

# Liečivo darolutamid (Nubeqa) na liečbu metastatického hormonálne senzitívneho karcinómu prostaty v kombinácii s ADT u dospelých mužov s nízkym objemom ochorenia nevhodných na chemoterapiu

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

### Štandardné hodnotenie lieku

**Číslo žiadosti:**

37754

**ATC skupina:**

L02BB06

**ŠÚKL kód:**

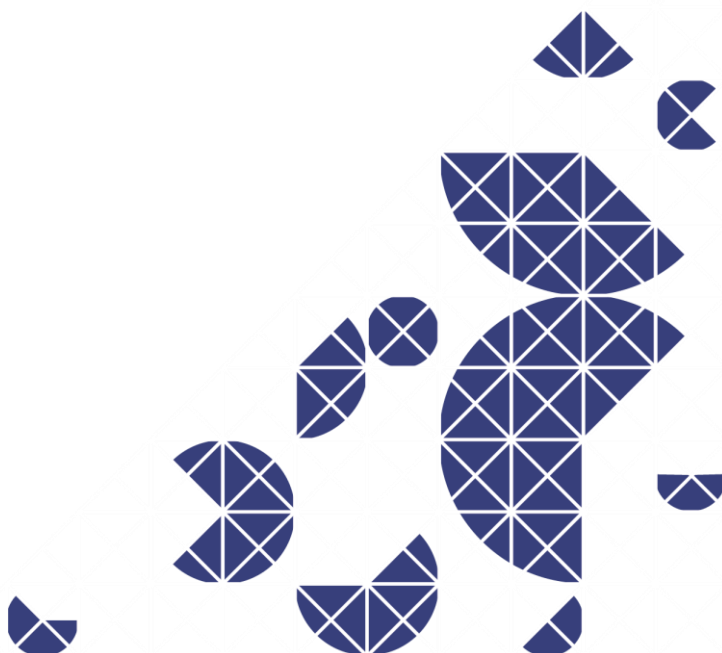
4306D

**Publikované dňa:**

14. 05. 2026

**Link:**

<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

Podľa § 3 zákona č. 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť** žiadosti o rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Nubeqa v indikácii na liečbu metastatického, hormonálne citlivého karcinómu prostaty (mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer) v kombinácii s androgénnou deprivačnou terapiou u dospelých mužov s nízkym objemom ochorenia, ktorí nie sú indikovaní na chemoterapiu, **pokiaľ** držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3 050 € a zľave ■■■ % oproti požadovanej výške úhrady vo výške ■■■ €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona č. 363/2011 Z. z. s ohľadom na prahové hodnoty pre rok 2026.

**Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti, preto odporúčame zvážiť podniknutie vhodných krokov, ktoré znížia túto neistotu. Neistotu nie je možné plne znížiť požadovaním adekvátnej zľavy od DR, nakoľko sa týka aj rizika horšej účinnosti intervencie v porovnaní s komparátormi. Menej účinná liečba nespĺňa legislatívne kritériá nákladovej efektívnosti ani pri nižších celkových nákladoch voči komparátorom. Pre zníženie strednej miery ekonomickej neistoty odporúčame požadovať dodatočnú zľavu nad rámec nákladovo efektívnej úhrady. Pre zníženie dodatočnej klinickej neistoty vyplývajúcej z predpokladu podobného účinku intervencie a komparátorov navrhujeme požadovať prehodnotenie nákladovej efektívnosti lieku Nubeqa v požadovanej populácii po určitom časovom období alebo dohodnúť vhodné výkonnostné podmienky v zmluve o podmienkach úhrady lieku.

### Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:

- „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG stupnici (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 1.“

### Odôvodnenie

#### Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Rakovina prostaty je jedným z najčastejších zhubných nádorov u mužov. Jej priebeh je zvyčajne asymptomatický, pokiaľ nedôjde k progresii do metastatickej fázy ochorenia. Progresiu ochorenia sprevádzajú závažné komplikácie, ktoré sú hlavnou príčinou morbiditu a mortality u mužov s karcinómom prostaty. Pacienti, u ktorých sa vyskytnú metastázy, pociťujú zhoršenú kvalitu života vplyvom príznakov ako bolesť kostí, krv v moči, bolesť pri močení a výrazná únava. Emocionálna záťaž diagnózy často vedie k úzkosti a/alebo depresii. Oddialenie ďalšej progresie ochorenia preto môže mať významný dopad na život pacientov s ochorením. Odborníci vzhľadom na výskyt ochorenia prevažne u starších pacientov s komorbiditami vnímajú potrebu účinného liečiva s lepším bezpečnostným profilom, než ponúka aktuálne dostupná liečba.

#### Hodnotený liečebný režim:

- **DAR + ADT = darolutamid + androgénna deprivačná terapia**

Liek Nubeqa má v súčasnosti registráciu na liečbu mHSPC v kombinácii s ADT a docetaxelom a na liečbu nemetastatického karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu (nmCRPC, z angl. non-metastatic castration resistant prostate cancer) v kombinácii s ADT u dospelých mužov, u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia, s časom zdvojnásobenia koncentrácie PSA v sére (PSADT, z angl. PSA doubling time)  $\leq 10$  mesiacov. Liek Nubeqa nemá status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan status) a nie je považovaný za inovatívnu liečbu (ATMP z angl. advanced therapy medicinal product).

#### Komparátormi sú režimy:

- **APA + ADT** = apalutamid + androgénna deprivačná terapia
- **ENZA + ADT** = enzalutamid + androgénna deprivačná terapia

### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Akceptujeme s neistotou predpoklad o podobnej účinnosti a lepšej bezpečnosti DAR + ADT v porovnaní s relevantnými komparátormi pri liečbe pacientov s nízkym objemom mHSPC nevhodných na chemoterapiu.**
  - **V ukazovateľoch bezpečnosti** bol v randomizovanej klinickej štúdií (**RCT**, z angl. randomized clinical trial) **ARANOTE** preukázaný podobný bezpečnostný profil DAR + ADT v porovnaní s placebom (PLA) + ADT. **V predloženej NMA** bol preukázaný štatisticky lepší bezpečnostný profil intervencie voči APA + ADT v prípade ukončenia liečby v dôsledku nežiaducich udalostí (AE, z angl. adverse events). V prípade porovnania intervencie s ENZA + ADT bol preukázaný štatisticky aj numericky lepší bezpečnostný profil DAR + ADT pre AE stupňa 3 - 5.
  - **V ukazovateli mortality** celkové prežívanie bol v **RCT ARANOTE** preukázaný prínos DAR + ADT voči PLA + ADT. **V predloženej NMA** nebola preukázaná lepšia klinická účinnosť liečby pacientov s nízkym objemom mHSPC režimom DAR + ADT v porovnaní s komparátormi APA + ADT a ENZA + ADT.
  - **V ukazovateli morbidity** rádiografické prežívanie bez progresie bol v **RCT ARANOTE** preukázaný prínos DAR + ADT voči PLA + ADT. **V predloženej NMA** bola liečba pacientov s nízkym objemom mHSPC režimom DAR + ADT voči komparátoru APA + ADT z pohľadu rPFS numericky lepšia, avšak bez štatistickej významnosti.
  - Predpoklad podobnej účinnosti režimu DAR + ADT a komparátorov akceptujeme na základe vhodnosti rPFS ako surogátneho parametra pre OS a na základe záverov hodnotení intervencie v danej indikácii agentúrami NICE a CDA-AMC, ktoré podobnú účinnosť akceptovali. Klinickí odborníci zapojení do hodnotenia NIHO uviedli pozitívny názor pre rozšírenie indikačného obmedzenia DAR + ADT a uvádzajú ho ako bezpečnejšiu liečbu voči komparátorom. Akceptovanie podobnej účinnosti je však spojené s **vysokou mierou neistoty**.
- **Celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival):**
  - **v RCT ARANOTE** bol medián OS vo finálnej analýze v ramene DAR + ADT [redacted] mesiacov a v ramene PLA + ADT [redacted] mesiacov. Pomer rizík (**HR**, z angl. hazard ratio) pre OS bol [redacted]; 95 % interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval, **CI**) [redacted] a **jednostranná p = [redacted]**.
  - **v predloženej NMA** bol v podskupine pacientov s nízkym objemom ochorenia pomer rizík pre OS DAR + ADT v porovnaní s APA + ADT (**HR = [redacted]; 95 % interval kredibility [CrI, z angl. credible interval] = [redacted]**) a ENZA + ADT (**HR = [redacted]; 95 % CrI = [redacted]**), bez štatistickej významnosti.
- **Rádiografické prežívanie bez progresie (rPFS, z angl. radiographic progression-free survival):**
  - **v RCT ARANOTE** nebol medián rPFS v primárnej analýze v ramene DAR + ADT dosiahnutý a v ramene PLA + ADT bol 25 mesiacov, **HR = 0,54 (95 % CI = 0,41 - 0,71; p < 0,0001)**. Uvedené výsledky boli pozorované pri mediáne sledovania 47,5 mesiacov. Výsledky rPFS pre finálnu analýzu neboli v čase prípravy tohto hodnotenia dostupné. V prípade podskupiny pacientov **s nízkym objemom ochorenia (požadovaná indikácia)** bolo riziko progresie alebo úmrtia v ramene DAR + ADT znížené o 70 % v porovnaní s ramenom PLA + ADT (**HR = 0,30; 95 % CI = 0,15 až 0,60**), pričom medián nebol dosiahnutý v žiadnom ramene.
  - **v predloženej NMA** bol v podskupine pacientov s nízkym objemom ochorenia pomer rizík pre PFS DAR + ADT v porovnaní s APA + ADT (**HR = [redacted]; 95 % CrI = [redacted]**) a ENZA + ADT (**HR = [redacted]; 95 % CrI = [redacted]**), bez štatistickej významnosti.
- **Kvalita života:**
  - **v RCT ARANOTE** analýza kvality života pomocou dotazníka BPI-SF ukázala, že čas do progresie bolesti bol v skupine pacientov liečených DAR + ADT v porovnaní s pacientmi v ramene PLA + ADT oddialený (**HR = 0,72; 95 % CI = 0,54 - 0,96**). Medián však nebol dosiahnutý.
  - **v predloženej NMA** analýza kvality života pomocou dotazníka FACT-P ukázala, že DAR + ADT zvyšoval kvalitu života pacientov v porovnaní s ENZA + ADT (**HR = [redacted]; 95 % CrI = [redacted]**), avšak

bez štatistickej významnosti. V prípade APA + ADT vychádzal DAR + ADT numericky lepšie s hraničnou štatistickou významnosťou (**HR = [ ]**; **95 % CrI = [ ]**).

