAP voči ENZA v ukazovateli mortality.

### 4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Medián prežívania bez rádiologickej progresie (rPFS, z angl. radiographic Progression Free Survival) bol 19,5 mesiaca v ramene NAAP a 10,9 mesiaca v ramene AAP (HR: 0,55; 95 % CI: 0,39 - 0,78; p = 0,0007) [10].

DR neposkytol porovnanie NAAP voči ENZA v ukazovateli morbidity.

### 4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života bola v štúdiu MAGNITUDE meraná na základe dotazníku FACT-P. Jedná sa o dotazník kvality života špecifický pre pacientov s PC. Čas do zhoršenia FACT-P bol podobný medzi ramenami NAAP a AAP (5,5-mesačný medián pre NAAP voči 6,1-mesačný medián pre AAP) s hodnotou HR = 1,07 (95 % CI: 0,76 – 1,50; p-hodnota = 0,7144) [10]. Počiatočné mediánové hodnoty EQ-5D-5L boli podobné medzi ramenami (0,8; IQR<sup>11</sup> 0,7 - 1 v ramene NAAP a 0,9; IQR 0,7 – 1 v ramene AAP). Hodnoty EQ-5D-5L sa počas liečby pohybovali len minimálne [11].

DR neposkytol porovnanie NAAP voči ENZA v ukazovateli kvality života.

## 4.3. Klinická štúdia pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť NAAP voči AAP bola hodnotená na základe klinickej štúdie MAGNITUDE, podľa ktorej boli hodnotené ukazovatele účinnosti.

DR neposkytol porovnanie NAAP voči ENZA v ukazovateli bezpečnosti.

Okrem ukazovateľov uvedených v tabuľke PICO bol sledovaný aj ukazovateľ nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (TEAE, z angl. Treatment Emergent Adverse Events) definovaný ako nežiaduce udalosti (adverse events, AE) vyhodnotené skúšajúcim ako súvisiace s liečbou.

## 4.4. Výsledky bezpečnosti

### Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Pacienti na liečbe NAAP prežívali väčší podiel TEAE a závažných AE ako pacienti na liečbe AAP [5].

- 99,5 % na liečbe NAAP voči 96,2 % na liečbe AAP pre TEAE hocijakého stupňa.
- 57,1 % na liečbe NAAP voči 43,1 % na liečbe AAP pre TEAE stupňa 3.
- 15,1 % na liečbe NAAP voči 6,2 % na liečbe AAP pre TEAE stupňa 4.
- 43,9 % na liečbe NAAP voči 28,9 % na liečbe AAP pre závažné AE.

Medzi najčastejšie AE patrili anémia (50,0 % voči 22,7 % pre rameno NAAP voči AAP), hypertenzia (33,0 % voči 22,3 % pre rameno NAAP voči AAP) a zápcha (33,0 % voči 15,6 % pre rameno NAAP voči AAP).

<sup>9</sup> pomer rizík, z angl. Hazard Ratio

<sup>10</sup> interval spoľahlivosti, z angl. Confidence Interval

<sup>11</sup> interkvartilové rozpätie, z angl. InterQuartile Range

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

Neidentifikovali sme špecifické riziká spojené s podávaním NAAP.

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

#### **Interná validita**

Štúdiu MAGNITUDE považujeme za dostatočnú pre určenie účinnosti a bezpečnosti NAAP voči AAP s limitáciami. Hodnotenie internej validity klinickej štúdie MAGNITUDE sme prebrali z hodnotenia Kanadskej liekovej agentúry (CDA, z angl. Canada's Drug Agency) [8, str. 60]. CDA poukazuje na problém, že napriek randomizácii nie sú relevantné prognostické faktory v ramenách medzi pacientami vybalansované. Potenciálne ďalšie prognostické faktory tak môžu ostať nevybalansované aj po použití adjustácie na údaje. CDA tiež uvádza problémy s viacpočetným narušením protokolu (ako napríklad prijatie pacientov do štúdie, ktorý nespĺňali inklúzne a exklúzne kritériá) a s rôznou následnou liečbou pre obe ramená, čo môže ovplyvniť výsledné porovnanie účinnosti.

