

# Liečivo kabazitaxel (Cabazitaxel EVER Pharma) na liečbu dospelých mužov s metastázujúcim kastročne rezistentným karcinómom prostaty, po liečbe docetaxelom

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

### Zrýchlené hodnotenie lieku

**Číslo žiadosti:**

29463

29464

29465

**ATC skupina:**

L01CD04

**ŠÚKL kód:**

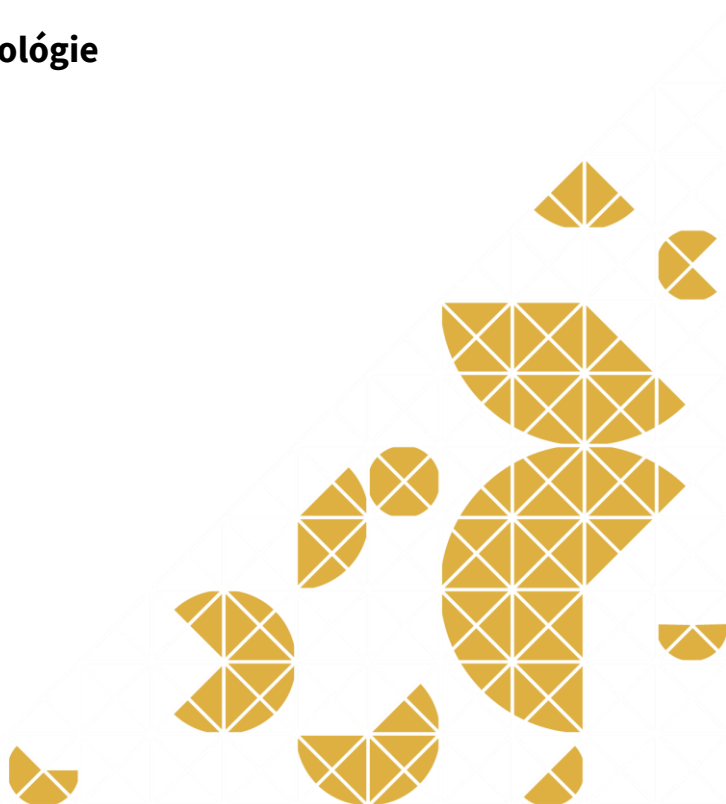
5872D

5873D

5874D

**Publikované dňa:**

16.01.2025

**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: ZHL096

## Obsah

Obsah .....	3
Použité skratky .....	4
Záver odborného hodnotenia .....	6
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 .....	14
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) .....	14
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024) .....	15
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025) .....	15
3.4. Opis intervencie (B0001) .....	15
3.5. Registrácia technológie (A0020) .....	16
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) .....	16
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) .....	16
3.8. Relevantné komparátory (B0001) .....	16
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. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti .....	22
4.4. Výsledky bezpečnosti .....	22
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu .....	24
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	26
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) .....	26
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....	27
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) .....	28
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	29
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR .....	29
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO .....	30
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	31
7.1. Etická analýza .....	31
7.2. Organizačné aspekty .....	32
7.3. Sociálno-pacientske aspekty .....	32
7.4. Právne aspekty .....	32
8. Zdroje .....	34
9. Apendix .....	36
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami .....	36
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie .....	36

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá .....	10
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií .....	18
Tabuľka 3: Odporúčané úpravy dávky kvôli nežiaducim reakciám u pacientov liečených KABA .....	24
Tabuľka 4: Výsledky základného scenára CMA predloženého DR .....	27
Tabuľka 5: Výsledky CMA podľa NIHO .....	28
Tabuľka 6: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....	28
Tabuľka 7: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky/obdobia .....	30

## Obrázky

Obrázok 1: Výsledky v celkovom prežívaní KABA voči ARTA (ENZA/ABIT) .....	19
Obrázok 2: Výsledky v prežívaní bez rádiologickej progresie KABA voči ARTA (ENZA/ABIT).....	20
Obrázok 3: Výsledky v prežívaní bez rádiologickej progresie KABA voči ENZA (A) a ABIT (B) .....	21
Obrázok 4: Výsledky v prežívaní progresie KABA voči ARTA (ENZA/ABIT).....	22
Obrázok 5: Nežiaduce udalosti v ramene s KABA vs. liečivom zameraným na ARTA (ENZA/ABIT) .....	23

## Použité skratky

ABIT	abiraterón
ADT	androgén-deprivačná terapia
AE	z angl. adverse event - nežiaduca udalosť
ARTA	z angl. androgen-receptor targeted agents - činidlá cielené na androgénové receptory
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CI	z angl. confidence interval - interval spoľahlivosti
CMA	angl. cost minimization analysis
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events - Spoločné terminologické kritéria pre nežiaduce účinky
ČOS	Česká onkologická spoločnosť
DOCE	docetaxel
DR	Držiteľ registrácie
DRV	digitálne rektálne vyšetrenie
EAG	z angl. evidence assessment group - pracovná skupina pre hodnotenie dôkazov pre NICE
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
ENZA	enzalutamid (liek Xtandi)
EORTC-QLQ-C30	Dotazník European Organization for Research and Treatment of Cancer – Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny
EQ-5D-5L	The EuroQol five-dimensions – Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovní odpovede
ERG	z angl. evidence review group - pracovná skupina pre hodnotenie dôkazov pre NICE
ESMO	European Society for Medical Oncology - Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu
FER	Farmako-ekonomický rozbor
HAS	La Haute Autorité de santé - Vysoký úrad pre zdravie (francúzska HTA agentúra)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	angl. health-related quality of life - meraná cez dotazník EQ-5D a dotazníky špecifické pre ochorenie
HSPC	hormonálne senzitívny karcinóm prostaty
HTA	Health Technology Assesment - Hodnotenie zdravotnickej technológie
ICUR	Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IPD	Individual patient data - Individuálne patientske dáta
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve
ITT	Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
IV	Intravenózna forma
KABA	kabazitaxel

mCRPC	z angl. metastatic castration-resistant prostate cancer - metastatický karcinóm prostaty rezistentný na kastráciu
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	z angl. network meta-analysis - sieťová meta-analýza
OR	pomer šancí
OS	Celkové prežívanie
OZ	Občianske združenie
PC	z angl. prostate cancer - karcinóm prostaty
PFS	Prežívanie do progresie
PLA	placebo
PSA	prostatický špecifický antigén
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia
rPFS	z angl. imaging-based progression-free survival - prežívanie bez rádiologickej progresie
SC	Subkutánna forma
SMC	Scottish Medicines Consortium - Škótske konzorcium pre lieky
SPC	sumár charakteristík lieku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TOT	angl. time on treatment - zotrvanie na liečbe
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZHL	zrýchlené hodnotenie lieku
ZIN	Zorginstitut Nederland - Holandský inštitút zdravotnej starostlivosti
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 generického lieku Cabazitaxel EVER Pharma v indikácii na liečbu dospelých mužov s metastázujúcim kastračne rezistentným karcinómom prostaty, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas alebo po liečbe docetaxelom, **pokiaľ nebudú splnené všetky nasledujúce body:**

- **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne [ ] € za 60 mg, [ ] € za 50 mg, a [ ] € za 45 mg balenie**, čo zodpovedá [ ] %, [ ] % a [ ] % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1 970 €, 1 766 € a 1 592 € za 60 mg, 50 mg a 45 mg balenie a zľavu [ ] % voči požadovanej výške úhrady [ ] €, [ ] € a [ ] € za 60 mg, 50 mg, a 45 mg balenie.
- **držiteľ registrácie (DR) neupraví indikačné obmedzenie** podľa návrhu NIHO v nasledujúcom odseku. Dôkaz o účinnosti liečiva kabazitaxel (generický liek Cabazitaxel EVER Pharma) voči enzalutamidu (liek Xtandi) u pacientov s metastázujúcim kastračne rezistentným karcinómom prostaty, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas alebo po liečbe docetaxelom, bol preukázaný iba u pacientov, ktorí v minulosti užívali inhibítory signalizácie androgénneho receptora.

**Kategorizáciu lieku podmieňujeme zmenou indikačného obmedzenia podľa návrhu NIHO nižšie** (pridaný text vyznačený hrubým písmom, odstránený text vyznačený prečiarknutím):

- „Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu dospelých mužov s metastázujúcim CRPC, **ktorí boli liečení inhibítormi signalizácie androgénneho receptora** ~~u ktorých~~ **a** došlo **u nich** k progresii ochorenia počas liečby alebo po liečbe docetaxelom. Liečba je hradená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia.“

**Odporúčame zvážiť úpravu indikačného obmedzenia pre zosúladenie s terapeutickou indikáciou a klinickým dôkazom** (pridaný text nad rámec zmeneného indikačného obmedzenia vyznačený hrubým písmom):

- „Hradená liečba sa môže indikovať **v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom** na liečbu dospelých mužov s metastázujúcim CRPC, ktorí boli liečení inhibítormi signalizácie androgénneho receptora a došlo u nich k progresii ochorenia počas liečby alebo po liečbe docetaxelom. Liečba je hradená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia.

**Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 1."**

### Odôvodnenie

#### **Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta**

- Karcinóm prostaty (z angl. prostate cancer, PC) je nádorové ochorenie, ktoré je druhým najrozšírenejším druhom rakoviny u mužov. Najčastejšie postihuje starších mužov – viac ako polovica prípadov PC vzniká u mužov starších ako 70 rokov. Prognóza pacientov s metastatickým karcinómom prostaty (mPC), najmä v kastračne rezistentnom štádiu (angl. castration resistant PC, CRPC), je nepriaznivá – 5-ročné prežívanie pacientov s mPC je 34 %. CRPC je charakterizovaný progresiou ochorenia napriek kastračným hladinám testosterónu, prejavujúcou sa zvyšovaním PSA, progresiou ochorenia alebo vznikom nových metastáz. Metastázy sa najčastejšie nachádzajú v kostiach, lymfatických uzlinách a mäkkých orgánoch (pečeň, pľúca, mozog). Približne 11 % nových prípadov PC je diagnostikovaných v metastatickom štádiu.
- Hodnotený liečebný režim:
  - **Kabazitaxel** = KABA + prednizón/prednizolón
- Komparátorom je:
  - **Enzalutamid** = ENZA
  - **Abiraterón** = ABIT + prednizón/prednizolón

### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **KABA v kombinácii s prednizónom (ďalej len ako KABA) preukázal prínos voči ENZA a ABIT v liečbe pacientov s metastatickým CRPC (mCRPC) u pacientov, ktorí boli v minulosti liečení docetaxelom (DOCE) a ARTA.** Prínos bol preukázaný na základe klinickej štúdie CARD, ktorá porovnávala liečbu intervenciou KABA voči inhibítorm signalizácie androgénneho receptora (ARTA, z angl. androgen-receptor targeted agents) ENZA alebo ABIT u pacientov, ktorí v minulosti boli liečení DOCE aj ARTA . Prínos bol preukázaný len pre populáciu pacientov s výkonnostným stavom ECOG 0 – 1. Všetci pacienti v ramene KABA užívali KABA v kombinácii s prednizónom.
  - Medián **celkového prežívania** (OS, z angl. overall survival) pri ramene KABA bol 13,6 mesiaca a v ramene ARTA bol medián OS 11,0 mesiaca, **HR = 0,64** (95 % CI 0,46 – 0,89). Úmrtie v čase ukončenia zberu dát (angl. data cutoff, DCO) nastalo u 54,3 % v ramene KABA a 65,9 % v ramene ARTA.
  - Medián **prežívania bez rádiologickej progresie** (rPFS, z angl. imaging-based progression-free survival) bol v ramene KABA 8,0 mesiaca a v kontrolnom ramene 3,7 mesiaca, **HR = 0,54** (95 % CI 0,40 – 0,73). V čase DCO nastala udalosť u 196 pacientov, 95 (73,6 %) v ramene KABA a 101 (80,2 %) v ramene ARTA. Medián rPFS v podskupine pacientov liečených ENZA, ktorý v predchádzajúcej liečbe užívali ABIT a DOCE, bol pri liečbe KABA 7,4 mesiaca a pri liečbe ENZA 4,8 mesiaca s **HR = 0,57** (95 % CI 0,36 – 0,90). Medián rPFS v podskupine pacientov s ABIT, ktorí v predchádzajúcej liečbe užívali ENZA a DOCE, bol pri liečbe KABA 8,2 mesiaca a pri liečbe ABIT 3,4 mesiaca s **HR = 0,44** (95 % CI 0,29 – 0,67).
- Medián **prežívania bez progresie** (PFS, angl. progression-free survival) bol 4,4 mesiaca pre rameno s KABA oproti 2,7 mesiaca pre rameno s ARTA, **HR = 0,52** (95 % CI: 0,40 – 0,68). Progresia bola zaznamenaná u 111 pacientov (86,0 %) v ramene s KABA a u 115 (91,3 %) v ramene s ARTA.
- **Zlepšenie kvality života** pri liečbe KABA nebolo preukázané, nakoľko prínos nebol klinicky významný. Štatisticky významný liečebný účinok v zmenách oproti východiskovej hodnote v skóre indexu užitočnosti EQ-5D-5L bol pozorovaný v prospech KABA oproti ARTA (p=0,030). Rozdiel v zmene skóre EQ-5D-5L vizuálnej analógovej škály medzi liečebnými ramenami nebol štatisticky významný (p=0,060). Medián času do zhoršenia celkového skóre FACT-P bol 14,8 mesiaca v ramene s KABA oproti 8,9 mesiacov v ramene s ARTA, rozdiel však nedosiahol štatistickú významnosť (HR = 0,72; p = 0,21). Pacienti na KABA mali štatisticky významne vyššiu odpoveď na bolesť – bola pozorovaná u 46 % pacientov liečených KABA oproti 19 % pacientov liečených ARTA (p<0,0001).
  - **Z hľadiska bezpečnosti** je liečba KABA spojená s vyšším výskytom nežiaducich udalostí (AE, z angl. adverse events) stupňa  $\geq 3$  (53,2 % v ramene KABA, 46,0 % v kontrolnom ramene). Výskyt závažných AE bol nižší v ramene KABA (31,7 % v ramene KABA, 37,1 % v ramene ARTA). Prerušenie liečby kvôli AE sa vyskytlo u 19,8 % pacientov v ramene s KABA oproti 8,1 % v ramene s ARTA. AE vedúce k smrti sa vyskytli menej často v ramene s KABA (5,6 %) oproti ramenu s ARTA (10,5 %).
  - **Limitáciou štúdie CARD** je nízka externá validita vzhľadom na hodnotenú populáciu. V štúdiu CARD boli zahrnutí iba pacienti, ktorí už v minulosti boli liečení ARTA, pričom DR žiada kategorizáciu KABA iba u pacientov, ktorí v minulosti boli liečení DOCE, bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu ARTA. Štúdia zahŕňala najmä pacientov, ktorí boli v celkovom zdravotnom a výkonnostnom stave ECOG 0 – 1. Pacienti v praxi s horším výkonnostným stavom tak môžu mať iné výsledky ako mali pacienti v štúdii. Kvôli otvorenému dizajnu je možné, že výsledky štúdie mohli byť skreslené.

### Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **KABA pri požadovanej výške úhrady [ ] € za 60 mg balenie, [ ] € za 50 mg a [ ] € za 45 mg balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- DR konzervatívne predpokladá rovnakú účinnosť KABA voči ENZA a ABIT. DR preto dodal analýzu minimalizácie nákladov (CMA, angl. cost minimization analysis), v ktorej porovnal celkové náklady na liečbu KABA oproti ENZA. V pôvodnom nastavení modelu od DR boli náklady na celkovú liečbu pacienta KABA voči ENZA nižšie o [ ] € a voči ABIT vyššie o [ ] €. V predloženej základnej scenárii sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili.
- Podľa NIHO nastavenia sú celkové náklady na liečbu KABA oproti ENZA [ ] a oproti ABIT [ ] . Celkové náklady na liečbu KABA sú o [ ] ako na liečbu ENZA a o [ ] ako na

liečbu ABIT.

**Aby liek Cabazitaxel EVER Pharma bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za 60 mg, 50 mg, 45 mg balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ € za 60 mg, ■■■ € za 50 mg, a ■■■ € za 45 mg balenie, čo zodpovedá ■■■ %, ■■■ % a ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1 970 €, 1 766 € a 1 592 € za 60 mg, 50 mg a 45 mg balenie a zľavu ■■■ % voči požadovanej výške úhrady ■■■ €, ■■■ € a ■■■ € za 60 mg, 50 mg, a 45 mg balenie.**

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s miernou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavným zdrojom neistoty je medián času na liečbu pre výpočet celkových nákladov na liečbu a nezohľadnenie nákladov za podania KABA počas hospitalizácie u časti pacientov, čím sú celkové náklady na KABA potenciálne podhodnotené. Pozitívnu neistotu predstavuje konzervatívny predpoklad o rovnakej účinnosti. Na základe výsledkov štúdie CARD je KABA účinnejší ako ENZA a ABIT, model CMA však nezohľadňuje prínos v QALY. Nepredpokladáme preto, že zdroje neistoty týkajúce sa nákladov by mohli viesť k zvýšeniu potrebnej zľavy.
- 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:

- Zahrnutie nákladov na intravenózne podanie KABA.
- Zahrnutie nákladov na prednizón 10 mg v ramene KABA a ABIT.
- Zosúladienie požadovanej úhrady DR podľa odpovede DR na výzvu na doplnenie.
- Úprava nákladov na ABIT podľa platného Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) 01/2025.
- Úprava nákladov na ENZA (liek Xtandi) podľa MEA zmluvy.
- Počítanie nákladov na všetky uhradené balenia namiesto nákladov na mg.

#### **Dopad na rozpočet**

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu generickým liekom Cabazitaxel EVER Pharma pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od vstupu do ZKL vo výške ■■■ mil. € a čistý dopad liečby liekom Cabazitaxel EVER Pharma vo výške ■■■ mil. €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva z odhadovanej veľkosti populácie a z podhodnotených nákladov na liečbu pacienta z dôvodu použitia mediánu TOT.

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

- **Požadujeme upraviť (zúžiť) indikačné obmedzenie na liečbu pacientov, ktorí v minulosti už absolvovali liečbu ARTA.** Prínos na základe štúdie CARD bol preukázaný len pre populáciu pacientov, ktorí v minulosti boli liečení ARTA.
- **Z dôvodu ujasnenia indikačného obmedzenia odporúčame zvážiť špecifikáciu podmienky kombinácie KABA s prednizónom alebo prednizolónom.** Táto podmienka je v súlade so schválenou terapeutickou indikáciou, s klinickým dôkazom aj modelovaním nákladovej efektívnosti.
- **Navrhujeme zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o celkový zdravotný stav pacientov.** Klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku KABA sú dostupné iba pre pacientov vo výkonnostnom stave na ECOG škále so skóre 0 – 1.

#### **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>	31.08.2023
<b>Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	07.10.2023
<b>Začiatok NIHO hodnotenia</b>	01.08.2024 <sup>1</sup>
<b>Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)</b>	05.11.2024 - 03.12.2024 (04.11.2024 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 03.12.2024)
<b>Vydanie NIHO hodnotenia</b>	16.01.2025
<b>Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	140 dní
<b>Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	439 dní

<sup>1</sup> Zákonomom 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 liečiva kabazitaxel v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splnía kabazitaxel zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva kabazitaxel?

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	<p><b>Diagnóza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zhubný nádor prostaty</li> <li>• MKCH-10<sup>2</sup>: C61</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>3</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• V kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom na liečbu dospelých pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty, ktorí boli v predchádzajúcom období liečeni režimom obsahujúcim docetaxel.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Na liečbu dospelých mužov s metastázujúcim CRPC, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo po liečbe docetaxelom. Liečba je hrazená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia.</li> </ul>
Intervencia (z angl. Intervention)	<b>Kabazitaxel + prednizón/prednizolón</b>
Komparátor (z angl. Control)	<b>Enzalutamid Abiraterón + prednizón/prednizolón</b>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS</b> (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie)</li> <li>• <b>rPFS</b> (z angl. imaging-based progression-free survival; prežívanie do rádiologickej progresie)</li> </ul> <p><b>Kvalita života</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D<sup>4</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul>
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:

<sup>2</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

<sup>3</sup> EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

<sup>4</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.