- **Bezpečnosť:**

- Liečba DAR + ADT mala v štúdií **ARANOTE podobný bezpečnostný profil** ako rameno PLA + ADT. **Nežiaduce udalosti vedúce k trvalému prerušeniu liečby** boli nižšie v ramene **DAR + ADT (6,1 % vs. 9,0 %)**.
- V predloženej **NMA** sa v **AE** DAR + ADT voči relevantným komparátorom **nepreukázal byť štatisticky významne lepší**. DAR + ADT v porovnaní s komparátormi bol numericky lepší v porovnaní s APA + ADT (**HR = [ ]**; **95 % CrI = [ ]**) a ENZA + ADT (**HR = [ ]**; **95 % CrI [ ]**), bez štatistickej významnosti.
- V prípade **AE stupňa 3 až 5** bol DAR + ADT v porovnaní s komparátormi numericky lepší - v porovnaní s APA + ADT (**HR = [ ]**; **95 % CrI = [ ]**) bez štatistickej významnosti a v porovnaní s **ENZA + ADT aj štatisticky významne lepší (HR = [ ]**; **95 % CrI = [ ]**).
- V prípade **závažných nežiaducich udalostí (SAE, z angl. serious adverse events)** nebola liečba DAR + ADT štatisticky významne lepšia. V NMA vychádzal DAR + ADT v porovnaní s komparátormi numericky lepšie v porovnaní s APA + ADT (**HR = [ ]**; **95 % CrI = [ ]**) a numericky horšie v porovnaní s ENZA + ADT (**HR = [ ]**; **95 % CrI = [ ]**), bez štatistickej významnosti.
- Z pohľadu **ukončenia liečby v dôsledku AE** vychádzal v NMA DAR + ADT v porovnaní s APA + ADT **štatisticky významne lepšie (HR = [ ]**; **95 % CrI = [ ]**) a v porovnaní s ENZA + ADT numericky lepšie bez štatistickej významnosti (**HR = [ ]**; **95 % CrI = [ ]**).

- **Validitu klinickej štúdie ARANOTE považujeme za dostatočnú** pre analýzu prínosu kombinácie DAR + ADT voči liečbe PLA + ADT. Limitáciami tejto štúdie sú nedostatočná zrelosť dát v ukazovateli OS; možnosť ovplyvnenia výsledkov OS a rPFS po odslepení štúdie a umožnení prechodu pacientov na liečbu DAR + ADT; získavanie údajov o kvalite života pacientov pomocou dotazníkov, ktoré neboli validované pre pacientov s mHSPC; použitie štatistických hodnôt pre sekundárne ukazovatele štúdie bez kontroly multiplicity a použitie jednostrannej p-hodnoty v analýze štatistickej významnosti pre ukazovateľ OS. Kritériá účasti v štúdií ARANOTE nemusia úplne reflektovať kritériá výberu pacientov s mHSPC s nízkym objemom ochorenia v klinickej praxi na Slovensku. Zvolený komparátor PLA + ADT v súčasnosti nie je na Slovensku relevantným komparátorom.

- **Validitu predloženej NMA považujeme za nízku, na hranici akceptovateľnosti.** Jej limitáciami sú metodika analýzy a heterogenita zahrnutých štúdií; vhodnosť nastavenia použitého modelu; absencia formálneho testovania, možné porušenie proporcionality rizík v ukazovateli OS a široké intervaly kredibility. Kritériá účasti v štúdiách v predloženej NMA nemusia úplne reflektovať kritériá výberu pacientov s mHSPC s nízkym objemom ochorenia v klinickej praxi na Slovensku, zvolené komparátory v predloženej NMA nemusia byť relevantným komparátorom pre hodnotenú indikáciu v slovenskom prostredí. Súbežne podávaná liečba v štúdiách v predloženej NMA nemusí primerane zodpovedať slovenskej praxi. Prenositelnosť na slovenské prostredie je preto otázna. Numerické výsledky vo väčšine prípadov favorizujú komparátory pred režimom DAR + ADT, avšak široké konfidénčné intervaly znemožňujú spoľahlivé vyvodenie záverov o rozdieloch v účinnosti. Štatisticky nesignifikantné rozdiely v účinnosti nepreukazujú rovnakú účinnosť (napríklad v situáciách, ak má intervencia nižšiu účinnosť, môže výsledok voči komparátoru vychádzať numericky horšie, avšak štatisticky významný rozdiel nie je dosiahnutý v dôsledku nevhodného dizajnu štúdie alebo kvôli zvoleniu nevhodných štatistických metód spracovania dát).

Pre akceptovanie podobnej účinnosti DAR + ADT voči komparátorom v ukazovateli OS sme predpokladali, že OS dosiahne podobné výsledky, ako sú namerané pre rPFS, kde bola podobná účinnosť akceptovateľná. Ukazovateľ rPFS považujeme za vhodný surogát pre odhady výsledkov OS. Predpoklad podobnej účinnosti DAR + ADT voči komparátorom akceptovali aj zahraničné inštitúcie NICE a CDA-AMC. Klinickí odborníci zapojení do hodnotenia NIHO uviedli pozitívny názor pre rozšírenie indikačného obmedzenia DAR + ADT a uvádzajú ho ako bezpečnejšiu liečbu voči komparátorom. **Akceptovanie podobnej účinnosti je však spojené s vysokou mierou neistoty.**

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

- **Darolutamid pri požadovanej výške úhrady [ ] € za balenie nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol DAR + ADT:
  - voči komparátoru APA + ADT ICUR vo výške 43,8-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola 48,0-tisíc €/QALY.
  - voči komparátoru ENZA + ADT ICUR vo výške 45,6-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola 48,0-tisíc €/QALY.

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.

- Podľa NIHO nastavenia dosahuje DAR + ADT:
  - voči komparátoru APA + ADT ICUR vo výške [ ] €/QALY, pričom prahová hodnota je 48,0-tisíc €/QALY. DAR + ADT dosahuje klinický prínos voči komparátoru APA + ADT [ ] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [ ] €.
  - voči komparátoru ENZA + ADT ICUR vo výške [ ] €/QALY, pričom prahová hodnota je 48,0-tisíc €/QALY. DAR + ADT dosahuje klinický prínos voči komparátoru ENZA + ADT [ ] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [ ] €.
- **Aby bol liek Nubeqa nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške [ ] €, čo predstavuje zľavu [ ] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3 050 € a zľavu [ ] % voči požadovanej úhrade vo výške [ ] €.**
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s vysokou mierou neistoty**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavné zdroje neistoty sú akceptovanie podobného účinku DAR + ADT voči komparátorom, neisté zdroje modelovania PFS<sup>1</sup> a OS a neisté predpoklady modelovania ToT<sup>2</sup> u intervencie a komparátorov.

Časť uvedených neistôt (modelovanie PFS, OS a ToT) predstavuje ekonomickú neistotu, ktorá sa dá znížiť požadovaním dodatočnej zľavy a ich celkový vplyv považujeme za **stredný**.

Predpoklad podobnej účinnosti režimu DAR + ADT v porovnaní s relevantnými komparátormi pri liečbe pacientov s nízkym objemom mHSPC nevhodných na chemoterapiu je spojený s **vysokou mierou** neistoty (pozri kapitolu 4.5.2). V prípade, že by v klinickej praxi režim DAR + ADT dosiahol nižšiu účinnosť voči komparátorom, by záver celkového hodnotenia nákladovej efektívnosti bol neodporúčať rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Nubeqa o požadovanú indikáciu. Slovenská legislatíva neumožňuje vstup lieku s menším prínosom ako komparátor, ani v prípade, že by dosiahol nižšie celkové náklady pre systém. Z uvedeného dôvodu nie je možné túto neistotu plne znížiť požadovaním nižšej jednotkovej úhrady za liek Nubeqa. Ako alternatívu pre zníženie klinickej neistoty ohľadom modelovania podobného účinku navrhujeme požadovať prehodnotenie nákladovej efektívnosti lieku Nubeqa v požadovanej populácii po určitom časovom období alebo dohodnúť vhodné výkonnostné podmienky v zmluve o podmienkach úhrady lieku (MEA, z angl. Managed Entry Agreement).

- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR voči komparátorom APA + ADT a ENZA + ADT. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

Úpravy zoradené podľa poradia v texte v časti 5:

- zmena zdroja účinnosti:
  - v porovnaní s APA + ADT znižuje ICUR (- [ ] €/QALY),

<sup>1</sup> prežívanie bez progresie, z angl. Progression-Free Survival

<sup>2</sup> čas na liečbe, z angl. Time on Treatment

- v porovnaní s ENZA + ADT znižuje ICUR (-■■■ €/QALY).
- vypnutie prínosov intervencie voči komparátorom v parametroch klinickej účinnosti:
  - v porovnaní s APA + ADT znižuje ICUR (-■■■ €/QALY),
  - v porovnaní s ENZA + ADT znižuje ICUR (-■■■ €/QALY).
- úprava výpočtu zotrvania pacientov na liečbe:
  - v porovnaní s APA + ADT znižuje ICUR (-■■■ €/QALY),
  - v porovnaní s ENZA + ADT znižuje ICUR (-■■■ €/QALY).
- úhrady za komparátory podľa platnej MEA zmluvy:
  - v porovnaní APA + ADT znižuje ICUR (-■■■ €/QALY),
  - v porovnaní s ENZA + ADT znižuje ICUR (-■■■ €/QALY).

#### **Dopad na rozpočet**

- **Odhadujeme sumárnu úhradu z verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Nubeqa v kombinácii s ADT (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ■■■ € (z toho náklady na liek Nubeqa vo výške ■■■ €) a čistý dopad liečby liekom Nubeqa v kombinácii s ADT vo výške -■■■ €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu penetrácie, podielu novoprogredovaných hormonálne senzitivných pacientov a modelovania zotrvania na liečbe.

#### **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.).

## Obsah

Záver odborného hodnotenia .....	2
Obsah .....	7
Použité skratky .....	8
Časový priebeh hodnotenia .....	11
Informácie o dokumente .....	12
1. Predmet hodnotenia .....	13
1.1. Výskumné otázky .....	13
1.2. Inklúzne kritériá .....	13
2. Metóda .....	15
2.1. Výskumné podotázky .....	15
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	15
2.3. Oslovení odborníci a patientske organizácie .....	16
2.4. Metodické limitácie .....	16
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi .....	18
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) .....	18
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025) .....	20
3.3. Opis intervencie (B0001) .....	24
3.4. Registrácia technológie (A0020) .....	24
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) .....	24
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) .....	25
3.7. Relevantné komparátory (B0001) .....	25
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory .....	27
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti .....	29
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti .....	29
4.2. Výsledky účinnosti .....	35
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele bezpečnosti .....	39
4.4. Výsledky bezpečnosti .....	40
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu .....	41
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	46
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoekonomického modelu (E0012, E0013) .....	46
5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006) .....	53
5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012) .....	54
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	56
6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO .....	56
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	58
7.1. Etická analýza .....	58
7.2. Organizačné aspekty .....	59
7.3. Sociálno-pacientske aspekty .....	59
7.4. Právne aspekty .....	60
8. Zdroje .....	61
9. Apendix .....	64
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov .....	64
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov .....	66
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov .....	70
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov .....	70
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie .....	71

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia .....	13
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií .....	29
Tabuľka 3: Prehľad použitých nepriamych porovnaní a metaanalýz .....	29
Tabuľka 4: Charakteristika pacientov v štúdií ARANOTE .....	32
Tabuľka 5: Charakteristiky pacientov v štúdiách použitých v NMA predloženej DR .....	33