#### **Externá validita**

Do štúdie neboli zaradení pacienti predliečení systémovou liečbou v stave mCRPC (a teda sa jednalo iba o pacientov v 1. línii liečby mCRPC). DR navrhované IO nešpecifikuje líniu liečby, NAAP by teda podľa neho mohol byť používaný aj u pacientov v neskorších líniiach liečby, pre ktoré nie je dostupný klinický dôkaz. Následná liečba, ktorú pacienti podstúpili v štúdií nemusí zodpovedať klinickej praxi na Slovensku.

## 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 komparátory?

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

#### 5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

#### 5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR pre AAP. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

**Neakceptujeme** predložené nastavenie DR pre ENZA. DR používa v modeli výsledky z naivného porovnania. DR odmietol predložiť a zapracovať dôkazy účinnosti NAAP voči ENZA v dostatočnej metodologickej kvalite. Aj keď nepredpokladáme horšiu účinnosť NAAP voči ENZA, na základe naivného porovnania nedokážeme spoľahlivo určiť komparatívnu účinnosť týchto liečiv a následne nedokážeme vyhodnotiť nákladovú efektívnosť NAAP voči ENZA.

Nepovažujeme za hodnotné reportovať všetky výsledky účinnosti NAAP voči ENZA, nakoľko ich považujeme za skreslené použitím naivného porovnania. Kvôli nižšej odhadovanej numerickej účinnosti AAP voči ENZA v naivnom porovnaní (medián OS v ramene AAP 28,6 mesiaca a ■■■ mesiaca v ramene ENZA) a vyšším nákladom ENZA voči AAP sme ochotný akceptovať porovnanie NAAP voči AAP ako porovnanie, ktoré bude určovať nákladovo efektívnu úhradu. Tento predpoklad je zaťažený výraznou neistotou.

#### 5.1.3 Populácia

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

#### 5.1.4 Klinická účinnosť

##### Celkové prežívanie

**Neakceptujeme** predložené nastavenie DR. DR dostatočne nevysvetľuje, prečo používa rozdielne distribúcie na extrapoláciu OS pre rôzne ramená. Preferujeme pre obe ramená použiť oddelené modelovanie Weibullovou distribúciou. Extrapoláciu Weibullovou distribúciou pre obe ramená považujeme za vizuálne vhodnú. Zároveň z hľadiska hodnôt AIC / BIC má Weibullova distribúcia najnižšiu sumu hodnôt AIC / BIC hodnôt pre obe ramená. Zmena zvyšuje ICUR voči AAP o 30,5-tisíc € / QALY. Akceptovanie prínosu v prežívaní je tiež spojené s neistotou, nakoľko štatisticky signifikantné zlepšenie OS bolo dosiahnuté až pri adjustovanej analýze výsledkov.

## Prežívanie bez rádiologickej progresie

**Neakceptujeme** predložené nastavenie DR. DR dostatočne nevysvetľuje, prečo používa rozdielne distribúcie na extrapoláciu rPFS pre rôzne ramená. Preferujeme pre obe ramená použiť oddelené modelovanie loglogistickej distribúciou. Extrapoláciu loglogistickej distribúciou pre obe ramená považujeme za vizuálne vhodnú. Zároveň z hľadiska hodnôt AIC / BIC má loglogistickej distribúcia najnižšiu sumu hodnôt AIC / BIC hodnôt pre obe ramená. Zmena znižuje ICUR voči AAP o 6,9-tisíc € / QALY.

## Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Výsledky pre rPFS sú dostatočne zrelé pre zachytenie vyprchania prínosu pomocou extrapolácie. DR nemodeluje navyše vyprchanie prínosu v OS rôzne od voľby extrapolácie. Nemodelovanie vyprchania prínosu v menej zrelejších dátach OS zvyšuje neistotu, avšak neočakávame významný vplyv zapracovania zmeny tohto nastavenia.

### 5.1.5 Údaje o kvalite života

**Neakceptujeme** nastavenie DR. DR nemodeloval zníženie kvality života súvisiace s vekom. Pridanie tejto zmeny zvyšuje ICUR voči AAP o 2,4-tisíc € / QALY. DR zároveň nemodeluje hodnotu kvality života v stave po progresii zo štúdie MAGNITUDE. Nastavenie utilít podľa hodnoty nameranej zo štúdie MAGNITUDE by viedlo k zníženiu ICUR a teda DR používa konzervatívnejšie nastavenie. Súhlasíme s DR, že sledovanie pacientov v stave po progresii je v štúdiu MAGNITUDE kratšie a výsledky kvality života zo štúdie môžu byť skreslené. Použitie externého zdroju pre hodnotu tejto kvality života však stále zvyšuje neistotu.