	<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> <p>Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>S</b> tudy design)	
Klinická účinnosť	<p>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</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.</p>

## 2. Metóda

### Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Ide o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielneho 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 postupy vypracované ESMO.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie NIHO č. 16C a 44.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).

Pre účely zapojenia odborníkov a pacientskych organizácií bolo dňa 11.10.2024 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 25.10.2024. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani pacientska organizácia.

### 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

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

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

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

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

*Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?*

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

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

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

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

### 3. 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, 2, 3]

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

Proliferácia rakovinových buniek pri PC je závislá od mužských hormónov – androgénov, akým je testosterón. Cieľom liečby pre oddialenie progresie ochorenia je preto zníženie sérového testosterónu na kastročné hladiny. Pre dosiahnutie kastročných hladín sa využíva androgén-deprivačná terapia – ADT (chirurgická/farmakologická), ktorá dokáže 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 hovoríme o kastročne rezistentnom karcinóme prostaty (angl. castration-resistant prostate cancer, CRPC). Charakterizuje ho progresia ochorenia napriek kastročným hladinám testosterónu. Môže sa prejavovať buď kontinuálnym zvyšovaním sérových hladín prostatického špecifického antigénu (PSA), progresiou už existujúceho ochorenia a/alebo objavením nových metastáz.

Metastatický CRPC (mCRPC) je PC s dokázanými vzdialenými metastázami, najmä v lymfatických uzlinách, v kostnom systéme, ale aj v tzv. „mäkkých“ orgánoch – pečeň, pľúca a mozog. Približne 11 % novodiagnostikovaných PC je v štádiu mPC. 5-ročné prežívanie pacientov s mPC je 34 % [4].

##### Závažnosť a symptómy [1, 2]

Pri prvej diagnostike ochorenia rakoviny prostaty má približne 20 % pacientov detegované metastázy, zvyšných 80 % pacientov je diagnostikovaných bez metastáz. Počiatočná PC zvyčajne nespôsobuje žiadne príznaky, až kým nádor nenarastie do veľkosti, ktorá začne tlačiť na močovú trubicu. Potom sa u pacientov môže vyskytnúť potreba močiť častejšie (často v noci), neschopnosť vymočiť sa, zdĺhavé močenie, slabý prietok moču, prítomnosť pocitu, že sa močový mechúr úplne nevyprázdnil, krv v moči alebo krv v ejakuláte.

Klinické štádium nemetastatického CRPC (nmCRPC) následne po čase prechádza do fázy mCRPC, ktoré je posledným štádiom ochorenia s maximálnym mediánom prežitia menej ako 36 mesiacov. V metastatickej fáze sa môže v závislosti od miesta rozšírenia metastáz prejavovať: tupá alebo bodavá bolesť kostí, kosti náchylné na zlomeniny, strata apetítu, bolesť v semenníkoch, strata hmotnosti, v prípade rozšírenia nádoru môže nádor spôsobovať kompresiu na miechu a spôsobiť bolesť chrbta, nepohodlie alebo bolesť na pravej strane brucha, ascites, zožltnutie kože a očných bielkov (žltáčka), svrbenie pokožky, kašeľ ktorý neustupuje (často horší v noci), dýchavičnosť, vykašliavanie krvi, pleurálny výpotok, častejšie močenie, potreba močiť častejšie, často v noci, neschopnosť vymočiť sa, zdĺhavé močenie, slabý prietok moču, pocit nie úplne vyprázdneného močového mechúra, krv v moči alebo krv v ejakuláte, zápcha, bolesť v bruchu, krv v stolici.

### 3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

#### Diagnostika [2]

Klinické príznaky spojené s PC zahŕňajú zvýšený PSA pri laboratórnom testovaní a abnormálny nález prostaty pri digitálnom rektálnom vyšetrení (DRV). DRV zahŕňa vyšetrenie prostaty cez konečník, lekár cez konečník vyšetruje veľkosť a tvar, jej tuhosť a vzťah k okolitým orgánom. Prostata je na pohmat zväčšená s hmatateľnými väčšími uzlinami.

Výsledok PSA v normálnom rozmedzí tiež nevylučuje možnosť PC, dôležitá je rýchlosť nárastu v priebehu času. Podozrenie na PC vzniká, ak PSA stúpne o viac ako 0,25 ng/ml za rok. 5 – 30 % pacientov, ktorí majú hodnotu PSA do 2,0 ng/ml a zároveň suspektný nález pri DRV vyšetrení majú PC. V prípade podozrenia vyššie uvedenými metódami sa odporúča PSA test zopakovať po niekoľkých týždňoch so zameraním na ďalšie zvýšené hladiny PSA (o > 0,75 ng/dL). V prípade pozitívneho nálezu je pacient odoslaný na doplňujúce vyšetrenia ako biopsia, magnetická rezonancia, transrektálna sonografia alebo gamagrafia kostí. Definitívnu diagnózu PC je možné potvrdiť iba biopsiou, ktorou je možné zhodnotiť štádium a mieru rastu a šírenia nádoru.

Na určovanie stupňa bunkovej diferenciácie PC sa používa najčastejšie Gleasonove skóre. Skóre má rozpätie na stupnici od 2 do 10, pričom najmenej agresívny nádor je označený číslom 2 a zle diferencovaný, agresívny nádor má skóre 10. Gleasonove skóre 8, 9 a 10 majú najagresívnejšie nádory, ktoré sú spravidla v čase diagnózy už rozšírené mimo prostatu.

### 3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Podľa aktualizovaných odporúčaní ESMO z roku 2023 [5] je v prípade mCRPC odporúčanou voľbou terapie v prvej línii liečba inhibítorom signalizácie androgénneho receptora (ARTA, z angl. androgen-receptor targeted agents) (liečivá abiraterón a enzalutamid) u pacientov nepredliečených chemoterapiou, inak sa odporúča docetaxel (DOCE). U pacientov, ktorí absolvovali liečbu ARTA a chemoterapiu DOCE sa odporúča liečba kabazitaxelom (KABA).

### 3.4. Opis intervencie (B0001)

#### Kabazitaxel (L01CD04) [6]

Kabazitaxel (KABA) patrí do skupiny liekov proti rakovine známych ako taxány. Kabazitaxel účinkuje tak, že blokuje schopnosť rakovinových buniek deliť sa a množiť sa. Rakovinové bunky tak nakoniec odumierajú. Kabazitaxel ovplyvňuje aj nerakovinové bunky, ako sú krvné a nervové bunky, čo môže spôsobiť vedľajšie účinky.

Odporúčaná dávka je 25 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela pacienta (BSA, z angl. body surface area) podávaná v 1-hodinovej intravenózne inžúzii každé 3 týždne v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom 10 mg podávaným denne perorálne počas celého trvania liečby.

### 3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Cabazitaxel EVER Pharma má platnú registráciu na národnej úrovni, nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan) [7].

Aktuálna terapeutická indikácia:

Cabazitaxel EVER Pharma je v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom indikovaný na liečbu dospelým pacientom s metastatickým kastrochne rezistentným karcinómom prostaty, ktorí boli v predchádzajúcom období liečení režimom obsahujúcim docetaxel [6].

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

Podľa platného zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) z 01/2025 [8] lieky obsahujúce liečivo KABA v súčasnosti na Slovensku v hodnotenej indikácii nie sú kategorizované.

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

DR požadoval v pôvodnej žiadosti úhradu za balenie:

- 1x60 mg vo výške █████ €, čo predstavuje zľavu █████ % oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo verejnej lekární vo výške 1 969,55 €<sup>5</sup>,
- 1x50 mg vo výške █████ €, čo predstavuje zľavu █████ % oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo verejnej lekární vo výške 1 765,80 €<sup>5</sup>,
- 1x45 mg vo výške █████ €, čo predstavuje zľavu █████ % oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo verejnej lekární vo výške 1 592,05 €<sup>5</sup>.

DR v odpovedi na výzvu na opravu č. 1 aktualizoval požadovanú úhradu, pričom ju znížil. Upravené požadované úhrady:

- 1x60 mg vo výške █████ €, čo predstavuje zľavu █████ % oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo verejnej lekární vo výške 1 969,55 €<sup>5</sup>,
- 1x50 mg vo výške █████ €, čo predstavuje zľavu █████ % oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo verejnej lekární vo výške 1 765,80 €<sup>5</sup>,
- 1x45 mg vo výške █████ €, čo predstavuje zľavu █████ % oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo verejnej lekární vo výške 1 592,05 €<sup>5</sup>.

Navrhované indikačné obmedzenie (IO):

*„Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu dospelých mužov s metastázujúcim CRPC, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo po liečbe docetaxelom. Liečba je hradená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia.“*

Navrhované IO je širšie ako indikácia podľa SPC. Podľa SPC sa má liečba užívať v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom. Pre ujasnenie sme navrhli úpravu IO.

### 3.8. Relevantné komparátory (B0001)

**Za relevantné komparátory považujeme liečivá enzalutamid a abiraterón. DR považuje za relevantné komparátory liečivá enzalutamid a abiraterón, s čím súhlasíme.**

**Enzalutamid (ENZA)** patrí medzi ARTA a na Slovensku je kategorizovaný v požadovanej indikácii. Podľa odporúčaní ESMO je ENZA možnosťou liečby mCRPC.

<sup>5</sup> prepočítaná maximálna úhrada zdravotnej poisťovne vo verejnej lekární za balenie lieku Cabazitaxel EVER Pharma s 5 % sadzbou DPH



### **Abiraterón (ABIT) + prednizón/prednizolón**

- ABIT je podľa zoznamu indikačných obmedzení z 01/2025 [9] indikovaný iba u pacientov s mCRPC, u ktorých doposiaľ nie je klinicky indikovaná chemoterapia. Nakoľko DR žiada o indikáciu až v liečbe po chemoterapii DOCE, IO ABIT sa neprekrýva s požadovanou populáciou.
- DR predpokladá, že pacienti v hodnotenej populácii užívajú ABIT na výnimku vzhľadom na jeho terapeutickú indikáciu, podľa ktorej sa môže indikovať u pacientov s mCRPC po liečbe DOCE [10]. S predpokladom DR súhlasíme vzhľadom na odporúčania ESMO [5] ako aj výsledky prieskumu z roku 2017, podľa ktorého približne rovnaký podiel pacientov s mCRPC užívalo ENZA a ABIT v post-DOCE indikácii (30 % vs. 29 %) [11]. Je možné, že u skupiny pacientov, ktorí boli v minulosti liečení na mCRPC ENZA sa využíva liečba ABIT na výnimky.