Tabuľka 6: Výsledky celkového prežívania v štúdií ARANOTE (finálna analýza).....	35
Tabuľka 7: HR pre OS v podskupine pacientov s nízkym objemom ochorenia podľa NMA predloženej DR, model fixných efektov .....	36
Tabuľka 8: HR pre PFS v podskupine pacientov s nízkym objemom ochorenia podľa NMA predloženej DR, model náhodných efektov.....	38
Tabuľka 9: Výsledky zhodnotenia času do progresie bolesti v štúdií ARANOTE.....	38
Tabuľka 10: Výsledky zhodnotenia času do progresie bolesti podľa objemu ochorenia v štúdií ARANOTE .....	39
Tabuľka 11: HR pre čas do zhoršenia celkového skóre FACT-P podľa NMA predloženej DR, model fixných efektov, ITT populácia .....	39
Tabuľka 12: Výskyt TEAE v štúdií ARANOTE .....	40
Tabuľka 13: Najčastejšie nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli u $\geq 5\%$ pacientov v štúdií ARANOTE .....	40
Tabuľka 14: Pomery rizík pre akékoľvek AE podľa NMA predloženej DR, model fixných efektov, ITT populácia.....	40
Tabuľka 15: Pomery rizík pre AE stupňa 3 - 5 podľa NMA predloženej DR, model fixných efektov, ITT populácia....	41
Tabuľka 16: Pomery mier výskytu pre akékoľvek SAE podľa NMA predloženej DR, model fixných efektov, ITT populácia .....	41
Tabuľka 17: Pomery mier výskytu pre ukončenie liečby v dôsledku AE podľa NMA predloženej DR, model fixných efektov, ITT populácia.....	41
Tabuľka 18: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženej DR.....	53
Tabuľka 19: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu .....	54
Tabuľka 20: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....	54
Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky .....	56
Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia .....	57

## Obrázky

Obrázok 1: Štádiá rakoviny prostaty a vzájomné prechody medzi nimi .....	20
Obrázok 2: Manažment pacientov s mHSPC podľa odporúčaní NCCN v2.2025 .....	21
Obrázok 3: Manažment pacientov s mHSPC a nízkym objemom ochorenia podľa odporúčaní NCCN v2.2025.....	22
Obrázok 4: Následná liečba pacientov s mHSPC a nízkym objemom ochorenia podľa odporúčaní NCCN v2.2025 .	22
Obrázok 5: Manažment pacientov s de novo mHSPC podľa odporúčaní ESMO 2026 .....	23
Obrázok 6: Manažment pacientov s mHSPC po relapse ochorenia podľa odporúčaní ESMO 2026.....	23
Obrázok 7: Dizajn štúdie ARANOTE .....	30
Obrázok 8: Dôkazová sieť pre DAR + ADT pri mHSPC použitá v základnom scenári predloženej DR .....	30
Obrázok 9: Celkové prežívanie v štúdií ARANOTE (finálna analýza) .....	35
Obrázok 10: Celkové prežívanie v sledovaných podskupinách v štúdií ARANOTE (finálna analýza).....	36
Obrázok 11: OS v podskupine pacientov s nízkym objemom ochorenia podľa NMA predloženej DR, model fixných efektov .....	36
Obrázok 12: (A) rPFS – Rádiograficky potvrdené prežívanie bez progresie a (B) analýza podskupín pre rPFS v štúdií ARANOTE.....	37
Obrázok 13: rPFS u pacientov s nízkym objemom mHSPC v štúdií ARANOTE .....	38
Obrázok 14: Štruktúra FEM predloženej DR .....	47
Obrázok 15: Porovnanie modelovania PFS podľa NIHO a DR s KM dátami dostupnými v CMA.....	48

## Použité skratky

ABI	Abiraterón
ADT	Androgén-deprivačná liečba (angl. androgen deprivation therapy)
AE	Nežiaduca udalosť (angl. Adverse Event)
AIC	Akaikeho informačné kritérium (angl. Akaike Information Criterion)
APA	Apalutamid
AR	Androgénny receptor
ARPI	Inhibítory dráhy androgénneho receptora (angl. Androgen receptor pathway inhibitors)
ASR-W	Celosvetová vekovo štandardizovaná incidencia (angl. Age-standardized rate [-world])

ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
BIA	Analýza dopadu na rozpočet (angl. Budget Impact Analysis)
BIC	Bayesovské informačné kritérium (angl. Bayesian Information Criterion)
BPI-SF	Dotazník kvality života (angl. Brief Pain Inventory-Short Form)
BSA	Plocha povrchu tela (angl. Body Surface Area)
BSC	Najlepšia podporná starostlivosť (angl. Best Supportive Care)
CDA-AMC	Kanadská agentúra pre lieky (angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada)
CE	Označenie európskej zhody (fr. Conformité Européenne)
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (angl. Confidence Interval)
CMA	Analýza minimalizácie nákladov (angl. Cost-Minimisation Analysis)
CrI	Interval kredibility (angl. Credible Interval)
CTCAE	Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti (angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CUA	Analýza užitočnosti nákladov (angl. Cost-Utility Analysis)
DAR	Darolutamid
DCO	Čas zberu údajov (angl. Data cut-off)
DIC	Deviančné informačné kritérium (angl. Deviance information criterion)
DR	Držiteľ registrácie
EAG	Externá hodnotiaca skupina pre NICE (angl. External Assessment Group)
EBM	Medicína založená na dôkazoch (angl. Evidence-Based Medicine)
ECOG	Východná kooperatívna onkologická skupina (angl. Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Európska lieková agentúra (angl. European Medicines Agency)
ENZA	Enzalutamid
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (angl. The EuroQol five-dimensions)
ESMO	Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu (angl. European Society for Medical Oncology)
EÚ	Európska Únia (angl. European Union)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (angl. European Network for Health Technology Assessment)
FACT-G	Dotazník kvality života (angl. Functional Assessment of Cancer Therapy – General)
FACT-P	Dotazník kvality života (angl. Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate)
FEM	Farmakoeconomický model
FER	Farmakoeconomický rozbor
GnRH <sub>a</sub>	Analóg hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (angl. gonadotropin-releasing hormone agonist)
GS	Gleasonovo skóre (angl. Gleason Score)
HDP	Hrubý domáci produkt
HR	Pomer rizík (angl. Hazard Ratio)
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (angl. Health Technology Assessment)
IARC	Medzinárodná agentúra pre výskum rakoviny (angl. The International Agency for Research on Cancer)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IGF-1	Inzulínu podobný rastový faktor 1 (angl. insulin-like growth factor 1)
IO	Indikačné obmedzenie
IPD	Individuálne údaje o pacientoch (angl. individual patient data)
ITT	Populácia, ktorú bol úmysel liečiť (angl. Intention To Treat)
KM	Kaplan-Meier
LHRH	Hormón uvoľňujúci luteinizačný hormón (angl. LH-releasing hormone)
MAIC	Nepriame porovnanie upravené párovaním (angl. Matching-Adjusted Indirect Comparison)
mCRPC	Metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty (angl. metastatic castration-resistant prostate cancer)
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (angl. Managed Entry Agreement)
mHSPC	Metastatický hormonálne senzitivný karcinóm prostaty (angl. metastatic hormone-sensitive prostate cancer)
MID	Minimálny významný rozdiel (angl. Minimal important difference)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
ML-NMR	Viacúrovňová sieťová metaregresia (angl. multi level-network meta-regression)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky

NCCN	Národná onkologická sieť (angl. National Comprehensive Cancer Network)
NCI	Národný onkologický inštitút (angl. National Cancer Institute)
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NICE	
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	Sieťová metaanalýza (angl. Network Meta Analysis) Nemetastatický karcinóm prostaty rezistentný na kastráciu (angl. non-metastatic castration resistant prostate cancer)
nmCRCP	
OS	Celkové prežívanie (angl. Overall survival)
PCS	Podškála pre karcinóm prostaty (angl. Prostate cancer scale); súčasť dotazníka kvality života FACT-P
PCWG3	Pracovná skupina pre rakovinu prostaty 3 (angl. Prostate Cancer Working Group 3)
PD	Progresia ochorenia (angl. Progressed Disease)
PFS	Prežívanie bez progresie ochorenia (angl. Progression-Free Survival)
PH-NMA	Sieťová metaanalýza založená na proporčných rizikách (angl. Proportional Hazard Network Meta Analysis)
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PLA	Placebo
PO	Preskripčné obmedzenie
PSA	Prostatický špecifický antigén (angl. Prostate Specific Antigen)
PSADT	Čas zdvojnásobenia koncentrácie PSA v sére (angl. PSA doubling time)
PSM	Model rozdeleného prežívania (angl. Partition Survival Model)
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (angl. Randomized Controlled Trial)
RECIST	Kritériá na hodnotenie odpovede solídnych nádorov na liečbu (angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
rPFS	Rádiografické prežívanie bez progresie ochorenia (angl. radiographic Progression-Free Survival)
SAE	Závažná nežiaduca udalosť (angl. Serious Adverse Event)
SD	Štandardná odchýlka, smerodajná odchýlka (angl. Standard Deviation)
SE	Štandardná chyba (angl. Standard Error)
SOC	Štandardná starostlivosť (angl. Standard of Care)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (angl. Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Český štátny ústav pre kontrolu liečiv (čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠDL	Štandardná dávka liečiva
ŠDTP	Štandardný diagnostický a terapeutický postup
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TEAE	Nežiaduca udalosť, ktorá sa vyskytla pri liečbe (angl. Treatment-emergent adverse event)
TNM	Klasifikačný systém zhubných nádorov podľa veľkosti a charakteru primárneho nádoru (T), postihnutia regionálnych lymfatických uzlín (N) a prítomnosti metastáz (M) (angl. Primary Tumour, Nodal, distant Metastasis)
TOT	Čas na liečbe (angl. Time on Treatment)
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WDAE	Ukončenie liečby v dôsledku nežiaducich udalostí (angl. Withdrawal due to adverse effects)
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (angl. World Health Organization)
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZP	Zdravotná poisťovňa

## Časový priebeh hodnotenia

<b>Rozhodujúce začatie plynutia lehoty</b>	29. 08. 2025
<b>Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)</b>	20. 01. 2026 - 18. 02. 2026 (19. 01. 2026 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 18. 02. 2026)
<b>Vydanie NIHO hodnotenia</b>	14. 05. 2026
<b>Celkové trvanie hodnotenia</b>	229 dní

## Informácie o dokumente

### Autori

Mgr. Tomáš Zemánek  
Mgr. Katarína Colotková  
Mgr. Ivan Piovarči, PhD.

Rola autorov: TZ je prvým autorom hodnotenia; KC supervízovala medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4); IP supervízoval ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

### Podpora

Klinickí odborníci:	Odborník A:	prof. MUDr. Michal Mego, DrSc.
	Odborník B:	doc. MUDr. Ivan Minčík, PhD.
	Odborníčka C:	MUDr. Jana Obertová, PhD.

Pacientske organizácie: -

### Vydavateľ a zodpovedný za obsah:

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

Zemánek T., Colotková K., Piovarči I.: Liečivo darolutamid (Nubeqa) na liečbu metastatického hormonálne citlivého karcinómu prostaty v kombinácii s ADT u dospelých mužov s nízkym objemom ochorenia nevhodných na chemoterapiu. Štandardné hodnotenie lieku číslo L202; 2026; 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. To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

### Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a 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® verzia 3.0, vyvinutý v rámci EUnetHTA. 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 č. 358/2021 Z. z.

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva darolutamid v predmetnej indikácii v porovnaní s relevantnými komparátormi na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splní liečivo darolutamid v predmetnej indikácii zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade hradenia liečiva darolutamid v predmetnej indikácii?
4. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva darolutamid v predmetnej indikácii?