### 5.1.6 Klinická bezpečnosť

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

### 5.1.7 Náklady

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

**Neakceptujeme** predložené nastavenie DR. DR dostatočne nevysvetľuje, prečo používa rozdielne distribúcie na extrapoláciu pre rôzne ramená. Preferujeme pre obe ramená použiť oddelené modelovanie Gamma distribúciou. Extrapoláciu Gamma distribúciou pre obe ramená považujeme za vizuálne najvhodnejšiu. Zároveň z hľadiska hodnôt AIC / BIC má Gamma distribúcia najnižšiu sumu hodnôt AIC / BIC hodnôt pre obe ramená. Zmena zvyšuje ICUR voči AAP o 1,0-tisíc € / QALY.

#### Jednotkové náklady na lieky

**Neakceptujeme** predložené nastavenie DR vo viacerých nastaveniach. Bližšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.

- Aktualizovali sme úhradu ABI podľa nového zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) z 10/2024 a úhradu ENZA podľa neverejnej zmluvy o úhrade. Zmena zvyšuje ICUR voči AAP o [redacted]-tisíc € / QALY.
- **Neakceptujeme** DR použitú hodnotu relatívnej sily dávky (RDI, z angl. Relative Dose Intensity). [redacted]. Nakoľko predpokladáme, že zníženie dávky bude prebiehať práve prejedním na balenie s nižšou silou, prepočítali sme RDI podľa navrhovanej úhrady pre obe balenia a očakávaného podielu spotreby týchto balení podľa DR (z dopadu na rozpočet). Zmena zvyšuje ICUR voči AAP o 8,0-tisíc € / QALY.

#### Náklady na následnú liečbu

**Neakceptujeme** predložené nastavenie DR vo viacerých nastaveniach. Bližšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.

- **Neakceptujeme** podiely liečob v následných líniiach. DR modeluje v následnej liečbe aj spotrebu olaparibu. Ten však na Slovensku ešte nie je kategorizovaný v predmetnej indikácii a podľa údajov NCZI nemá na Slovensku v tejto indikácii spotrebu [6, 7]. Zatiaľ čo v budúcnosti môže byť olaparib kategorizovaný, nie je jasné, za akých podmienok, alebo pri akej úhrade. Použitie olaparibu v následnej

línií sme teda zmenili na 0 % a podiely ostatných následných liečob sme rovnomerne prepočítali. Zmena zvyšuje ICUR voči AAP o 0,6-tisíc € / QALY.

- **Neakceptujeme** DR modelovaný podiel pacientov pokračujúcich na následnej liečbe. DR používa podiel pacientov pokračujúcich na následnej liečbe získaný z klinickej štúdie. Dôvody prečo pacienti v klinickej štúdii MAGNITUDE nepokračovali na následnej liečbe môžu byť rôzne a nemusia odrážať klinickú prax na Slovensku. DR modeluje väčší podiel pacientov pokračujúcich na následnej liečbe v ramene komparátora, čo môže znevýhodňovať komparátor pridaním vyšších nákladov. Zmenili sme podiel pacientov pokračujúcich na následnej liečbe pre intervenciu aj komparátor na priemernú hodnotu z oboch ramien. Použitá hodnota tohto podielu stále predstavuje zdroj neistoty. Zmena zvyšuje ICUR voči AAP o 2,8-tisíc € / QALY.
- **Opravili** sme chybu v modeli pri ktorej sa nesprávne vypočítavali náklady za následnú liečbu pre ENZA. Zmena nemení ICUR voči AAP.

### Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

**Neakceptujeme** nastavenie DR. DR nemodeluje zahrnutie odpadu za orálne lieky. Zapracovali sme náklady na odpad za orálne lieky cez náklady na polovicu balenia upravené o diskontáčny faktor. Zmena zvyšuje ICUR voči AAP o 0,8-tisíc € / QALY.