## **3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory**

### **Karboplatina**

- V súčasných medzinárodných odporúčaníach nie je karboplatina v liečbe mCRPC spomínaná.
- V minulosti sme v Hodnotení NIHO č. 16 lieku Xtandi (ENZA) považovali karboplatinu za relevantný komparátor v požadovanej indikácii. Vychádzalo to z prieskumu z roku 2018, kde mala karboplatina 46 % zastúpenie v liečbe po DOCE [2]. Odborník, ktorí vykonal prieskum, dal stanovisko Odbornej pracovnej skupine MZ SR, v ktorom vysvetlil, že karboplatinu v praxi indikuje iba pacientom s prítomnými mutáciami, nie po DOCE [12]. Vzhľadom na neplatnosť prieskumu v súčasnej praxi, kde sú ARTA (ENZA, darolutamid, abiraterón, apalutamid) dostupné a nakoľko ju neodporúčajú ani medzinárodné postupy (ESMO a Modrá kniha ČOS), neočakávame relevantné zastúpenie v klinickej praxi a karboplatinu nepovažujeme za relevantný komparátor.

### **Docetaxel preliečenie**

- V minulosti sme v Hodnotení NIHO č. 16 lieku Xtandi (ENZA) považovali DOCE preliečenie (resp. angl. rechallenge) za relevantný komparátor v požadovanej indikácii. Vychádzalo to z prieskumu z roku 2018, kde mala opakovaná liečba DOCE 27 % zastúpenie v liečbe po DOCE. Odborník, ktorí vykonal prieskum, dal stanovisko Odbornej pracovnej skupine MZ SR, v ktorom vysvetlil, že po liečbe DOCE v 1. línii liečby mCRPC sa v 2. línii liečby v praxi neindikuje preliečenie DOCE. DOCE preliečenie nepovažujeme za komparátor na základe vyjadrenia odborníka.

### **Kabazitaxel (liek Jevtana)**

- Liek Jevtana nie je v danej indikácii kategorizovaný, podľa dát NCZI 35 pacientov užívalo liek Jevtana v roku 2023 [13]. Vzhľadom na to, že je dostupná hrazená liečba ENZA, liek Jevtana nepovažujeme za relevantný komparátor. Nedochoádza tak k špecifickej situácii, v ktorej by bol KABA jediným relevantným komparátorom [14].

## 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

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 alebo vyššej u dospelých pacientov mCRPC, u ktorých bol podávaný KABA a komparátor ENZA. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedala 1 štúdia vid' Tabuľka 2.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT02485691	CARD	KABA	ENZA/ABIT	(129:126):255	ukončená

KABA – kabazitaxel s prednizónom; ENZA – 160 mg enzalutamidu, podávaný denne; ABIT – 1000 mg abiraterónu, podávaný denne s prednizónom

Zdroj: [15]

Štúdia CARD (NCT02485691) je randomizovaná, kontrolovaná, multicentrická, otvorená štúdia fázy 4, zameraná na pacientov s mCRPC, u ktorých došlo k progresii na DOCE aj na liečbe ARTA do 12 mesiacov od začatia jej užívania. Pacienti boli randomizovaní do dvoch skupín: jedna skupina dostávala KABA (25 mg/m<sup>2</sup> každé tri týždne s prednizónom užívaným denne a druhá skupina bola liečená alternatívnym ARTA (1000 mg ABIT s prednizónom denne alebo 160 mg ENZA denne) ktorým v predchádzajúcej liečbe neboli liečení. Zo skupiny liečenej ARTA bolo 52 % pacientov liečených ENZA (n = 66) a 48 % ABIT (n = 60).

Štúdia bola navrhnutá na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti KABA v porovnaní s ARTA, pričom primárnym cieľom bolo hodnotenie rádiografickej progresie ochorenia alebo úmrtia. Sekundárne ciele zahŕňali celkové prežívanie, kontrolu bolesti, čas do progresie bolesti a výskyt nežiaducich udalostí.

#### Čas analýzy dát

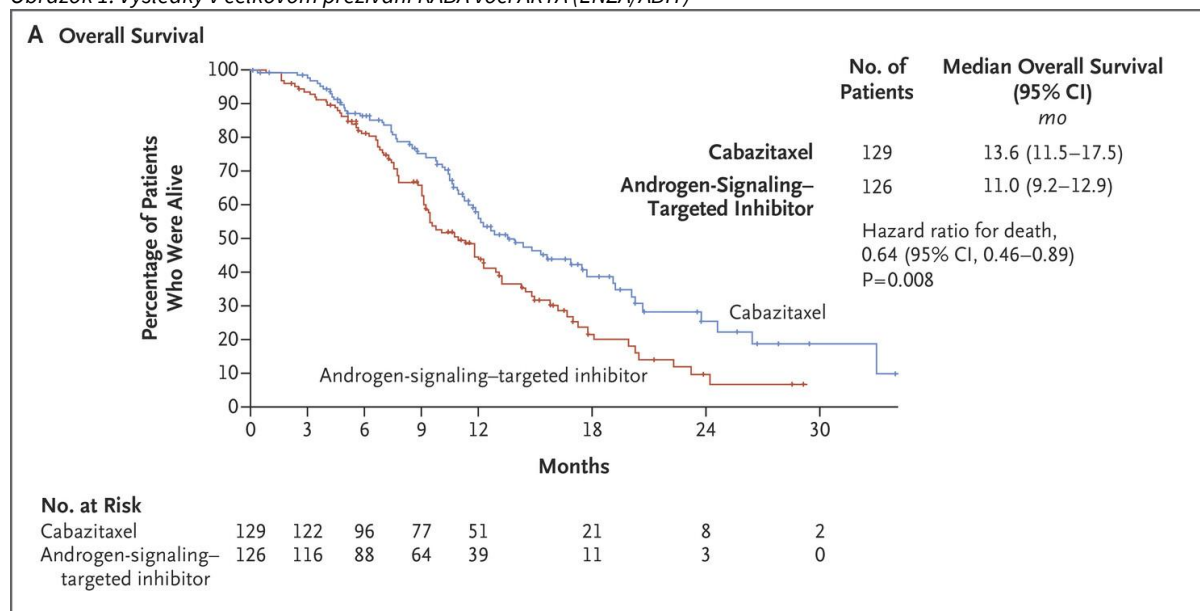
- Medián dĺžky sledovania bol 9,2 mesiacov (od randomizácie po ukončenie štúdie).
- Dátumu uzávierky (angl. data cutoff, DCO) analýzy bol nastavený pri 196 udalostiach (27.3.2019).

## 4.2. Výsledky účinnosti

### 4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (angl. overall survival, OS) bolo 13,6 mesiaca pre rameno s KABA oproti 11,0 mesiaca pre rameno s ARTA, HR = 0,64 (95 % CI: 0,46 – 0,89; p = 0,008). K DCO bolo zaznamenaných 153 úmrtí, pričom 70 úmrtí (54,3 % pacientov) sa vyskytlo v ramene s KABA a 83 (65,9 %) v ramene s ARTA.

Obrázok 1: Výsledky v celkovom prežívaní KABA voči ARTA (ENZA/ABIT)



Zdroj: [15]

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

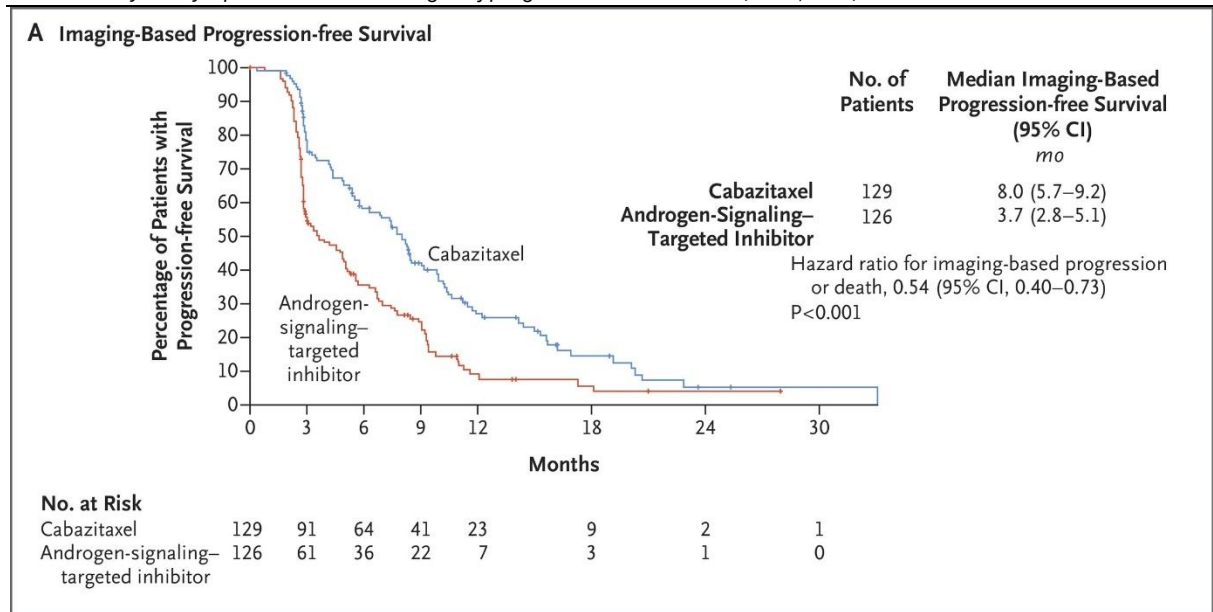
V ukazovateli prežívanie bez rádiologickej progresie (angl. imaging-based progression-free survival, rPFS) bola udalosť hlásená u 196 pacientov, 95 (73,6 %) pacientov v ramene KABA a 101 (80,2 %) pacientov v ramene ARTA. Medián rPFS bol 8,0 mesiaca pri liečbe KABA v porovnaní s 3,7 mesiaca s ARTA, HR = 0,54 (95 % CI 0,40 – 0,73) (pozri Obrázok 2).