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastatický, hormonálne senzitivný karcinóm prostaty (mHSPC, z angl. metastatic hormone-sensitive prostate cancer).</li> <li>• MKCH-10<sup>3</sup>: C61</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>4</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nubeqa je indikovaná na liečbu dospelých mužov s mHSPC v kombinácii s androgénou deprivačnou liečbou (ADT, z angl. androgen deprivation therapy).</li> </ul> <p><b>Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liečba mHSPC v kombinácii s ADT u dospelých mužov s nízkym objemom ochorenia, ktorí nie sú indikovaní na chemoterapiu.</li> <li>• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> <li>• Liečba je hradená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia.</li> <li>• Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ), URK (onkourológ).</li> </ul>
Intervencia (Intervention)	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Darolutamid (DAR)</b> je inhibítor androgénneho receptora (AR; antiandrogén), ktorý má znižovať proliferáciu nádorových buniek prostaty.</li> <li>• DAR sa užíva v tabletovej forme perorálne v dávke 600 mg (dve 300 mg tablety) 2x denne počas celého trvania liečby. Liečba sa má užívať do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr.</li> <li>• Zvládnutie nežiaducich reakcií môže vyžadovať dočasné prerušenie liečby alebo zníženie dávky.</li> <li>• Dávka DAR sa môže v zmysle Súhrnnej charakteristiky lieku (SPC) znížiť na 300 mg dvakrát denne, pokiaľ sa príznaky nezlepšia.</li> <li>• DR žiada o kategorizáciu DAR <b>v kombinácii s ADT pre pacientov nevhodných na chemoterapiu.</b></li> </ul>
Komparátor (Comparator)	

<sup>3</sup> MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia.

<sup>4</sup> EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).

	<p><b>Apalutamid (APA) + ADT</b> <b>Enzalutamid (ENZA) + ADT</b></p> <p><b>ADT</b> je reprezentovaná liekmi s účinnými látkami degarelix, relugolix, leuprorelín, goserelín alebo triptorelín.</p>
<b>Ukazovatele (Outcomes)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Klinická účinnosť</li> </ul>	<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>Morbidity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>rPFS</b> (z angl. radiographic progression free survival; rádiograficky potvrdené prežívanie bez 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>5</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bezpečnosť</li> </ul>	<p><b>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</b></p> <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> <li>• akékoľvek nežiaduce udalosti</li> </ul> <p><b>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu</b></p>
<b>Dizajn štúdií (Study design)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Klinická účinnosť</li> </ul>	<p><b>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich.</b> <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</li> <li>• Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</li> </ul> <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bezpečnosť</li> </ul>	<p><b>RCTs a metaanalýzy z nich.</b> <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</li> <li>• Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</li> <li>• Prospektívne observačné štúdie</li> <li>• Jednoramenné štúdie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ekonomické hodnotenie</li> </ul>	Farmakoekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</li> </ul>	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

<sup>5</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 a svoje pociťované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

## 2. Metóda

### 2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

### 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

#### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti.
- Hodnotenie NIHO č. 6/2022 a č. 44/2023.
- Klinické postupy vypracované ESMO<sup>6</sup> a NCCN<sup>7</sup>.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

#### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA (z angl. Health Technology Assessment) inštitúcií (NICE<sup>8</sup>, CDA-AMC<sup>9</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

#### Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, CDA-AMC).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

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

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

---

<sup>6</sup> [ESMO](#) z angl. European Society for Medical Oncology.

<sup>7</sup> [NCCN](#) z angl. National Comprehensive Cancer Network

<sup>8</sup> [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence.

<sup>9</sup> [CDA-AMC](#) z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada.

## Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných agentúr pre hodnotenie zdravotníckych technológií (HTA):

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 už v minulosti hodnotila 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.
- Hodnotenia SÚKL 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.

## 2.3. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Oznámenie o rozpracovaní hodnotenia bolo publikované na webe niho.sk dňa 11. 11. 2025.

V rámci zapojenia odborníkov bol 11. 11. 2025 oslovený hlavný odborník Ministerstva zdravotníctva (MZ) pre klinickú onkológiu, ktorý súhlasil so zapojením do hodnotenia. Odborník nám odpovedal na ciele upresňujúce otázky formou emailu a telefonického rozhovoru. Ďalej sme obdržali vstupy 2 odborníkov zaslané v reakcii na zverejnené Oznámenie o začatí hodnotenia.

Pacientska organizácia Europa UOMO Slovensko bola vyhľadaná ručne a prvotne kontaktovaná 11. 11. 2025. Nesúhlasila so zapojením do hodnotenia, preto ako pacientsky vstup uvádzame vstup anglickej Prostate Cancer UK dostupný v NICE hodnotení TA1109 [1].

## 2.4. Metodické limitácie

Pri príprave hodnotenia vykonávame nesystematický prehľad literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. Z dôvodu časových a kapacitných obmedzení zvyčajne nevytvárame vlastné modely, ale kriticky hodnotíme podklady od držiteľa registrácie. Získané vstupy odborníkov, pacientskych organizácií a zahrnuté dáta nemusia dostatočne reprezentovať klinickú prax na celom Slovensku.

## Vysvetlenie k 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. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ SR. 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 €, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 €.

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 (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). 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. 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 vyčernením 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.

### 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?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

#### 3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

##### Ochorenie [2, 3, 4, 5]

Karcinóm prostaty predstavuje zhubné ochorenie predstojnej žľazy s vysokou prevalenciou u mužov vo veku nad 50 rokov. Ide o jedno z najčastejšie diagnostikovaných nádorových ochorení mužov na svete aj na Slovensku. Podľa údajov Medzinárodnej agentúry pre výskum rakoviny (IARC<sup>10</sup>) bola v roku 2022 celosvetová vekovo štandardizovaná incidencia (ASR-W, z angl. age-standardized rate [-world]) ochorenia odhadnutá na 29,4/100 000 obyvateľov, pričom u mužov nad 50 rokov dosahovala hodnotu 145/100 000. Na Slovensku bola podľa odhadu IARC v roku 2022 incidencia rakoviny prostaty 69,2/100 000 obyvateľov, pričom u mužov nad 50 rokov dosahovala približne 346 prípadov na 100 000 obyvateľov.

Z hľadiska rozsahu ochorenia sa rozlišuje ochorenie s nízkym objemom (low-volume) alebo s vysokým objemom (high-volume). Karcinóm prostaty s vysokým objemom ochorenia je definovaný prítomnosťou viscerálnych metastáz alebo  $\geq 4$  kostných metastáz, z ktorých sa  $\geq 1$  nachádza mimo stavcov a panvy (kritériá zo štúdie CHARTED). Z histologického hľadiska je základným typom adenokarcinóm prostaty, vzácnejšie sa vyskytujú neuroendokrinné nádory prostaty, dlaždicobunkový karcinóm, uroteliálny karcinóm, sarkóm a lymfóm prostaty.

Z hľadiska pokročilosti ochorenia sa rozlišujú nasledujúce štádiá nádoru:

- lokalizovaný karcinóm prostaty – nádor obmedzený na prostatu,
- lokálne pokročilý karcinóm prostaty – nádor presahujúci hranice orgánu a postihujúci okolité tkanivá alebo regionálne lymfatické uzliny,
- metastatický karcinóm prostaty – nádor diseminovaný do vzdialených lymfatických uzlín, kostí alebo vnútorných orgánov.

Z hľadiska rizikového potenciálu možno rozlíšiť vysoko rizikové alebo nízko rizikové ochorenie. Vysoko rizikové ochorenie je definované ako stupeň pokročilosti nádoru cT2c-T3a a vyšší podľa Klasifikačného systému zhubných nádorov podľa veľkosti a charakteru primárneho nádoru (T), postihnutia regionálnych lymfatických uzlín (N) a prítomnosti metastáz (M) (TNM, z angl. primary Tumour, Nodal, distant Metastasis) a/alebo Gleasonovo skóre (GS, z angl. Gleason Score) 8 - 10 a/alebo počiatočná hladina prostatického špecifického antigénu (PSA, z angl. prostate specific antigen)  $> 20 \mu\text{g/l}$  [6].

<sup>10</sup> IARC z angl. The International Agency for Research on Cancer

Ochorenie v počiatočných štádiách často prebieha asymptomaticky. Rast buniek karcinómu prostaty je stimulovaný androgénmi, predovšetkým testosterónom, ktoré sa viažu na androgénne receptory v nádorových bunkách. Táto závislosť sa terapeuticky využíva v prvej línii liečby pacientov s metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty (mHSPC, z angl. metastatic hormone-sensitive prostate cancer), ktorou je androgénna depriváčna liečba (ADT, z angl. androgen deprivation therapy) alebo chirurgická kastrácia (obojsstranná orchiektómia). Cieľom tejto liečby je zníženie hladiny androgénov resp. blokáda ich účinku. Pacienti zvyčajne dobre odpovedajú na hormonálnu liečbu. U väčšiny z nich však v priebehu času dochádza k progresii ochorenia do štádia metastatického kastračne rezistentného karcinómu prostaty (mCRPC, z angl. metastatic castration-resistant prostate cancer), ktoré sa spája so zhoršenou kvalitou života a skráteným celkovým prežívaním, pohybujúcim sa približne v rozmedzí 9 až 30 mesiacov.

### Rizikové faktory ochorenia [2, 5]

Medzi hlavné rizikové faktory vzniku karcinómu prostaty patria:

- vek (najčastejšie u mužov vo veku  $\geq 50$  rokov),
- etnický pôvod (vyššie riziko u mužov afroamerickej populácie),
- zvýšená hladina PSA,
- zvýšená hladina inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF-1, z angl. insulin-like growth factor 1),
- genetická predispozícia (mutácie génov *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MLH2*, *CHEK2* a *ATM*),
- nadváha a obezita,
- vystavenie vysokým dávkam pesticídov.

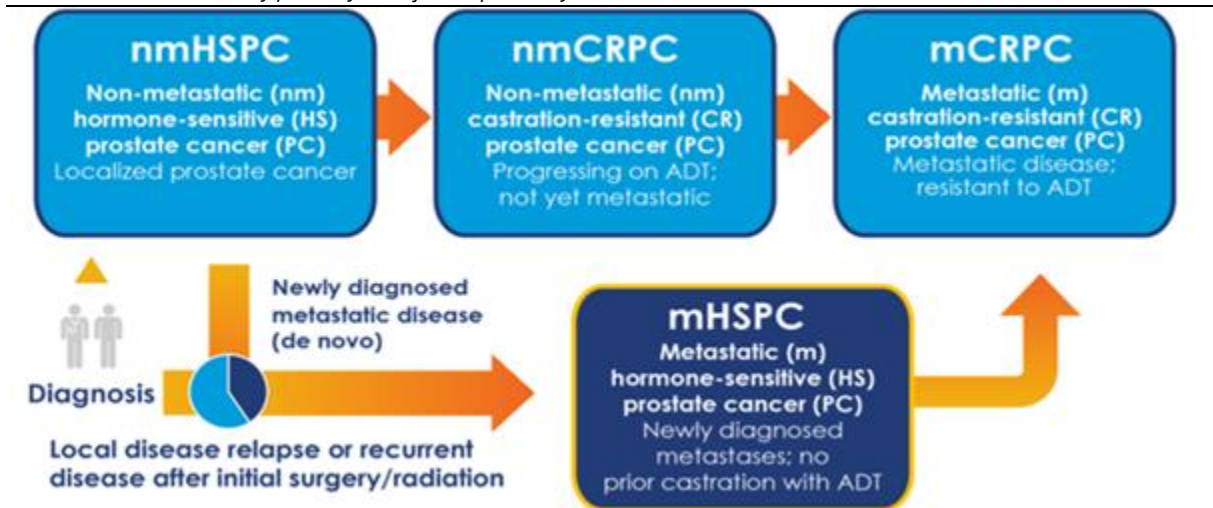
Muži s pozitívnou rodinnou anamnézou majú signifikantne vyššie riziko vzniku ochorenia v porovnaní s mužmi bez rodinného výskytu karcinómu prostaty. Riziko je približne 2 – 3 násobne vyššie, ak sa karcinóm prostaty vyskytol u prvostupňového príbuzného v mladšom veku. V prípade, že sa ochorenie vyskytlo v rodine u viac ako dvoch príbuzných, riziko vzniku karcinómu prostaty sa zvyšuje približne 5 až 11 násobne.