### Ostatné náklady

**Neakceptujeme** predložené nastavenie DR. DR nezapočítava náklady na zvýšenú mieru testovania BRCA1/2 po kategorizácii NAAP. Nakoľko doterajšie dostupné liečebné režimy na liečbu mCRPC na rozdiel od NAAP nevyžadujú testovanie BRCA1/2, očakávame zvýšenú spotrebu genetického testovania v tejto indikácii po kategorizácii NAAP. Použili sme náklady za testovanie z hodnotenia NIHO 30B/2022 [12]. Na výpočet počtu testovaných pacientov potrebných pre nájdenie jedného pacienta s BRCA1/2 mutáciou sme použili predpoklad na základe 10 % prevalencie pacientov s mutáciou BRCA1/2 s diagnózou mCRPC. Zároveň sme kontaktovali klinického odborníka pre získanie odhadu v súčasnosti testovaných pacientov a výsledne testovaných pacientov (po kategorizácii). Klinický odborník uviedol, že očakáva 5 % súčasnú pretestovanosť a 40 % zvýšenie pretestovanosti po zavedení lieku Akeega do ZKL. Na základe týchto údajov sme predpokladali, že nárast pretestovanosti bude na úrovni 35 %. Odhad podielu pacientov v súčasnosti aj v budúcnosti pretestovaných na BRCA1/2 je však značne neistý. Táto zmena zvyšuje ICUR voči AAP o 11,6-tisíc € / QALY.

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

### 5.2.1 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Ako vyplýva z tabuľky nižšie, kombinácia NAAP dosahuje ICUR voči AAP na úrovni ■■■-tisíc €/QALY, a preto nie je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre rok 2025 pre porovnanie s AAP je 68,0-tisíc €/QALY).

**Aby liek Akeega bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ € za balenie 100 mg / 500 mg a ■■■ € za balenie 50 mg / 500 mg, čo predstavuje zľavu ■■■ % a ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární a zľavu ■■■ % a ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■■■ € a ■■■ € pre balenie 100 mg / 500 mg a 50 mg / 500mg.**

Tabuľka 3: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	NAAP	AAP
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■
<b>QALY</b>		
pred progresiou	■■■	■■■
pred progresiou AE		
po progresii		
po progresii AE		
<b>Spolu</b>		
<b>Náklady</b>		
<i>Pred progresiou</i>		
lieky	■■■	■■■

Výsledky	NAAP	AAP
administrácia		
monitoring liečby		
manažment AE		
testovanie BRCA1/2		
<b>Spolu (pred progresiou)</b>		
<b>Po progresii</b>		
následná línia		
monitoring liečby		
manažment AE		
terminálne štádium		
<b>spolu (po progresii)</b>		
<b>Spolu</b>		
Inkrementálne QALY		
Inkrementálne náklady		
<b>ICUR</b>		
Prahová hodnota – násobok *		3
Prahová hodnota - v eur * <sup>12</sup>		67 952 € / QALY

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

### 5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 4: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
<b>Extrémna</b>	<b>Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.</b>

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

- DR nedodal porovnanie s ENZA v dostatočnej metodologickej kvalite. Neporovnanie sa s komparátorom ENZA adekvátnym spôsobom znemožňuje spoľahlivé vyhodnotenie nákladovej efektívnosti a významne zvyšuje neistotu.
- V nastavení NIHO sme použili odhad navýšenia pretestovanosti pacientov zo súčasnosti na úrovni 35 %. Tento odhad je značne neistý a nemusí zodpovedať budúcej klinickej situácii na Slovensku. Zníženie tohto odhadu významne ovplyvňuje ICUR.
- V nastavení NIHO sme ponechali účinok liečby na mortalitu, ktorá bola preukázaná až po adjustácii údajov vo finálnej analýze.
- DR nemodeloval kvalitu života vo všetkých stavoch podľa výsledkov zo štúdie. Využíva v stave po progresii externý zdroj, čo je spojené s neistotou.
- Odhadovaný podiel pacientov pokračujúcich na následnej liečbe je neistý. Zmena tohto nastavenia nemá zásadný vplyv na ICUR.
- DR nemodeloval vyprchanie účinku liečby. Kvôli zrelosti dát a relatívne krátkeho prežívania pacientov nepovažujeme túto neistotu za významnú.

<sup>12</sup> Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údajov „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údajov „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.