Medián rPFS v podskupine pacientov s ENZA, ktorí v predchádzajúcej liečbe užívali ABIT a DOCE, bol pri liečbe KABA 7,4 mesiaca a pri liečbe ENZA 4,8 mesiaca, HR = 0,57 (95 % CI 0,36 – 0,90) (pozri Obrázok 3).

Medián rPFS v podskupine pacientov s ABIT, ktorí v predchádzajúcej liečbe užívali ENZA a DOCE, bol pri liečbe KABA 8,2 mesiaca a pri liečbe ABIT 3,4 mesiaca, HR = 0,44 (95 % CI 0,29 – 0,67) (pozri Obrázok 3).

Medián prežívania bez progresie (angl. progression-free survival, PFS) bol 4,4 mesiaca pre rameno s KABA oproti 2,7 mesiaca pre rameno s ARTA, HR = 0,52 (95 % CI: 0,40 – 0,68) (pozri Obrázok 4). Progresia bola zaznamenaná u 111 pacientov (86,0 %) v ramene s KABA a u 115 (91,3 %) v ramene s ARTA.

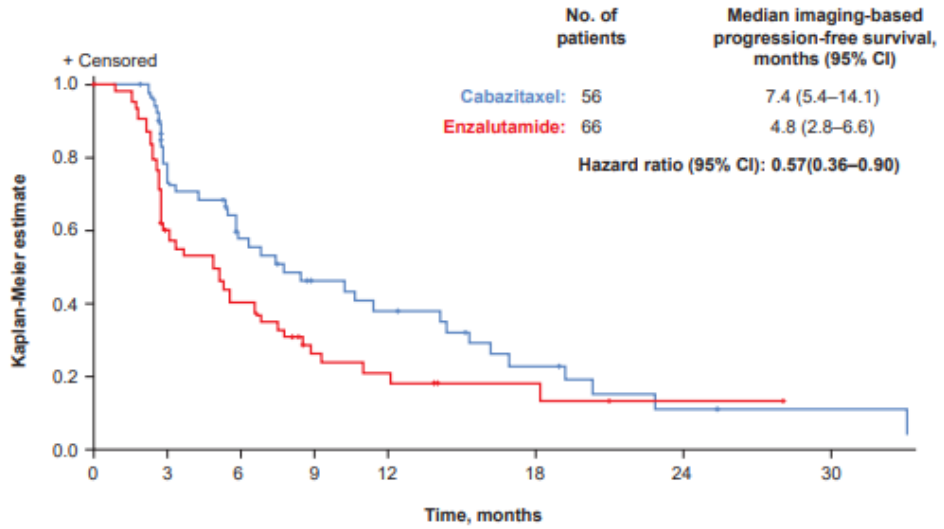
Obrázok 2: Výsledky v prežívaní bez rádiologickej progresie KABA voči ARTA (ENZA/ABIT)



Zdroj: [15]

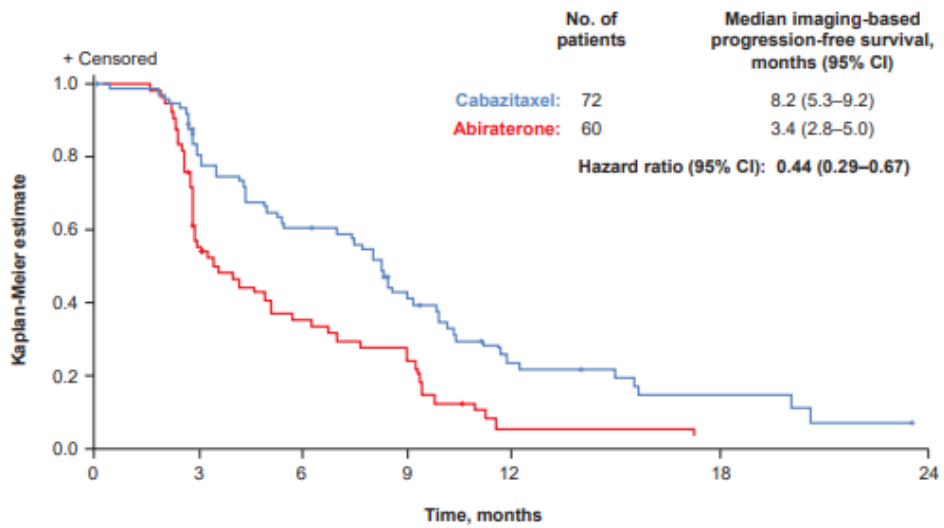
Obrázok 3: Výsledky v prežívaní bez rádiologickej progresie KABA voči ENZA (A) a ABIT (B)

**A Imaging-based progression-free survival for patients receiving enzalutamide after docetaxel and abiraterone**



No. at risk:								
Cabazitaxel	56	36	24	16	13	6	2	1
Enzalutamide	66	32	19	9	6	3	1	0

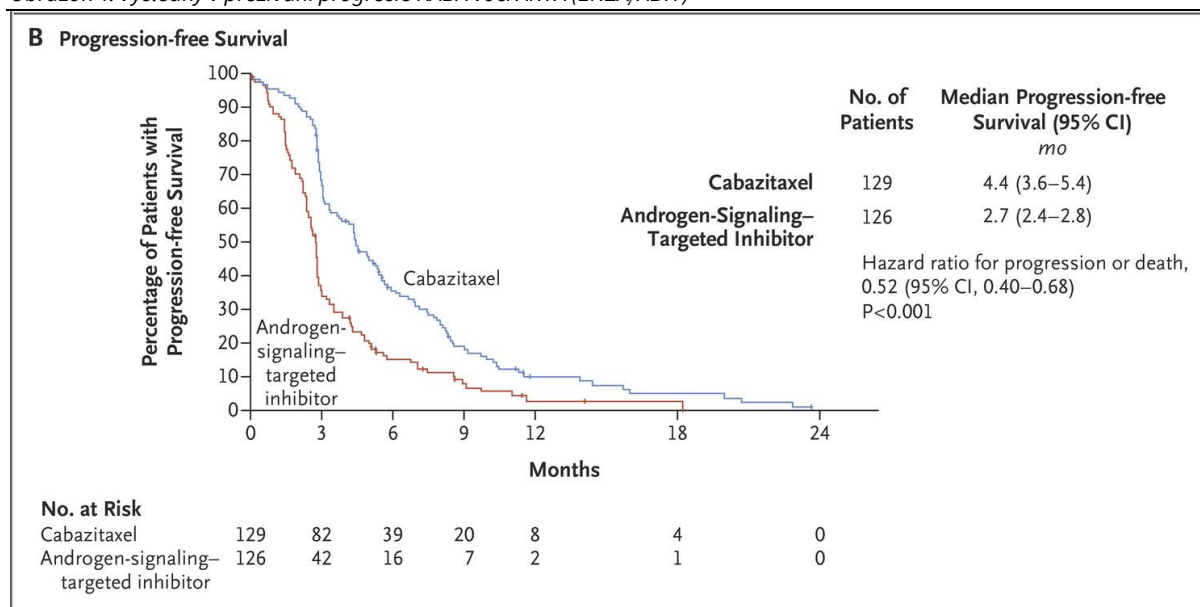
**B Imaging-based progression-free survival for patients receiving abiraterone after docetaxel and enzalutamide**



No. at risk:								
Cabazitaxel	72	54	40	25	10	3	0	0
Abiraterone	60	29	17	13	1	0	0	0

Zdroj: [15]

Obrázok 4: Výsledky v prežívaní progresie KABA voči ARTA (ENZA/ABIT)



Zdroj: [15]

#### 4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

##### Kvalita života [16]

- Odpoveď na bolesť sa pozorovala u 51 (46 %) zo 111 pacientov s KABA a 21 (19 %) zo 109 pacientov s ABIT alebo ENZA ( $p < 0,0001$ ). Stredný čas do progresie bolesti sa nedal odhadnúť (NE; 95 % CI NE – NE) v ramene KABA a bol 8,5 mesiaca (4,9 – NE) s ARTA (HR = 0,55, 95 % CI 0,32 – 0,97,  $p = 0,035$ ).
- Medián času do symptomatických skeletálnych príhod bol NE (95 % CI 20,0 – NE) pri KABA a 16,7 mesiaca (10,8-NE) pri ARTA (HR = 0,59, 95 % CI 0,35 – 1,01;  $p = 0,050$ );
- Zhoršenie kvality života súvisiacej so zdravím (HRQoL) bolo definované ako zmena najmenej o desať bodov v celkovom skóre FACT-P. Minimálne významný rozdiel pre index utility EQ-5D-5L bol 0,14 a pre vizuálnu analógovú škálu EQ (EQ–VAS) 11.
  - Medián času do zhoršenia celkového skóre FACT-P bol 14,8 mesiaca (95 % CI 6,3 – NE) pri KABA a 8,9 mesiaca (6,3 – NE) pri ARTA (HR = 0,72, 95 % CI 0,44-1,20;  $p = 0,21$ ).
  - Zistil sa štatisticky významný liečebný účinok v zmenách oproti východiskovej hodnote v skóre indexu užitočnosti EQ-5D-5L v prospech KABA oproti ARTA ( $p = 0,030$ ), ale žiadny rozdiel medzi liečebnými ramenami pre zmenu oproti východiskovej hodnote v EQ-5D-5L VAS ( $p = 0,060$ ).

#### 4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť KABA bola hodnotená na základe klinickej štúdie CARD, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.1. V štúdiu bola hodnotená bezpečnosť iba u pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku liečby, na ktorú boli zaradení.