### Závažnosť a symptómy [1, 2, 5]

Štádium rakoviny prostaty vypovedá o rozšírení a rozsahu nádoru. Na určovanie stupňa bunkovej diferenciácie karcinómu prostaty sa používa GS. Toto skóre má rozpätie od 2 do 10, pričom najmenej agresívny nádor je označený číslom 2 a zle diferencovaný, agresívny nádor má skóre 10. Skóre 8 až 10 majú najagresívnejšie nádory, ktoré sú spravidla v čase diagnózy už rozšírené mimo prostatu.

Najhoršiu prognózu majú pacienti s mHSPC s  $GS \geq 8$ , prítomnosťou viscerálnych metastáz a viac ako troma kostnými metastázami. Celkový medián päťročného prežívania pacientov s karcinómom prostaty je približne 87 %, avšak v prípade metastatického štádia klesá na 49 %. Znížené prežívanie je spôsobené najmä progresiou mHSPC na mCRPC (Obrázok 1), pričom metastatický karcinóm prostaty je v súčasnosti nevyliciteľné ochorenie. Pacienti s mHSPC sú zvyčajne vo vyššom veku a často trpia sprievodnými chronickými ochoreniami, ktoré si vyžadujú kontinuálne podávanie súbežnej medikácie (napr. arteriálna hypertenzia, diabetes mellitus, kardiovaskulárne ochorenia).

Obrázok 1: Štádia rakoviny prostaty a vzájomné prechody medzi nimi



Zdroj: [2]

Medzi klinické symptómy metastatickej rakoviny prostaty patria:

- bolesť v dolných močových cestách,
- ťažkosti s močením,
- hematúria,
- únava,
- sexuálna dysfunkcia,
- generalizovaná úzkosť a depresia,
- bolesť v panvovej oblasti, chrbtici, lopatkách alebo dolných končatinách (zo vzdialených kostných metastáz),
- patologické zlomeniny,
- kompresia miechy.

Klinická záťaž ochorenia spôsobená symptómami priamo súvisiacimi s ochorením, pretrvávajúcimi komorbiditami a toxicitou liečby, je u týchto pacientov vysoká. Ich kvalita života súvisiaca so zdravím (HRQoL, z angl. health related quality of life) je štatisticky významne nižšia ako u pacientov s lokalizovaným ochorením. Pre pacientov s mHSPC je náročné zvládať bolesť, únavu, zmeny životného štýlu a emocionálny dopad ochorenia na rodinu. Významnú psychologickú záťaž predstavuje strach z recidívy rakoviny a vedomie nevyhnutnej progresie do mCRPC, pričom pacienti často pociťujú depresiu a generalizovanú úzkosť.

Pacientska organizácia Prostate Cancer UK pre NICE uviedla, že diagnóza mHSPC spočiatku spôsobuje u pacientov a ich rodín strach a úzkosť. Neistota z budúcnosti má dopad na psychiku a kvalitu života pacientov. Niektorí pacienti budú spočiatku asymptomatickí, zatiaľ čo iní môžu pociťovať symptómy, často ide o výraznú únavu a bolesť kostí. Emocionálna záťaž diagnózy je často obrovská a môže viesť k úzkosti a/alebo depresii u mužov, ktorú môže zhoršiť aj únava. Ochorenie je často emocionálne náročné aj pre blízkych mužov, ktorým bola diagnóza stanovená, a môže zhoršovať vzťahy.

## 3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

### 3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

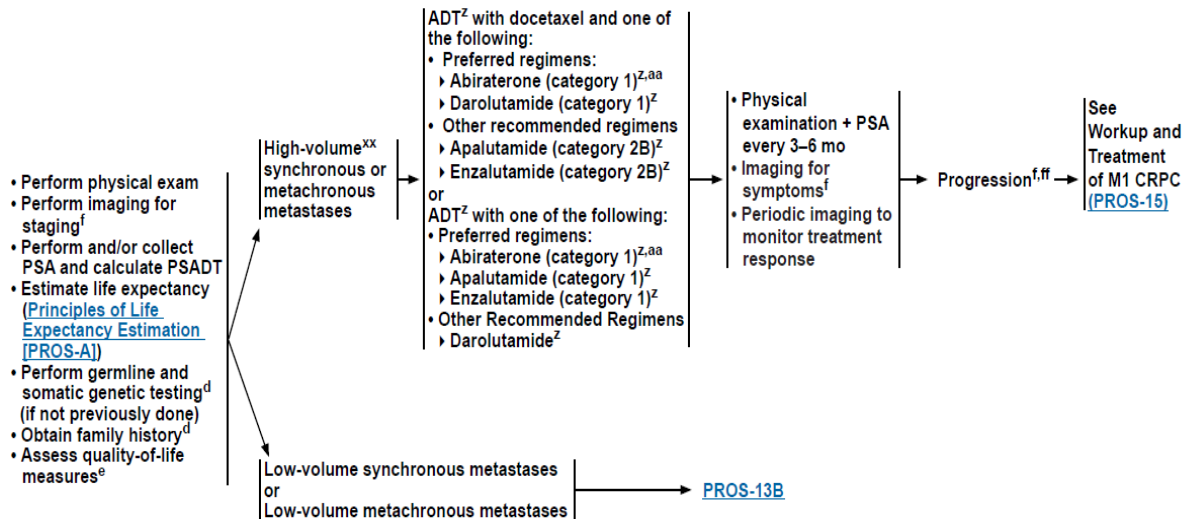
Na Slovensku v súčasnosti neexistuje národný štandardný diagnostický a terapeutický postup (ŠDTP) pre karcinóm prostaty. Skríningový program zameraný na skorú diagnostiku ochorenia zahŕňajúci palpačné vyšetrenie prostaty a stanovenie hladiny PSA hradia všetky zdravotné poisťovne mužom starším ako 50 rokov a mužom starším ako 40 rokov v prípade výskytu ochorenia u prvostupňových príbuzných v rámci preventívnych urologických prehliadok raz za 3 roky. V prípade podozrenia na rakovinu je následne realizovaná biopsia prostaty. Štandardné postupy pri diagnostike a liečbe mHSPC podľa odporúčaní americkej NCCN z roku 2025 zobrazuje Obrázok 2. Ďalšie postupy

špecifické pre pacientov s nízkym objemom ochorenia (hodnotená indikácia) zobrazuje Obrázok 3 a ich následnú liečbu zobrazuje Obrázok 4. Štandardné postupy pri metastatickej mHSPC podľa odporúčaní ESMO z roku 2026 zobrazuje Obrázok 5 a Obrázok 6.

Obrázok 2: Manažment pacientov s mHSPC podľa odporúčaní NCCN v2.2025

WORKUP AND TREATMENT OF M1 CSPC<sup>c,rr,ss,tt,uu,vv</sup>

WORKUP FOR METASTASES<sup>ww</sup>



Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

[Workup and Treatment of M1 CSPC Footnotes \(PROS-13C\)](#)

Version 2.2025, 04/16/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

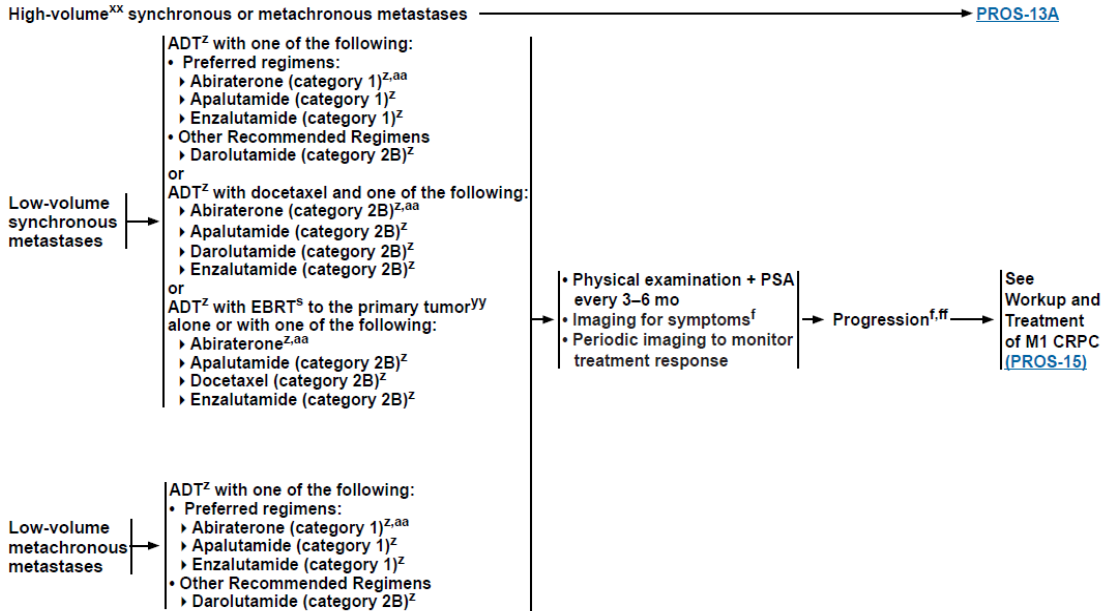
PROS-13A

Vysoký objem ochorenia (high volume) je definovaný na základe kritérií zo štúdie CHARTED t. j. prítomnosť viscerálnych metastáz alebo ≥ 4 kostných metastáz, z ktorých ≥ 1 sa nachádza mimo stavcov a panvy.

Zdroj: [2]

Obrázok 3: Manažment pacientov s mHSPC a nízkym objemom ochorenia podľa odporúčaní NCCN v2.2025

**WORKUP AND TREATMENT OF M1 CSPC<sup>c,rr,ss,tt,uu,vv</sup>**  
**WORKUP FOR METASTASES<sup>ww</sup>**



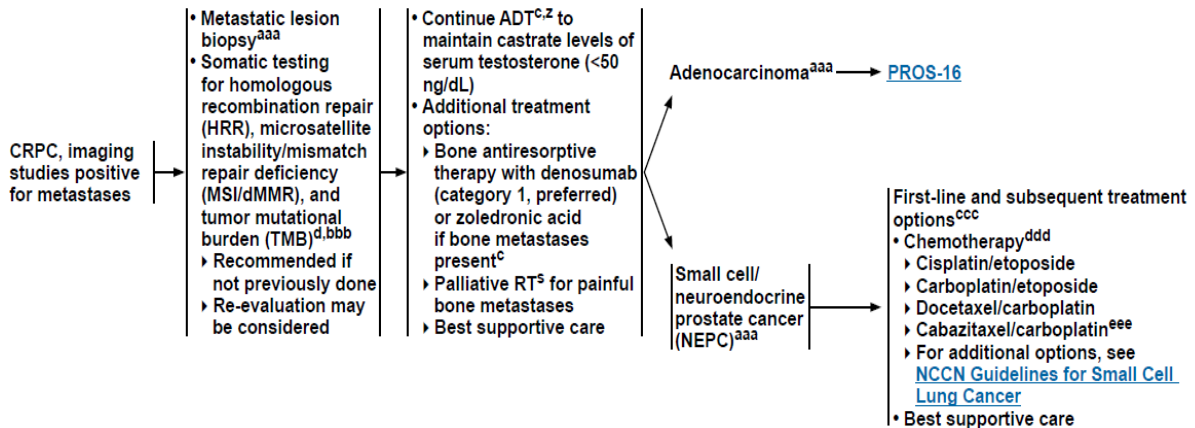
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. [Workup and Treatment of M1 CSPC Footnotes \(PROS-13C\)](#) **PROS-13B**

Abiraterón je v EÚ indikovaný iba pre vysokorizikových pacientov s novo diagnostikovaným mHSPC.