## 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 v prípade zaradenia predmetnej technológie?

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

**Neakceptujeme** viacero nastavení DR. Bližšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.

- **Neakceptujeme** zaradenie lieku Akeega do ZKL od 11/2024. Meníme tento odhad na 05/2025.
- **Neakceptujeme** výpočet vhodných pacientov podľa DR. DR dodal epidemiologickú analýzu od spoločnosti PharmIn, v ktorej sme identifikovali viacero nezrovnalostí. Upravili sme odhad vhodnej populácie na liečbu podľa metodologickej príručky na pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL – pacienti, ktorí sú prevalentní v IV. štádiu v roku pred rokom zaradenia) a na pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL – novodiagnostikovaní pacienti v IV. štádiu a prevalentní pacienti v nižších štádiách, ktorí sprogredujú do IV. štádia počas roka zaradenia lieku Akeega). Opakovane započítavame každý rok len PBVL pacientov, zatiaľ čo vstup PSVL pacientov očakávame prvý rok. Analýza PharmIn tiež používa podiel ešte nepredliečených pacientov v metastatickom štádiu pre všetkých prevalentných pacientov. Tento podiel aplikujeme iba pre PSVL pacientov, nakoľko pri PBVL pacientoch očakávame, že nie je predliečení v metastatickom štádiu žiadny z týchto pacientov.
- **Neakceptujeme** predpoklad ■■■ % podielu pacientov vyšetrených na BRCA1/2 mutáciu. Aj po zavedení lieku Akeega nemusí táto hodnota dosahovať ■■■ %. Podľa klinického odborníka bude tento podiel na úrovni 40 %. Tento odhad je zatažený významnou neistotou.
- **Neakceptujeme** odhadovanú maximálnu penetráciu na trh podľa DR (■■■ %). Meníme túto penetráciu na trh na 95 %. Predpokladáme odhadovaným navýšením testovania, že pacienti budú testovaní práve za účelom podania lieku Akeega. Penetráciu nenastavujeme na 100 % nakoľko stále očakávame, že časť pacientov nemusí byť na liečbu vhodná alebo môže preferovať inú liečbu. Zároveň sme upravili nábeh maximálnej penetrácie na 3 roky pre PBVL pacientov a 1 rok pre PSVL pacientov. Pre PBVL pacientov predpokladáme postupný lineárny nábeh penetrácie. Výpočet pacientov podľa NIHO uvádzame v tabuľkách nižšie (Tabuľka 5, Tabuľka 6, Tabuľka 7).
- **Neakceptujeme** použité krivky TTD. Meníme ich v súlade s nastaveniami NIHO vo FEM.
- **Neakceptujeme** náklady za ABI a ENZA. Aktualizovali sme úhradu ABI podľa ZKL z 10/2024 a úhradu ENZA podľa neverejnej zmluvy o úhrade.

Tabuľka 5: Výpočet PSVL pre rok 2025 podľa NIHO

Ri ad ok	Výpočet	Kritériá cieľovej populácie v zmysle navrhovaného indikačného obmedzenia	Podiel	Absolútny počet	Zdroj
a	-	Počet všetkých prevalentných pacientov s CP v SR v r. 2024	■■■	■■■	Modelovanie Weibull podľa Pharm-In s aplikovaným rovnakým nárastom prevalentných pacientov ako incidentných pacientov
b	a * podiel	IV. klinické štádium (KŠ)	■■■	■■■	Pharm-In epidemiológia
c	b * podiel	z toho pacienti nepredliečení ku koncu r. 2024	■■■	■■■	Pharm-In epidemiológia
d	c * podiel	z toho hormonálne rezistentní pacienti	■■■	■■■	Pharm-In epidemiológia
e	d * podiel	z toho pacienti vyšetrení na mutáciu BRCA 1/2	40,00%	■■■	Predpoklad NIHO
f	e * podiel	z toho pacienti s pozitívnym výsledkom	■■■	■■■	Pharm-In epidemiológia
g	f * podiel	z toho pacienti, u ktorých nie je klinicky indikovaná CHT	■■■	■■■	Pharm-In epidemiológia
<b>h</b>	<b>g</b>	<b>Cieľová populácia z PSVL ramena</b>	■■■	■■■	