#### 4.4. Výsledky bezpečnosti

##### Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Bezpečnostný profil KABA 25 mg/m<sup>2</sup> (pozri Obrázok 5):

- Výskyt nežiaducich udalostí (angl. adverse events, AE) akéhokoľvek stupňa bol 98,4 % v ramene KABA oproti 94,4 % v ramene ARTA.
- Výskyt AE stupňa  $\geq 3$  bol 53,2 % v ramene KABA oproti 46,0 % v ramene ARTA.
- Výskyt závažných AE stupňa  $\geq 3$  bol 31,7 % v ramene KABA oproti 37,1 % v ramene ARTA.
- Pomer pacientov, ktorí natrvalo prerušili liečbu v štúdiu kvôli AE, bol 19,8 % v ramene s KABA oproti 8,1 % v ramene ARTA.
- Pomer pacientov s AE vedúcou k fatálnemu koncu bol 5,6 % v ramene s KABA oproti 10,5 % v ramene ARTA.

Obrazok 5: Nežiaduce udalosti v ramene s KABA vs. liečivom zameraným na ARTA (ENZA/ABIT)

**Table 2. Adverse Events (Safety Population).**

Event	Cabazitaxel (N=126)		Androgen-Signaling–Targeted Inhibitor (N=124)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Any adverse event — no. (%)	124 (98.4)	—	117 (94.4)	—
Any grade ≥3 adverse event — no. (%)	—	71 (56.3)	—	65 (52.4)
Any serious adverse event — no. (%)	49 (38.9)	—	48 (38.7)	—
Any adverse event leading to permanent discontinuation of treatment — no. (%)	25 (19.8)	—	11 (8.9)	—
Any adverse event leading to death — no. (%)*	7 (5.6)	—	14 (11.3)	—
Common adverse events — no. (%)†				
Asthenia or fatigue	67 (53.2)	5 (4.0)	45 (36.3)	3 (2.4)
Diarrhea	50 (39.7)	4 (3.2)	8 (6.5)	0
Infection	40 (31.7)	10 (7.9)	25 (20.2)	9 (7.3)
Musculoskeletal pain or discomfort‡	34 (27.0)	2 (1.6)	49 (39.5)	7 (5.6)
Nausea or vomiting	33 (26.2)	0	29 (23.4)	2 (1.6)
Peripheral neuropathy	25 (19.8)	4 (3.2)	4 (3.2)	0
Constipation	19 (15.1)	0	13 (10.5)	0
Hematuria	19 (15.1)	1 (0.8)	7 (5.6)	2 (1.6)
Decreased appetite	17 (13.5)	1 (0.8)	19 (15.3)	3 (2.4)
Dysgeusia	14 (11.1)	0	5 (4.0)	0
Bladder or urethral symptom§	12 (9.5)	0	10 (8.1)	0
Abdominal pain	10 (7.9)	1 (0.8)	3 (2.4)	1 (0.8)
Stomatitis	10 (7.9)	0	2 (1.6)	0
Peripheral edema	10 (7.9)	0	11 (8.9)	1 (0.8)
Renal disorder¶	8 (6.3)	4 (3.2)	14 (11.3)	10 (8.1)
Cardiac disorder	8 (6.3)	1 (0.8)	10 (8.1)	6 (4.8)
Arthralgia	8 (6.3)	0	16 (12.9)	1 (0.8)
Dyspnea	7 (5.6)	0	3 (2.4)	0
Alopecia	7 (5.6)	0	0	0
Spinal cord or nerve-root disorder	6 (4.8)	3 (2.4)	9 (7.3)	5 (4.0)
Psychiatric disorder**	5 (4.0)	0	15 (12.1)	0
Hypertensive disorder	5 (4.0)	3 (2.4)	10 (8.1)	3 (2.4)
Weight decreased	5 (4.0)	0	7 (5.6)	0
Febrile neutropenia	4 (3.2)	4 (3.2)	0	0
Bone fracture	3 (2.4)	1 (0.8)	7 (5.6)	2 (1.6)
Laboratory abnormalities — no./total no. (%)††				
Anemia	124/125 (99.2)	10/125 (8.0)	118/124 (95.2)	6/124 (4.8)
Leukopenia	93/125 (74.4)	40/125 (32.0)	39/124 (31.5)	2/124 (1.6)
Neutropenia	81/123 (65.9)	55/123 (44.7)	8/124 (6.5)	4/124 (3.2)
Thrombocytopenia	51/125 (40.8)	4/125 (3.2)	20/124 (16.1)	2/124 (1.6)
Aspartate aminotransferase increased	27/124 (21.8)	4/124 (3.2)	35/124 (28.2)	0/124
Alanine aminotransferase increased	24/124 (19.4)	1/124 (0.8)	11/124 (8.9)	0/124
Hypokalemia	15/125 (12.0)	1/125 (0.8)	19/124 (15.3)	1/124 (0.8)

\* Adverse events leading to death were assessed during the period from randomization to 30 days after the last treatment administration.  
† Common adverse events were events of any grade that were reported in at least 5% of the patients in either treatment group or events of grade 3 or higher that were reported in at least 3% of the patients in either treatment group.  
‡ Musculoskeletal pain or discomfort included back pain, flank pain, musculoskeletal discomfort and pain, neck pain, or pain in extremities.  
§ Bladder or urethral symptom included dysuria, pollakiuria, lower urinary tract symptoms, micturition urgency, urinary incontinence, or urinary retention.  
¶ Renal disorder included, acute kidney injury, renal failure and impairment, hydronephrosis, or pyelocaliectasis.  
|| Spinal cord or nerve-root disorder included sciatalgia, radiculopathy, or spinal cord compression.  
\*\* Psychiatric disorder included anxiety, depression, confusion, disorientation, or sleep disorder.  
†† Laboratory abnormalities were based on systematic analysis of blood samples obtained at each cycle and may not have been reported as an adverse event.

Zdroj: [15]

### Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [6]

- Použitie KABA sa má obmedziť na jednotky špecializované na podávanie cytostatík a má sa podávať len pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorovej chemoterapie. K dispozícii musia byť prostriedky a zariadenie na liečbu závažných hypersenzitívnych reakcií ako hypotenzia a bronchospasmus.

- Na zmiernenie rizika a závažnosti hypersenzitívnych reakcií sa musí vykonať minimálne 30 minút pred každým podaním KABA odporúčaný premedikačný režim s nasledujúcimi intravenóznymi liekmi:
  - antihistaminikum (dexchlorfeniramín 5 mg alebo difenhydramín 25 mg alebo ich ekvivalenty),
  - kortikosteroid (dexametazón 8 mg alebo jeho ekvivalent) a
  - H2 antagonista (ranitidín alebo jeho ekvivalent).
  - Odporúča sa antiemetická profylaxia a podľa potreby sa môže podávať perorálne alebo intravenózne.
  - Počas liečby je nutné zabezpečiť primeranú hydratáciu pacienta, aby sa predišlo komplikáciám ako je renálne zlyhanie.
- Ak sa u pacienta vyskytnú nasledujúce AE, dávka sa musí upraviť (stupnica AE je podľa Spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce účinky (angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE 4.0]), pozri tabuľku nižšie (Tabuľka 3). Ak sa u pacienta vyskytne akýkoľvek z týchto AE pri dávke 20 mg/m<sup>2</sup>, liečbu je potrebné ukončiť.

Tabuľka 3: Odporúčané úpravy dávky kvôli nežiaducim reakciám u pacientov liečených KABA

Nežiaduce reakcie	Úprava dávky
Prolongovaná neutropénia stupňa $\geq 3$ (dlhšie ako 1 týždeň) napriek primeranej liečbe vrátane G-CSF	Odložte liečbu pokiaľ počet neutrofilov nebude $>1500$ buniek/mm <sup>3</sup> , potom zredukujte dávku kabazitaxelu z 25 mg/m <sup>2</sup> na 20 mg/m <sup>2</sup> .
Febrilná neutropénia alebo neutropenická infekcia	Odložte liečbu pokiaľ sa stav nezlepší alebo nevylieči a pokiaľ počet neutrofilov nebude $>1500$ buniek/mm <sup>3</sup> , potom zredukujte dávku kabazitaxelu z 25 mg/m <sup>2</sup> na 20 mg/m <sup>2</sup> .
Hnačka stupňa $\geq 3$ alebo pretrvávajúca hnačka napriek primeranej liečbe vrátane náhrady tekutín a elektrolytov	Odložte liečbu pokiaľ sa stav nezlepší alebo nevylieči, potom zredukujte dávku kabazitaxelu z 25 mg/m <sup>2</sup> na 20 mg/m <sup>2</sup> .
Periférna neuropatia stupňa $\geq 2$	Odložte liečbu pokiaľ sa stav nezlepší, potom zredukujte dávku kabazitaxelu z 25 mg/m <sup>2</sup> na 20 mg/m <sup>2</sup> .

Zdroj: [6]

## 4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

### Interná validita

Celkovo štúdia CARD vykazuje primeranú úroveň internej validity a poskytuje robustné závery. Randomizácia bola realizovaná správne a počet pacientov v oboch ramenách bol vyvážený, čo minimalizovalo riziko skreslenia výsledkov spôsobeného nerovnomerným rozdelením prognostických faktorov. Ukazovatele boli vopred definované a výsledky reportované pre ITT populáciu. Transparentnosť bola ďalej podporená pomenovaním konfliktov záujmov a tým, že štúdia neprešla zásadnými zmenami po jej začiatku.

Primárny ukazovateľ, rPFS, bol hodnotený pomocou objektívnych kritérií RECIST, ktoré sú štandardom pre hodnotenie nádorovej odpovede. To znižuje riziko subjektívneho skreslenia, pretože zobrazovacie metódy ako CT alebo MRI poskytujú presné a kvantifikovateľné výsledky. Kvôli otvorenému dizajnu je však stále možné, že hodnotenie ošetroujúcim lekárom nie je objektívne. Výsledky štúdie mohli byť preto skreslené.

### Externá validita

- Akceptujeme terapeutický mix ENZA a ABIT v rámci ramena ARTA v štúdiu CARD. Zatiaľ čo ENZA a ABIT sú odlišné liečivá, obe sú klasifikované ako činidlá zamerané na androgénové receptory (ARTA) a v štúdiu sa používali približne v rovnakom pomere. Odporúčania ESMO taktiež dávajú ENZA a ABIT na jednu úroveň v liečbe mCRPC. V tomto kontexte preto akceptujeme, že DR nepredložil oddelené výsledky pre porovnanie KABA vs. ENZA a KABA vs. ABIT zvlášť pre ukazovatele OS a PFS.