Zdroj: [2]

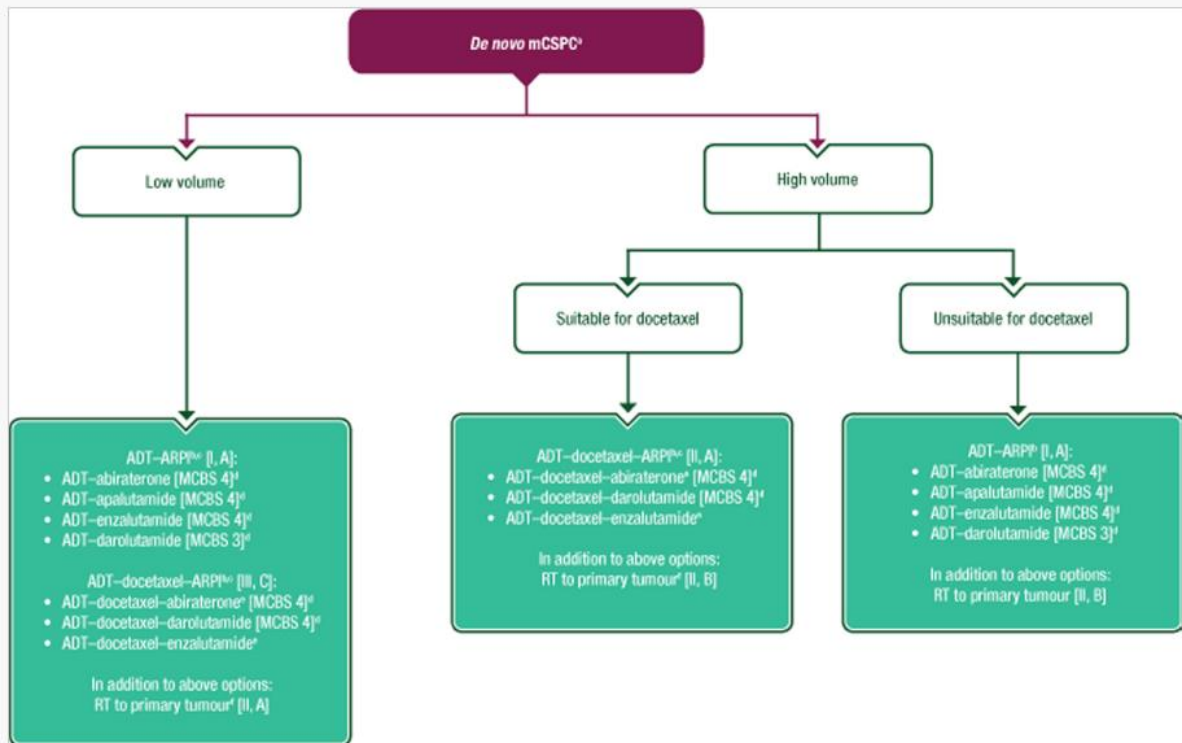
Obrázok 4: Následná liečba pacientov s mHSPC a nízkym objemom ochorenia podľa odporúčaní NCCN v2.2025

**WORKUP AND TREATMENT OF M1 CRPC<sup>ww,zz</sup>**



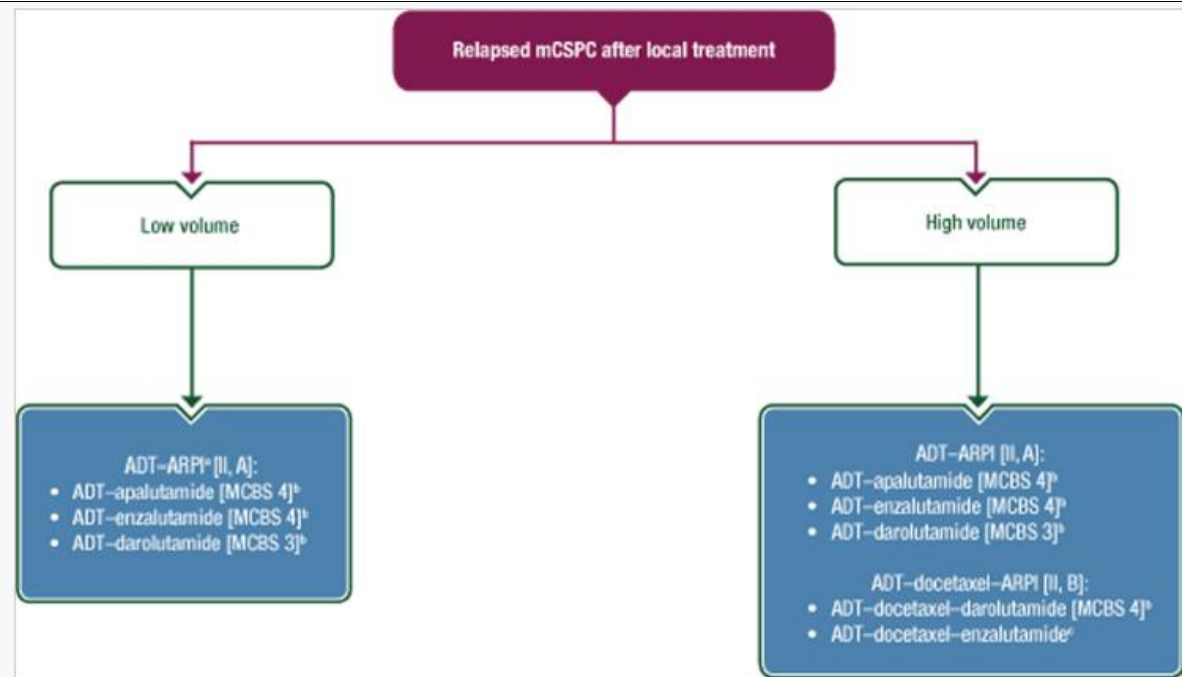
Zdroj: [2]

Obrázok 5: Manažment pacientov s de novo mHSPC podľa odporúčaní ESMO 2026



Zdroj: [7]

Obrázok 6: Manažment pacientov s mHSPC po relapse ochorenia podľa odporúčaní ESMO 2026



Zdroj: [7]

### 3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Na Slovensku nie sú dostupné národné odporúčania liečby pacientov s mHSPC. Štandardná liečebná prax sa preto riadi medzinárodnými odporúčaniami (ESMO, NCCN, Modrá kniha). V predmetnej indikácii sú podľa aktuálneho zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) v súčasnosti schválené a hrazené zo zdravotného poistenia tri liečivá zo skupiny inhibítorov dráhy androgénneho receptora (ARPI, z angl. Androgen receptor pathway inhibitors) - apalutamid (APA), enzalutamid (ENZA) a abiraterón (ABI), ktoré sa v zmysle registrovanej indikácie podávajú v 1. línii liečby v dvojkombinácii s ADT; v prípade progresie ochorenia sa pridáva chemoterapia. ABI je podľa DR indikovaný iba pre vysokorizikových pacientov s novo diagnostikovanou mHSPC [2]. Odborník A uviedol ako intervencie používané v klinickej praxi na Slovensku ARPI + ADT a chemoterapiu s docetaxelom ako následnú líniu liečby pri progresii ochorenia. Odborník B uviedol ako intervencie používané v klinickej praxi na Slovensku režimy APA + ADT a ENZA + ADT s následnou liečbou docetaxelom, ENZA, Rádiom-223 a ABI. Odborníčka C uviedla ako intervencie používané v klinickej praxi na Slovensku režimy APA + ADT a ENZA + ADT s následnou liečbou chemoterapiou (docetaxel, cabazitaxel), ENZA, rádiofarmaceutikami (Ra-223, Lutécium) a suportívnu liečbu v závislosti na stave a preferenciách pacienta.

### 3.3. Opis intervencie (B0001)

Darolutamid (DAR) je nesteroidný inhibítor androgénneho receptora (AR) s flexibilnou, polárne substituovanou pyrazolovou štruktúrou. Viaže sa na AR s vysokou afinitou a selektivitou, čím kompetitívne inhibuje väzbu androgénu, nukleárnu translokáciu AR a ním sprostredkovanú transkripciu. Hlavný cirkulujúci metabolit, ketodarolutamid, vykazoval *in vitro* podobnú farmakologickú aktivitu ako DAR. Liečba DAR má znižovať proliferáciu nádorových buniek prostaty, a viesť k silnej protinádorovej aktivite [2].

Odporúčaná dávka je 600 mg DAR (dve tablety po 300 mg) užívaná dvakrát denne, čo zodpovedá celkovej dennej dávke 1 200 mg. Počas liečby pacientov, ktorí nie sú chirurgicky kastrovaní, sa má pokračovať v ADT. Podľa požadovaného indikačného obmedzenia má byť liečba hrazená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia [2].

Ak sa u pacienta vyskytne toxicita  $\geq 3$ . stupňa, alebo netolerovateľná nežiaduca reakcia, má sa užívanie lieku prerušiť alebo znížiť na 300 mg dvakrát denne, kým sa príznaky nezlepšia. Liečba môže potom pokračovať v dávke 600 mg dvakrát denne [2].

### 3.4. Registrácia technológie (A0020)

Nubeqa je indikovaná na liečbu dospelých mužov s metastatickým, hormonálne citlivým karcinómom prostaty (mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer) v kombinácii s androgénnou depriváčnou liečbou. Liek nemá status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan status), ani nie je považovaný za inovatívnu liečbu (ATMP z angl. advanced therapy medicinal product) [8].

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

V požadovanej indikácii DR doteraz nežiadal o kategorizáciu. Na Slovensku je DAR kategorizovaný nasledovne:

- na liečbu nemetastatického karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu (nmCRPC, z angl. non-metastatic castration resistant prostate cancer) v kombinácii s ADT u dospelých mužov, u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia, s časom zdvojnásobenia koncentrácie PSA v sére (PSADT, z angl. PSA doubling time)  $\leq 10$  mesiacov. Liečba je hrazená do času, kedy dôjde k rádiografickej progresii ochorenia alebo do rozvoja neprijateľnej toxicity. K tejto indikácii predmetného liečiva sa vzťahuje NIHO hodnotenie č. 06/2022 [4, 9].
- na liečbu mHSPC v kombinácii s ADT a docetaxelom u dospelých mužov. Liečba je hrazená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia. K tejto indikácii predmetného liečiva sa vzťahuje NIHO hodnotenie č. 44/2023 [3, 9].

Hradená liečba v oboch indikáciách podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: ONK, URK [9].

NIHO nedisponuje informáciami, že by bola liečba štandardne hrazená nad rámec kategorizácie.

DR má s MZ SR (Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky) uzatvorenú zmluvu o podmienkach úhrady lieku (MEA, z angl. Managed Entry Agreement, dohoda o riadenom vstupe). Úhrada lieku Nubeqa je na základe MEA zmluvy v indikácii:

- nmCRPC + ADT s vysokým rizikom metastatického ochorenia a PSADT  $\leq 10$  mesiacov vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekárni 3 049,65 €/balenie,
- mHSPC + ADT + docetaxel vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekárni 3 049,65 €/balenie.