Zdroj: NIHO spracovanie na základe analýzy Pharm-In, ktorá bola dodaná DR

Tabuľka 6: Výpočet PBVL pre rok 2025 podľa NIHO

	Výpočet	Kritériá cieľovej populácie v zmysle navrhovaného indikačného obmedzenia	Podiel	Absolútny počet	Zdroj
a	-	Počet všetkých prevalentných pacientov s CP v SR v r. 2024			Modelovanie Weibull
b	a * podiel	I.-III. klinické štádium (KŠ)			Pharm-In epidemiológia
c	b * podiel	z toho hormonálne rezistentní pacienti			Pharm-In epidemiológia
d	c * podiel	z toho pacienti vyšetrení na mutáciu BRCA 1/2	40,00%		Predpoklad NIHO
e	d * podiel	z toho pacienti s pozitívnym výsledkom			Pharm-In epidemiológia
f	e * podiel	z toho pacienti, u ktorých nie je klinicky indikovaná CHT			Pharm-In epidemiológia
<b>g</b>	<b>f</b>	<b>z toho proporcia progresí do IV. KŠ</b>			<b>Pharm-In epidemiológia</b>
h	-	Počet všetkých novodiagnostikovaných pacientov s CaP v SR v r. 2025			NOR SR predikcia
i	h * podiel	IV. KŠ			Pharm-In epidemiológia
j	i * podiel	z toho hormonálne rezistentní pacienti			Pharm-In epidemiológia
k	j * podiel	z toho pacienti vyšetrení na mutáciu BRCA 1/2	40,00%		Predpoklad NIHO
l	k * podiel	z toho pacienti s pozitívnym výsledkom			Pharm-In epidemiológia
<b>m</b>	<b>l * podiel</b>	<b>z toho pacienti, u ktorých nie je klinicky indikovaná CHT</b>			<b>Pharm-In epidemiológia</b>
<b>n</b>	<b>g + m</b>	<b>Cieľová populácia z PBVL ramena</b>			

\*

Zdroj: NIHO spracovanie na základe analýzy Pharm-In, ktorá bola dodaná DR

Tabuľka 7: Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa NIHO

Kalendárny rok	2025	2026	2027	2028	2029
Nárast incidentných pacientov z predchádzajúceho roka					
Incidentní pacienti IV. štádium					
Penetrácia incidentní pacienti	21%	63%	95%	95%	95%
<b>Incidentní pacienti na liečbe liekom Akeega</b>					
Prevalentní neliečení pacienti v IV. štádiu mCRPC		-	-	-	-
Penetrácia prevalentní neliečení pacienti	95%	-	-	-	-
<b>Prevalentní pacienti na liečbe liekom Akeega</b>					
<b>Spolu pacienti liečení liekom Akeega</b>					

Zdroj: NIHO spracovanie na základe analýzy Pharm-In, ktorá bola dodaná DR

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

Tabuľka 8: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky

	2025*	2026	2027	2028	2029
počet pacientov začínajúcich liečbu NAAP v danom období	■	■	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
počet pacientov spolu	■	■	■	■	■
náklady na NAAP pri požadovanej úhrade (■ € a ■ € pre 100 mg / 500 mg a 50 mg / 500 mg balenie) – <b>hrubý dopad</b>	■	■	■	■	■
náklady na NAAP pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ € a ■ € pre 100 mg / 500 mg a 50 mg / 500 mg balenie) – <b>hrubý dopad</b>	■	■	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu (AAP a ENZA)	■	■	■	■	■
<b>Čistý dopad</b> NAAP pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
<b>Čistý dopad</b> NAAP pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■

\*Zaradenie do ZKL od 03/2025

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

Tabuľka 9: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet pacientov začínajúcich liečbu NAAP v danom období	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
počet pacientov spolu	■	■	■
náklady na NAAP pri požadovanej úhrade (■ € a ■ € pre 100 mg / 500 mg a 50 mg / 500 mg balenie) – <b>hrubý dopad</b>	■	■	■
náklady na NAAP pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ € a ■ € pre 100 mg / 500 mg a 50 mg / 500 mg balenie) – <b>hrubý dopad</b>	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu (AAP a ENZA)	■	■	■
<b>Čistý dopad</b> NAAP pri požadovanej úhrade	■	■	■
<b>Čistý dopad</b> NAAP 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
<b>Etická analýza</b>	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
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?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
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 potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
<b>Právne aspekty</b>	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

### 7.1. Etická analýza

#### Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Klinické dáta preukazujú prínos NAAP voči AAP v spomalení progresie mCRPC na základe rPFS. Klinické dôkazy zároveň naznačujú účinnosť NAAP v predĺžení celkového prežívania. Neboli identifikované výrazné potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie lieku Akeega. Neboli identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie.

#### Profesionálne hodnoty (F0007)

Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie týkajúce sa vplyvu hradenia lieku Akeega na profesionálne hodnoty.

### **Rovnosť (F0012, G0007)**

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

Neidentifikovali sme ďalšie aspekty týkajúce sa rovnosti.