- Všetci pacienti v ramene KABA užívali KABA s prednizónom. Z dôvodu súladu IO s klinickým dôkazom sme navrhli úpravu IO.
- V štúdií CARD boli ďalej zahrnutí iba pacienti, ktorí už v minulosti boli liečení ARTA, pričom DR žiada kategorizáciu KABA iba u pacientov, ktorí v minulosti boli liečení DOCE, bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu ARTA. Prínos na základe štúdie CARD považujeme za preukázaný len pre populáciu pacientov, ktorí v minulosti boli liečení aj ARTA. Z toho dôvodu požadujeme upraviť (zúžiť) indikačné obmedzenie na liečbu pacientov, ktorí v minulosti už absolvovali liečbu ARTA.
- Iba malá časť pacientov mala v štúdií CARD ECOG 2 (5 %), väčšina pacientov mala ECOG skóre 0 – 1. Pacienti s vyšším ECOG skóre ako 2 neboli zahrnutí. Pacienti v praxi s horším výkonnostným stavom tak môžu mať iné výsledky ako mali pacienti v štúdií. Preto navrhujeme zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o celkový zdravotný stav pacientov.

## 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. DR predložil analýzu minimalizácie nákladov (angl. cost-minimization analysis, CMA).

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

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. DR predložil CMA. Konzervatívne tak predpokladá rovnakú účinnosť KABA voči ENZA.

#### 5.1.3 Populácia

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR.

#### 5.1.4 Klinická účinnosť

N/A

#### 5.1.5 Údaje o kvalite života

N/A

#### 5.1.6 Klinická bezpečnosť

N/A

#### 5.1.7 Náklady

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

**Akceptujeme s neistotou** predložené nastavenie DR. DR využíva medián TOT zo štúdie CARD, namiesto priemerného TOT, resp. TOT krivky zo štúdie CARD. Náklady na obe liečby sú takto podhodnotené. Neidentifikovali sme zdroj, v ktorom by bola TOT krivka zo štúdie CARD. Nastavenie sme ponechali, pretože zapracovanie TOT iným spôsobom by bolo časovo náročné.

## Jednotkové náklady na lieky

**Nastavenie neakceptujeme**, urobili sme viacero zmien:

- Upravili sme náklady na ENZA podľa MEA zmluvy (z angl. managed entry agreement, zmluva o podmienkach úhrady) lieku Xtandi na ■■■ € za balenie lieku.
- Upravili sme aj náklady na KABA:
  - Náklady sme upravili podľa aktualizovanej požadovanej úhrady (pozri časť 3.7) v odpovedi DR na výzvu.
  - Zahrnuli sme náklady na prednizón, nakoľko sa KABA podľa SPC podáva v dávke 25 mg/m<sup>2</sup>BSA v 1-hodinovej intravenózne infúzii v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom 10 mg podávaným denne perorálne počas celého trvania liečby [6]. Náklady na prednizón vychádzajú z platného ZKL 01/25 [17]. ENZA sa neužíva podľa SPC v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom.
  - DR počíta náklady KABA na 47,5 mg na liečbu priemerného pacienta s BSA 1,9 m<sup>2</sup>. Pre zjednodušenie preferujeme počítať s nákladmi na 50 mg balenie KABA, nakoľko by pacientovi bolo uhradené v praxi celé balenie. Potrebnú zľavu pre splnenie kritéria nákladovej efektívnosti následne stanovujeme rovnakú voči požadovaným úhradám pre 60 mg a 45 mg balenie, akú sme stanovili pre 50 mg balenie.
- Upravili sme náklady na ABIT podľa platného ZKL 01/2025 [17] na 447,22 € za balenie 30x1000 mg. Pripočítali sme aj náklady na prednizón, nakoľko sa ABIT podľa SPC podáva v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom 10 mg denne [10]. Náklady na prednizón vychádzajú z platného ZKL 01/25 [17].

### Náklady na následnú liečbu

N/A

### Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

N/A

### Ostatné náklady

**Nastavenie neakceptujeme**, v ramene KABA sme pripočítali náklady na ambulantné podanie KABA vo výške 7,18 € (výkon 272 pre rok 2024) [18].

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

### 5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Ako vyplýva z tabuľky nižšie, v modeli DR má KABA nižšie celkové náklady na liečbu ako ENZA o ■■■ € a vyššie celkové náklady na liečbu ako ABIT o ■■■ €.

Tabuľka 4: Výsledky základného scenára CMA predloženého DR

Liečivo	Celkové náklady na liečbu	Rozdiel KABA vs. ENZA	Rozdiel KABA vs. ABIT
Kabazitaxel	■■■	■■■	■■■
Enzalutamid	8 580,08 €		
Abiraterón	1 366,58 €		

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

### 5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

KABA pri požadovanej výške úhrady ■■■ €, ■■■ € a ■■■ € za 60 mg, 50 mg a 45 mg balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

Celkové náklady na liečbu priemerného pacienta KABA 50 mg sú o ■■■ ako na liečbu ENZA a o ■■■ ako na liečbu ABIT.

Ako vyplýva z tabuľky nižšie, liečba KABA je drahšia ako liečba ■■■. KABA preto nespĺňa podmienky nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z.

**Aby liek Cabazitaxel EVER Pharma bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada môže byť maximálne vo výške ■■■ € za 60 mg, ■■■ € za 50 mg, a ■■■ € za 45 mg balenie, čo zodpovedá ■■■ %, ■■■ % a ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni a zľavu ■■■ % voči požadovanej výške úhrady pre všetky balenia.**

Tabuľka 5: Výsledky CMA podľa NIHO

Liečivo	Úhrada za balenie	Náklady na prednizón	Náklady na liečbu (deň)	Náklady na podanie (deň)	Celkové náklady na liečbu	Rozdiel KABA vs. ENZA	Rozdiel KABA vs. ABIT
Kabazitaxel 50 mg	■■■	39,58 €	■■■ €	0,34 €	■■■	■■■	■■■
Enzalutamid	■■■	-	■■■ €	- €	■■■		
Abiraterón	447,22 €	22,62 €	14,91 €	- €	1 364,28 €		

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

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

Tabuľka 6: 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.
<b>Nízka až mierna</b>	<b>Bez potreby dodatočnej zľavy</b>
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

**Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za miernu.** To znamená, že vnímame mierne riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Diskusiu uvádzame nižšie:

- DR v ekonomickom modeli používa medián TOT namiesto priemeru resp. modelovania podľa krivky TOT zo štúdie CARD, čím sú náklady na liečbu v oboch ramenách výrazne podhodnotené.
- DR nezohľadňuje náklady na podanie KABA spojené s hospitalizáciou, čím môžu byť náklady na liečbu podhodnotené.
- Zdrojom pozitívnej neistoty je konzervatívny predpoklad rovnakej účinnosti KABA voči ENZA a ABIT. V štúdiu CARD dosiahol KABA lepšie výsledky v ukazovateľoch morbidity aj mortality voči ENZA aj ABIT.

Vzhľadom na významnú pozitívnu neistotu predpokladáme, že aj pri zapracovaní zmien, ktoré by adresovali neistotu, by KABA bol nákladovo efektívny (po úprave požadovanej úhrady na nákladovo efektívnu).

## 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** odvodenie počtu pacientov vhodných na liečbu KABA podľa spotreby lieku Jevtana 60 mg. Neakceptujeme výpočet počtu pacientov v rokoch 2024 – 2028 na základe lineárnej proporcionality dát o spotrebe lieku Jevtana, nakoľko nebol dostatočne odôvodnený. Z NCZI dát z roku 2022 aj 2023 vyplýva, že spotreba lieku Jevtana v počte balení bola nižšia ako medián TOT v štúdiu CARD (5 balení vs. 7 balení na pacienta). Údaje tak nemusia plne odrážať stav po kategorizácii KABA, kedy KABA bude pravdepodobne užívaný do progresie ochorenia.
  - Počet pacientov sme odhadli podľa FER lieku Xtandi v indikácii mCRPC [19], kde bol predpokladaný počet pacientov v 3. línii mCRPC (po liečbe DOCE a ARTA) okolo 100 vhodných pacientov ročne. Predpokladáme na základe dát NCZI, že 35 pacientov v nahrádzanej liečbe by užívalo liek Jevtana [13] a zvyšní 65 pacienti by užívali liek Xtandi (ENZA) a ABIT v pomere 1:1. Pomer pacientov na ENZA vs. ABIT vychádza z odhadu – z prieskumu liečby pacientov na Slovensku v roku 2017 vyplýva, že približne rovnaký podiel pacientov užíval ENZA a ABIT (29 % pacientov užívalo ABIT a 30 % pacientov užívalo ENZA v post-chemo indikácii) [11]. Predpokladáme, že liek Jevtana bol hrađený na výnimku iba v registrovanej terapeutickú indikácii (pacienti s mCRPC, po liečbe DOCE). S nastavením je spojená neistota, nakoľko ide o odhad.
  - Predpokladáme, že KABA nahradí 100 % liek Jevtana hrađený na výnimky. Ďalej predpokladáme, že KABA nahradí ENZA a ABIT postupne – 50 % v prvom roku, 75 % v druhom roku a 95 % v treťom roku vzhľadom na odporúčania ESMO, ktoré ho jasne odporúčajú po liečbe DOCE a ARTA.
  - Pre zjednodušenie nepredpokladáme medziročný nárast vhodných pacientov.
- Neakceptujeme** nezahrnutie nákladov na liek Jevtana (liečivo KABA) v nahrádzanej liečbe. Náklady na liek Jevtana sme zahrnuli do nahrádzanej liečby nasledovne:
  - Cena na 60 mg balenie lieku Jevtana vychádza z neverejných dát NCZI z 09 – 12/2023. S výškou uhradenej ceny lieku je spojená neistota, nakoľko vychádza zo starších dát. Je možné, že aktuálne uhrádzaná výška lieku Jevtana na výnimku je iná ako bola v roku 2023.
  - Predpokladáme rovnaký čas na liečbu na Jevtana ako v ramene KABA.
  - Náklady na liek Jevtana sme vypočítali rovnakým spôsobom ako náklady na KABA.
  - Predpokladáme, že po vstupe KABA do ZKL bude liek Jevtana, ktorý je v súčasnosti hrađený na výnimky, plne nahradený KABA (100 % penetrácia, pozri bod vyššie).
- Akceptujeme s neistotou** medián TOT pre výpočet nákladov. Celkové náklady na liečbu môžu byť týmto spôsobom výrazne podhodnotenú ako sme diskutovali v časti 5.1.7.
- Neakceptujeme** výpočet nákladov na KABA, nakoľko DR počíta s nákladmi na 47,5 mg KABA, pričom v praxi by u pacienta bolo použité 50 mg balenie. Vo výpočte nákladov na KABA počítame s 60 mg balením KABA pri nahrádzaní lieku Jevtana, aby náklady na KABA a liek Jevtana boli počítané rovnakým spôsobom (iné balenie ako 60 mg lieku Jevtana neboli uhrádzané na výnimku). S nastavením je spojená neistota, nakoľko v praxi sa môže častejšie použiť 50 mg balenie KABA.
- Neakceptujeme** nezahrnutie nákladov na prednizón/prednizolón a nákladov na podanie KABA, náklady na KABA, ABIT a ENZA sme upravili podľa úprav v modeli CMA (pozri časť 5.1.7). S výpočtom nákladov na ABIT je spojená neistota, nakoľko je možné, že iba časť z ceny lieku je uhradená ZP vo výnimkovom režime.
- Akceptujeme** predpoklad DR, že všetci pacienti v danom roku začnú aj ukončia liečbu.
- Najskorší dátum zaradenia KABA do ZKL predpokladáme v 04/2025. Model sme vzhľadom na dátum zaradenia neupravovali, nakoľko úprava by bola časovo náročná. Nižšie reportujeme výsledky iba pre ročné obdobia od zaradenia lieku, výsledky pre jednotlivé kalendárne roky pre vyššie uvedené neuvádzame.