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

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje neverejnú úhradu za balenie lieku Nubeqa 300 mg filmom obalené tablety, tbl film 112x300 mg (ŠÚKL kód 4306D) v požadovanej indikácii vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % z maximálnej úhrady zdravotnej poisťovne uvedenej v ZKL platnom v 05/2026 [10] vo výške 3 049,65 €/bal.

Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu metastatického, hormonálne citlivého karcinómu prostaty (mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer) v kombinácii s androgénnou depriváčnou terapiou u dospelých mužov s nízkym objemom ochorenia, ktorí nie sú indikovaní na chemoterapiu. Liečba je hrazená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: ONK, URK.

Navrhovaný spôsob úhrady: „I“ vzhľadom na možnosť podávania lieku samotným pacientom [2].

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

Navrhované znenie indikačného obmedzenia (IO) je v súlade s indikáciou v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC, z angl. summary of product characteristics), avšak neuvádza ukončenie úhrady liečby v prípade neprijateľnej toxicity.

### 3.7. Relevantné komparátory (B0001)

Pri výbere vhodných komparátorov pre predkladané hodnotenie lieku Nubeqa vychádzal výrobca z kvalitatívneho prieskumu na zistenie aktuálne používaných liečob v predmetnej indikácii v klinickej praxi na Slovensku. V súlade s týmto prieskumom za komparátory zvolil **enzalutamid + ADT** a **apalutamid + ADT** ako liečebné režimy so zastúpením v klinickej praxi > 10 % [2].

Stanovisko k adekvátnosti výberu relevantných komparátorov

Za relevantné komparátory považujeme liečebné režimy ARPI schválené na použitie v požadovanej indikácii v dvojkombinácii s ADT; t. j. :

- **apalutamid + ADT,**
- **enzalutamid + ADT.**

#### ADT [3, 10]

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

- **Degarelix** – štartovacia dávka pozostáva z dvoch injekcií bezprostredne po sebe, každá s obsahom 120 mg degarelixu. Následne sa prejde na udržiavaciu dávku 80 mg degarelixu, ktorá je podávaná injekčne

v mesačných intervaloch. Degarelix sa podáva subkutánne ako podkožná injekcia v oblasti brucha. Liečba degarelixom je v súčasnosti na Slovensku kategorizovaná a môže sa indikovať u:

- dospelých mužov s pokročilým karcinómom prostaty (lokálne pokročilým, metastatickým alebo recidivujúcim po kuratívnej liečbe),
  - pacientov s lokalizovaným, nízкодiferencovaným karcinómom prostaty v kombinácii s rádioterapiou; maximálna dĺžka hradenej liečby je tri roky.
- **Leuprorelín** – je dostupný vo forme implantátu aj vo forme injekčného roztoku. Odporúčaná dávka závisí od formy podania. Implantát sa vpichne subkutánne do prednej brušnej steny v 1 dávke (1 implantát 5 mg leuprorelínu) raz za 3 mesiace. Injekcia je dostupná v rôznych dávkach, odporúčaná dávka závisí od frekvencie podania. Podáva sa ako jednorazová podkožná injekcia s podávaním raz za 6 mesiacov (45 mg), raz za tri mesiace (22,5 mg) alebo raz za mesiac (7,5 mg). Liečba je dlhodobá a nemá sa ukončiť ak dôjde k remisii alebo zlepšeniu. Liek majú pripravovať a podávať len zdravotnícki pracovníci, ktorí sú oboznámení s postupmi aplikácie pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka odborne kvalifikovaného na sledovanie odpovede na liečbu. Liečba leuprorelínom je v súčasnosti na Slovensku kategorizovaná a môže sa indikovať u:
    - dospelých mužov s pokročilým karcinómom prostaty (lokálne pokročilým, metastatickým alebo recidivujúcim po kuratívnej liečbe),
    - pacientov s lokalizovaným, nízкодiferencovaným karcinómom prostaty v kombinácii s rádioterapiou; maximálna dĺžka hradenej liečby je tri roky.
  - **Goserelín** – podáva sa subkutánne ako jedna podkožná injekcia v dávke 3,6 mg goserelínu do prednej brušnej steny každých 28 dní. Liečba goserelínom je v súčasnosti na Slovensku kategorizovaná, bez indikačných obmedzení.
  - **Triptorelín** – počas prvých siedmich dní liečby sa denne aplikuje subkutánne 0,5 mg triptorelínu. Od ôsmeho dňa sa denná dávka zníži na 0,1 mg jedenkrát denne. Liečba triptorelínom je v súčasnosti na Slovensku kategorizovaná a hradená v indikácii karcinóm prostaty.

### Režim apalutamid + ADT [2]

Režim APA + ADT je indikovaný na liečbu dospelých mužov s mHSPC. Liečba APA je v súčasnosti na Slovensku kategorizovaná. Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu mHSPC v kombinácii s ADT u dospelých mužov. Liečba je hradená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Liečba APA sa má začať a vykonávať pod dohľadom špecializovaného lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny prostaty. APA je podávaný v dávke 240 mg (štyri 60 mg tablety) ako jednorazová perorálna denná dávka. U pacientov, ktorí nepodstúpili chirurgickú kastráciu, má počas liečby pokračovať lieková kastrácia analógom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRHa). Ak dôjde k vynechaniu dávky, táto dávka sa má podať čo najskôr v ten istý deň s návratom k normálnemu rozvrhu užívania nasledujúci deň. Nemajú sa užívať tablety navyše, aby sa nahradila vynechaná dávka. Ak sa u pacienta vyvinie toxicita  $\geq 3$ . stupňa alebo netolerovateľná nežiaduca reakcia, dávkovanie sa má pozastaviť a liečba sa nemá opätovne začať, kým príznaky toxicity nedosiahnu  $\leq 1$ . stupeň alebo východiskový stupeň, potom sa má pokračovať v rovnakej alebo zníženej dávke (180 mg alebo 120 mg), ak je to opodstatnené.

### Režim enzalutamid + ADT [2]

Režim ENZA + ADT je indikovaný na liečbu dospelých mužov s mHSPC. Liečba ENZA je v súčasnosti na Slovensku kategorizovaná. Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu dospelých mužov s mHSPC v kombinácii s ADT. Liečba je hradená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Liečbu ENZA majú začať a dohľad nad ňou vykonávať špecializovaní lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou rakoviny prostaty. Odporúčaná dávka je 160 mg ENZA (štyri 40 mg mäkké kapsuly) podaná perorálne jedenkrát denne. Počas liečby pacientov s mHSPC, ktorí nie sú chirurgicky kastrovaní, sa má pokračovať v liekovej kastrácii analógom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH). U pacientov, ktorí dostávajú ENZA s analógom LHRH alebo bez neho, je možné liečbu prerušiť, ak majú po 36 týždňoch liečby nedetegovateľnú hodnotu PSA ( $< 0,2$  ng/ml). Liečba sa má znova začať, keď sa hodnota PSA zvýši na  $\geq 2,0$  ng/ml u pacientov, ktorí v minulosti podstúpili radikálnu prostatektómiu, alebo na  $\geq 5,0$  ng/ml u pacientov,

ktorí v minulosti podstúpili primárnu radiačnú terapiu. Ak je hodnota PSA zistiteľná ( $\geq 0,2$  ng/ml) po 36 týždňoch liečby, liečba má pokračovať. Ak pacient neužije liek v obvyklom čase, predpísanú dávku má užiť podľa možnosti čo najskôr. Ak pacient vynechá dávku počas celého dňa, v liečbe má pokračovať nasledujúci deň užitím obvyklej dennej dávky. Ak sa u pacienta vyskytne toxicita  $\geq 3$ . stupňa alebo netolerovateľná nežiaduca reakcia, má užívanie lieku prerušiť na týždeň alebo dovtedy, kým nedôjde k zlepšeniu príznakov na  $\leq 2$ . stupeň, potom sa má v liečbe pokračovať užívaním rovnakej alebo ak je to potrebné, redukovanej dávky (120 mg alebo 80 mg).

### 3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

#### Režim abiraterón + prednizón/prednizolón + ADT [2, 10, 11]

Režim ABI + ADT je indikovaný na liečbu dospelých mužov s mHSPC. Liečba ABI je v súčasnosti na Slovensku kategorizovaná. Odporúčaná dávka je 1 000 mg (štyri 250 mg tablety; resp. dve 500 mg tablety) podaná perorálne jedenkrát denne v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom 5 mg perorálne dvakrát denne. Lieková kastrácia analógom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH) má počas liečby pokračovať u pacientov, ktorí nie sú chirurgicky kastrovaní. Tablety sa musia užívať v jednej dávke jedenkrát denne nalačno. Tablety sa musia užívať minimálne dve hodiny po jedle a jedlo sa nesmie jesť minimálne jednu hodinu po užití. U pacientov, u ktorých sa rozvinie počas liečby hepatotoxicita, môže byť potrebné pozastaviť liečbu alebo upraviť dávkovanie.

Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii spolu s prednizónom alebo prednizolónom:

- na liečbu metastázujúceho karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu u dospelých mužov, ktorí sú asymptomatickí alebo mierne symptomatickí po zlyhaní androgénnej depriváčnej liečby a u ktorých doposiaľ nie je klinicky indikovaná chemoterapia. Liečba je hradená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia.
- na liečbu novodiagnostikovaného vysoko rizikového metastázujúceho, hormonálne citlivého karcinómu prostaty (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer) u dospelých mužov v kombinácii s androgénovou depriváčnou liečbou, kde vysoko rizikový pacient spĺňa aspoň dva z troch nasledujúcich príznakov vysokého rizika: Gleason skóre  $\geq 8$ ; počet kostných lézií  $\geq 3$ ; prítomnosť viscerálnych metastáz. Liečba je hradená do času, kedy dôjde ku klinickej progresii ochorenia.

Zastúpenie liečebného režimu ABI + ADT je v populácii pacientov s mHSPC s nízkym objemom ochorenia, ktorí nie sú vhodní na chemoterapiu v 1. línii liečby na Slovensku nízke a z dostupných dát ho NIHO nedokáže hodnoverne kvantifikovať. Odporúčania ESMO uvádzajú jeho použitie u pacientov s vysoko rizikovým *de novo* mHSPC. Odporúčania NCCN uvádzajú použitie tohto režimu ako možnosť voľby pri pacientoch s mHSPC s nízkym objemom ochorenia s najvyššou úrovňou odporúčania spolu s APA + ADT a ENZA + ADT (pozri kapitolu 3.2.1). Existuje čiastočný prekryv definícií týchto podskupín ochorenia v odborných odporúčaniach a IO definovaných v platnom ZKL. Odborník A tento režim označil za vhodný komparátor, zatiaľ čo Odborník B a Odborníčka C ho za vhodný komparátor nepovažovali. DR po výzve NIHO na opravu zo dňa 19. 12. 2025 [12] doplnil rozšírený kvalitatívny prieskum, v ktorom uvádza zastúpenie tohto režimu v prvej línii liečby v predmetnej indikácii na úrovni ██%. Vzhľadom na nízke zastúpenie v klinickej praxi a absenciu robustných kvantitatívnych údajov nepovažujeme režim ABI + ADT za relevantný komparátor.

#### ADT v monoterapii

Zastúpenie liečebného režimu ADT v populácii pacientov s mHSPC je na Slovensku nízke a Odborník A, Odborník B, Odborníčka C ani DR ho neoznačili za vhodný komparátor.

#### Liečebné režimy s docetaxelom

Vzhľadom na požadovanú indikáciu (pre pacientov nevhodných na chemoterapiu) nepredstavujú liečebné režimy s docetaxelom vhodný komparátor. Odborník A, Odborník B, Odborníčka C ani DR ich neoznačili za vhodný komparátor.