## **7.2. Organizačné aspekty**

### **Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)**

Očakávame významný nárast testovania BRCA1/2 génov po zavedení lieku Akeega do systému. Intervencia aj komparátory sú terapie podávané perorálnou cestou samotným pacientom, liečba prebieha pod dohľadom onkológa.

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

Podľa DR by mal liečbu NAAP predpisovať onkológ, alebo onkologický urológ.

## **7.3. Sociálno-pacientske aspekty**

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

Nedostali sme vstup od patientskej spoločnosti do tohto hodnotenia.

### **Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)**

Neidentifikovali sme faktory, ktoré by bránili pacientom v prístupe k liečbe alebo skupiny pacientov so slabým prístupom k súčasnej terapii.

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

Nedostali sme vstup od patientskej spoločnosti do tohto hodnotenia. Očakávame, že oddialenie progresie ochorenia môže pozitívne vplyvať na život pacienta.

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

Pacienti by mali porozumieť, aké sú riziká spojené s ochorením a čo môžu byť nežiaduce účinky lieku.

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

Neidentifikovali sme špecifické zraniteľné patientske skupiny.

## **7.4. Právne aspekty**

Neidentifikovali sme žiadne špecifické právne aspekty hodnotenia.

### **Autori**

Mgr. Ivan Piovarči, PhD.

Mgr. Marek Juračka

Rola autorov: IP je prvým autorom hodnotenia; MJ je druhým autorom hodnotenia.

### **Podpora**

Klinickí odborníci: [REDACTED]

Pacientske organizácie: bez vstupu

### **Korešpondencia**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

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

Piovarci I., Juracka M. : Liečivá niraparib a abiraterón acetát (Akeega) v kombinácii s prednizónom, alebo prednizolónom na liečbu dospelých pacientov s metastázujúcim kastročne rezistentným karcinómom prostaty s mutáciami BRCA 1/2, u ktorých nie je klinicky indikovaná chemoterapia. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL99; 2024; 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 s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení v prípade ich zapojenia boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

### **Vyhlásenie**

NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA ([www.eunetha.eu](http://www.eunetha.eu)). 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] Varga V, Palencar M.; Liečivo enzalutamid (Xtandi) na liečbu dospelých mužov s metastázujúcim CRPC, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo po liečbe docetaxelom. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 16C; 2023; Bratislava: NIHO.
- [2] Swami U, Aggarwal H, Zhou M, et al. Treatment Patterns, Clinical Outcomes, Health Care Resource Utilization and Costs in Older Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the United States: An Analysis of SEER-Medicare Data. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2023;21(5):517-529. doi:10.1016/j.clgc.2023.04.014
- [3] Saad, Fred et al. "2022 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) Guideline: Management of Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC)." *Canadian Urological Association journal* 16.11 (2022): E506-15. Print.
- [4] EMA; SPC Akeega, 06/2023 aktualizované 08/2024. Dostupné 09/2024 z: [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/akeega-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/akeega-epar-product-information_sk.pdf)
- [5] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Akeega. ID: 29847, 2984. Neverejná časť portálu kategorizácie.
- [6] NCZI; Humánne lieky hrazené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy (MKCH-10\_5) a pohlavia poistenca, 2024. Dostupné 12/2024 z: [https://data.nczisk.sk/statisticke\\_vystupy/top\\_100\\_liekov/Ucet\\_poistenca/ucet\\_poistenca\\_lieky\\_2023\\_ATC\\_MKCH5.xlsx](https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/top_100_liekov/Ucet_poistenca/ucet_poistenca_lieky_2023_ATC_MKCH5.xlsx)
- [7] Zoznam kategorizovaných liekov, 09/2024. Dostupné 12/2024 z: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202409>
- [8] CDA; CADTH Reimbursement Review, Niraparib and Abiraterone Acetate (Akeega), 2024. Dostupné 09/2024 z: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0326-Akeega-Combined-Report.pdf>
- [9] Štúdia MAGNITUDE: Chi, K.N.N. et al. "LBA85 Niraparib (NIRA) with Abiraterone Acetate plus Prednisone (AAP) as First-Line (1L) Therapy in Patients (Pts) with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) and Homologous Recombination Repair (HRR) Gene Alterations: Three-Year Update and Final Analysis (FA) of MAGNITUDE." *Annals of oncology* 34 (2023): S1326. Print.
- [10] Chi, K.N. et al. "Niraparib plus Abiraterone Acetate with Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Homologous Recombination Repair Gene Alterations: Second Interim Analysis of The Randomized Phase III MAGNITUDE Trial." *Annals of oncology* 34.9 (2023): 772–782. Print.
- [11] Štúdia MAGNITUDE: Rathkopf DE, Roubaud G, Chi KN, et al. Patient-reported Outcomes for Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer and BRCA1/2 Gene Alterations: Final Analysis from the Randomized Phase 3 MAGNITUDE Trial. *European Urology*. September 2024. doi:10.1016/j.eururo.2024.09.003
- [12] Doanová V., Tomek F.; Kráľovičová K., Palenčár M., Kozák D.; Liečivo olaparib (Lynparza) v monoterapii na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s vysokorizikovým včasným trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 30B; 2023; Bratislava: NIHO.