## 6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO

Tabuľka 7: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky/obdobia

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
<b>počet pacientov liečených KABA v danom období</b>	<b>68</b>	<b>84</b>	<b>97</b>	<b>97</b>	<b>97</b>
z toho nahradení pacienti na Jevtana	35	35	35	35	35
z toho nahradení pacienti na ENZA/ABIT	33	49	62	62	62
náklady na KABA pri požadovanej úhrade (■ € za balenie 60 mg*) – <b>hrubý dopad</b>	■	■	■	■	■
náklady na KABA pri nákladovo efektívnej úhrade (■ € za balenie 60 mg*) – <b>hrubý dopad</b>	■	■	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■	■	■
<b>Čistý dopad KABA pri požadovanej úhrade</b>	■	■	■	■	■
<b>Čistý dopad KABA pri nákladovo efektívnej úhrade</b>	■	■	■	■	■

\*V BIA nepočítame s nákladmi na 45 mg a 50 mg balenie

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

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

<b>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</b>	
<b>Element ID</b>	<b>Výskumná otázka</b>
<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 ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
<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 priania 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

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

Použitie KABA v indikácii mCRPC prináša prínos v podobe predĺženia celkového prežívania pacientov, avšak je spojené s vyšším rizikom AE.

#### Profesionálne hodnoty (F0007)

Zavedenie KABA do liečby podporuje profesionálne hodnoty proaktívnej starostlivosti, pretože ponúka účinnejšiu terapiu v porovnaní s momentálne dostupnou terapiou ENZA/ABIT.

### **Rovnosť (F0012, G0007)**

Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

## **7.2. Organizačné aspekty**

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

Podávanie KABA si vyžaduje špecializované prostredie onkologických pracovísk s vyškoleným personálom na zvládanie jeho nežiaducich účinkov.

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

O vhodnosti nasadenia KABA musí rozhodovať multidisciplinárny tím na základe zdravotného stavu pacienta, jeho preferencií a predchádzajúcej liečby.

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

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

Na základe výsledkov štúdie CARD predpokladáme, že pacienti očakávajú predĺženie prežívania.

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

Niektoré skupiny pacientov, najmä z marginalizovaných prostredí, môžu mať obmedzený prístup k tejto liečbe kvôli organizačným a finančným prekážkam.

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

Liečba KABA môže ovplyvniť pracovnú schopnosť a každodenné aktivity pacientov počas liečby kvôli častejším návštevám zdravotníckeho zariadenia a možným AE. Celkovo však pacientovi môže predĺžiť život.

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

Je potrebné poskytovať pacientom detailné informácie o prínosoch a rizikách KABA, aby sa zabezpečilo ich informované rozhodovanie a zlepšila adherencia k liečbe.

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

KABA môže byť rizikovejší pre zraniteľné skupiny pacientov, ako sú starší pacienti alebo tí s komorbiditami, ktorí sú náchylnejší na AE

## **7.4. Právne aspekty**

Neidentifikovali sme žiadne právne aspekty týkajúce sa žiadosti.



**Autori**

Viktória Mailan Doanová, B.Sc.

Mgr. Nina Královič, PhD.

Rola autorov: VD je prvou autorkou hodnotenia; NK je druhou autorkou hodnotenia.

**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**

Doanová V., Kralovič N.: Liečivo kabazitaxel (Cabazitaxel EVER Pharma) na liečbu dospelých mužov s metastázujúcim kastrochne rezistentným karcinómom prostaty, po liečbe docetaxelom. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL096; 2025; 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.eunethta.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**

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. 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.eunethta.eu](http://www.eunethta.eu)). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

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

## 8. Zdroje

- [1] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Cabazitaxel EVER a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 29463, 29464, 29465 – typ A1P – Cabazitaxel EVER (kabazitaxel). Dostupné 10/2024 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29465>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny.
- [2] 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.
- [3] Doanova V., Palencar M., Grajcarova L.: Liečivo darolutamid (Nubeqa) na liečbu metastatického, hormonálne citlivého karcinómu prostaty v kombinácii s ADT a docetaxelom u dospelých mužov. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 44; 2023; Bratislava: NIHO.
- [4] American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2024. Atlanta: American Cancer Society; 2024; dostupné na: <https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
- [5] Fizazi, K. et al.; Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents; Annals of Oncology, Volume 34, Issue 6, 557 – 563; použité v 10/2024 z [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(23\)00111-4/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)00111-4/fulltext)
- [6] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku - Cabazitaxel EVER Pharma 10 mg/ml koncentrát na infúzny roztok; dostupné na: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page\\_id=637&dok\\_id=793841&dok\\_sec=41ffd1cad2871caaffcb58d02382238f](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=793841&dok_sec=41ffd1cad2871caaffcb58d02382238f)
- [7] ŠÚKL; Detail lieku – Cabazitaxel EVER Pharma 10 mg/ml koncentrát na infúzny roztok; dostupné na: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=5874D](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=5874D)
- [8] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.1.2025 – 31.1.2025 – Zoznam liekov; 2024; dostupné na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202501>
- [9] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.1.2025 – 31.1.2025 – Časť B: Indikačné obmedzenia; 2024; dostupné na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202501>
- [10] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Abiraterone Accord; dostupné na: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210426151262/anx\\_151262\\_sk.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210426151262/anx_151262_sk.pdf)
- [11] Palacka, P.; Zdravotné a nákladové dôsledky manažmentu liečby metastatického karcinómu prostaty; 2020; dostupné na: <https://onkol.sk/dokumenty/zaverecna%20sprava.pdf>
- [12] Odborná pracovná skupina pre farmako-ekonomiku MZ SR; Hodnotiaca správa – odborné stanovisko (na účely kategorizácie liekov) k návrhu číslo (26250) – Xtandi 40 mg filmom obalené tablety, mCRPC 2.línia; ID konania: 26250; dostupné na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/CommentAttachment/38400>
- [13] NCZI; Účet poistenca – humánne lieky, zdravotnícke pomôcky a dietetické potraviny hrazené z verejného zdravotného poistenia v SR, Humánne lieky hrazené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy (MKCH-10\_5) a pohlavia poistenca rok 2022 a 2023; dostupné na: [https://www.nczisk.sk/Statisticke\\_vystupy/Tematicke\\_statisticke\\_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx](https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx)
- [14] Janáková K., Kráľovič N., Palenčár M.: Liečivo fludrokortizón (Zonta) na liečbu pacientov s Addisonovou chorobou a pacientov s kongenitálnou adrenálnou hyperpláziou. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL94; 2024; Bratislava: NIHO.
- [15] Štúdiá CARD: de Wit R et al.; CARD Investigators. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Dec 26;381(26):2506-2518. doi: 10.1056/NEJMoa1911206. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31566937.
- [16] Fizazi K, et al.; Quality of life in patients with metastatic prostate cancer following treatment with cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide (CARD): an analysis of a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. Lancet Oncol. 2020 Nov;21(11):1513-1525. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30449-6. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32926841.
- [17] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.1.2025 – 31.1.2025 – Zoznam liekov; dostupné na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202501>

---

[18] MZ SR; Databáza jednotkových nákladov - OAHTA 2021/Databáza jednotkových zdravotných nákladov NIHO - aktualizácia hospitalizácii 2024; dostupné na: <https://www.health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>

[19] DR Astellas; Farmako-ekonomický rozbor lieku Xtandi a jeho prílohy, FEK\_rozbor\_lieku\_Xtandi\_postchemo\_28.7.2022\_conf\_portal; ID konania: 26250; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26250>

## 9. Apendix

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

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

### 9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva kabazitaxel 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: 03.12.2024	
Predloženie modelov analýzy minimalizácie nákladov (CMA) a dopadu na rozpočet (BIA) v programe Excel, pričom vo výpočte celkových nákladov bude zohľadnený čas trvania liečby (TTD). Na žiadosť DR sme dňa 22.11.2024 na portáli uverejnili pre DR odporúčania možných spôsobov zapracovania TTD do celkového výpočtu nákladov.	DR poskytol požadované modely.	Odpoveď akceptujeme, s predloženým modelovaním nákladov je však spojená neistota. Vo výzve na opravu č. 1 sme DR informovali, že použitie mediánu TTD pre výpočet nákladov liečby je vysoko problematické, nakoľko náklady na liečbu sú takto výrazne podhodnotené.