## 9. Apendix

### 9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojila žiadna pacientska organizácia. V rámci hodnotenia sme neobdržali vstup od klinických odborníkov (formou dotazníka dostupného na webovej stránke NIHO). V rámci hodnotenia sme kontaktovali klinického odborníka [REDAKOVANÉ] s vybranými otázkami za účelom získania odhadu pretestovanosti populácie na mutáciu BRCA1/2. Klinický odborník nám dodal odhadované intervaly pretestovanosti populácie pred a po zavedení lieku Akeega. Klinický odborník tiež uvádza, že tieto odhady sú zaťažené značnou neistotou.

### 9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

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

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 04.11.2024	Dátum odpovede: 11.11.2024	
Doplniť dôkazy o klinickej účinnosti a bezpečnosti NAAP voči ENZA s dostatočnou metodologickou kvalitou a zapracovať ich do FEM.	DR nedodal požadované dôkazy. DR uvádza následné argumenty nedodania: <ul style="list-style-type: none"> <li>AAP a ENZA majú podobné postavenie v medzinárodných odporúčaniach.</li> <li>Nepriame porovnania pre populáciu s mutáciou BRCA1/2 nie sú podľa DR vykonateľné.</li> <li>ENZA vykazuje horšiu účinnosť ako AAP v naivnom porovnaní. NAAP je nákladovo-efektívny voči ENZA aj pri nastavení rovnakej účinnosti AAP a ENZA.</li> </ul>	Odpoveď <b>neakceptujeme</b> . DR uvádza, že nie je možné vykonať nepriame porovnanie voči ENZA. Napriek tomu kanadskej agentúre CDA bola takáto analýza držiteľom dodaná [8, str. 18]. DR tak nedodal porovnanie s ENZA v dostatočnej metodologickej kvalite. Pre určenie nákladovej-efektívnosti je potrebné čo najpresnejšie poznať pomerovú účinnosť intervencie a komparátora. Nepredloženie vhodného nepriameho porovnania s ENZA zvyšuje neistotu.
Doplniť do FEM a odhadu dopadu na rozpočet náklady na navýšené testovanie prítomnosti mutácií BRCA1/2 po zaradení lieku Akeega.	DR nedoplnil náklady na navýšené testovanie do FEM, alebo odhadu dopadu na rozpočet. DR uvádza, následné argumenty nedodania: <ul style="list-style-type: none"> <li>BRCA1/2 testovanie odporúčajú medzinárodné odporúčania.</li> <li>BRCA1/2 testovanie má prognostický význam bez ohľadu na liečbu a postupne by sa mala zvyšovať miera testovania aj na Slovensku.</li> <li>Náklady za testy DR považuje za náklady za diagnostiku, nie za náklady na liečbu.</li> </ul>	Odpoveď <b>neakceptujeme</b> . DR uvádza, že na Slovensku ešte nie je testovanie BRCA1/2 mutácií zavedené v dostatočnej miere. V modeli dopadu na rozpočet však DR modeluje [REDAKOVANÉ] pretestovanosť vhodných pacientov. V prípade nárastu testovania na Slovensku kvôli zavedeniu lieku Akeega do ZKL je potrebné uvažovať aj tieto náklady vo FEM. Tento postup sme uplatnili aj v hodnoteniach č. 30B/2022 [12] a č. 77 [13].

[13] Janáková K., Šeliga L., Juračka M., Grajcarová L., Palenčár M.: Liečivo talazoparib (Talzenna) na liečbu dospelých pacientov so zárodočnými mutáciami BRCA1/2, ktorí majú HER2-negatívny lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm prsníka. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 77; 2024; Bratislava: NIHO.