## **Rádioterapia**

Použitie rádioterapie pri mHSPC nie je jasne definované a predstavuje skôr doplnkovú možnosť liečby v špecifických prípadoch. Odborník A, Odborník B, Odborníčka C ani DR ju neoznačili za vhodný komparátor.

## 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?

### 4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT04736199	ARANOTE	DAR + ADT	PLA+ADT	446:223	aktívna, nábor ukončený

DAR - darolutamid, ADT - androgénna deprivačná terapia, PLA - placebo

Zdroj: [13]

Tabuľka 3: Prehľad použitých nepriamych porovnaní a metaanalýz

Názov publikácie	Intervencia a komparátory	Čas publikácie	Zdroj financovania	Ref.
Indirect treatment comparisons of Darolutamide doublet in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer Report V2.1	I: DAR + ADT K: DAR+DOC+ADT ABI+DOC+ADT ABI+ADT APA+ADT ENZ+ADT DOC+ADT ADT SNA+ADT	APR 2025	Bayer Consumer Care AG	(Clifton Insights, Inc., 2025)

DAR - darolutamid; ADT: androgénna deprivačná terapia; DOC: docetaxel; ENZ: enzalutamid; ABI: abiraterón + prednizón; APA: apalutamid; SNA: štandardné nesteroidné androgény (bicalutamid, nilutamid, flutamid).

Zdroj: [14]

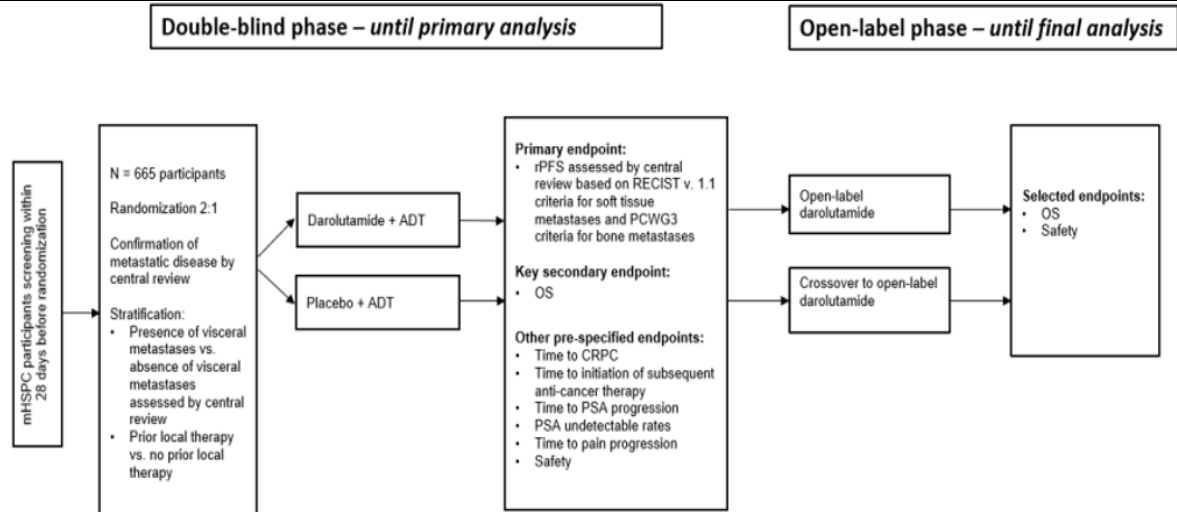
#### 4.1.1 Základná charakteristika

##### Štúdia ARANOTE [2, 13]

Štúdia ARANOTE je randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo (PLA) kontrolovaná štúdia fázy III. Štúdia sledovala účinnosť a bezpečnosť liečby dvojkombináciou DAR + ADT u dospelých pacientov s mHSPC v porovnaní s liečbou PLA + ADT. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 na liečbu 600 mg DAR (2 tablety po 300 mg) dvakrát denne s jedlom (celková denná dávka 1 200 mg) alebo zodpovedajúcimi tabletami PLA dvakrát denne s jedlom. Všetci pacienti dostávali ADT podľa výberu skúšajúceho (t. j. chirurgická kastrácia (obojsmerná orchiektómia) alebo medikamentózna kastrácia (LHRH agonista/ LHRH antagonist) ako štandardnú liečbu na kontinuálnej báze, ktorá sa začala menej ako 12 týždňov pred randomizáciou. Dizajn štúdie zobrazuje Obrázok 7. Štúdia prebiehala v dvoch fázach – dvojito zaslepenej fáze (do primárnej analýzy), ktorá trvala 36 mesiacov a otvorenej fáze (do finálnej analýzy) v trvaní 7 mesiacov – v rámci štyroch po sebe nasledujúcich období: skríning, liečba, aktívne sledovanie

a dlhodobé sledovanie. Počas obdobia liečby a aktívneho sledovania boli pacienti vyšetrovaní každých 12 týždňov. Po získaní výsledkov primárnej analýzy z dvojito zaslepenej fázy bola štúdia odslepená a pacientom, ktorí boli liečení v rámci štúdie bola podľa uváženia skúšajúceho ponúknutá možnosť pokračovať v otvorenej fáze štúdie buď pokračovaním liečby DAR + ADT, alebo prechodom z PLA + ADT na liečbu DAR + ADT až do finálnej analýzy. Sponzorom štúdie bola spoločnosť Bayer.

Obrázok 7: Dizajn štúdie ARANOTE



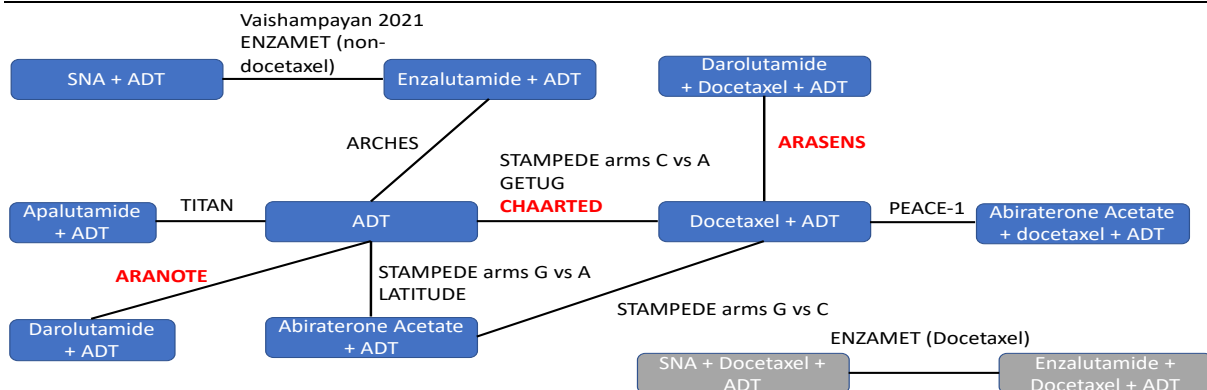
ADT: Androgénna depriváčna terapia; CRPC: kastrálne rezistentný karcinóm prostaty; mHSPC: metastatický hormonálne citlivý karcinóm prostaty; OS: celkové prežítie; PCWG3: pracovná skupina pre karcinóm prostaty 3; PSA: prostatický špecifický antigén; RECIST: kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch; rPFS: rádiologicky potvrdené prežítie bez progresie

Zdroj: [2]

### Nepriame porovnanie režimu DAR + ADT a iných liečob pri mHSPC [14]

Predložená sieťová metaanalýza (NMA, z angl. network meta-analysis) vypracovaná spoločnosťou Clifton Insights bola vykonaná pomocou bayesovského modelu vo forme generalizovaného lineárneho modelu. V NMA bolo k 13. 12. 2025 identifikovaných 13 randomizovaných kontrolovaných štúdií zahŕňajúcich 11 820 pacientov. Okrem spoločných parametrov ako diagnóza mHSPC a podobnej demografie sa jednotlivé štúdie líšili vo viacerých parametroch ako Gleasonovo skóre alebo prítomnosť metastatického ochorenia. Finálna dôkazová sieť pre OS a PFS pozostávala z 9 vzájomne prepojených štúdií, ktoré zobrazuje Obrázok 8.

Obrázok 8: Dôkazová sieť pre DAR + ADT pri mHSPC použitá v základnom scenári predložená DR



Crossover adjustment was applied to ARCHES (RPSFTM), TITAN (IPCW), and LATITUDE (IPCW). IPD was available from trials highlighted in red (ARANOTE, ARASENS and CHARTED)

Zdroj: [14]

V tejto NMA bola analýza OS a PFS pre pacientov s nízkym objemom ochorenia vykonaná s použitím finálnych OS dát zo štúdie ARANOTE, pričom výsledky boli vyjadrené ako pomery rizík (HR, z angl. hazard ratio) pre intervenciu v porovnaní s komparátormi.

#### 4.1.2 Hodnotené ukazovatele

##### Mortalita

**OS** (celkové prežívanie, z angl. overall survival) je definované ako čas od zaradenia pacienta do štúdie po smrť z akejkoľvek príčiny. OS bolo v štúdií ARANOTE sledované v rámci sekundárnych ukazovateľov [15].

##### Morbidity

**rPFS** (rádiografické prežívanie bez progresie, z angl. radiographic progression-free survival) je čas od zaradenia pacienta do štúdie do dátumu prvého zdokumentovania rádiologickej progresie ochorenia alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny – podľa toho, čo nastane skôr. Progresia ochorenia (PD, z angl. progressed disease) je definovaná pomocou rádiologických kritérií RECIST 1.1 (z angl. Response evaluation criteria in solid tumors) pri metastázach vnútorných orgánov a kritérií PCWG3 (z angl. Prostate Cancer Working Group 3) pri kostných metastázach [15, 16].

##### Kvalita života

**BPI-SF** (z angl. Brief Pain Inventory-Short Form) pozostáva z 12 položiek, ktoré hodnotia dva faktory: závažnosť bolesti a jej vplyv na každodenný život. Faktor závažnosti zisťuje aktuálne príznaky, priemerné príznaky a rozsah intenzity bolesti, ktorú pacient zažíva. Faktor vplyvu sa pýta respondentov, ako bolesť narúša ich celkovú aktivitu, náladu, mobilitu, prácu, vzťahy, spánok a radosť zo života. Tento dotazník bol použitý na hodnotenie progresie bolesti definovanej ako čas od dátumu randomizácie do progresie bolesti (definovanej ako nárast o  $\geq 2$  body oproti východiskovej hodnote v otázke 3 dotazníka BPI-SF, ktorá sa týka najhoršej bolesti za posledných 24 hodín, pričom sa berie do úvahy 7-dňový priemer výsledkov po randomizácii) [15, 17].

**FACT-P** (z angl. Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate) je validovaný dotazník používaný na hodnotenie kvality života súvisiacej so zdravím (HRQoL) u mužov s karcinómom prostaty. FACT-P pozostáva z časti FACT-G (z angl. general), čo je 27-položkový sebahodnotiaci dotazník merajúci všeobecnú kvalitu života u onkologických pacientov, a z 12-položkovej podškály pre karcinóm prostaty (PCS, z angl. prostate cancer scale). PCS je špecificky navrhnutá na meranie kvality života súvisiacej priamo s karcinómom prostaty [15, 18].

### 4.1.3 Populácia

#### Opis populácie, inklúzne a exklúzne kritériá [13, 14]

Populáciu v štúdií ARANOTE zobrazuje Tabuľka 4, populácie v štúdiách použitých v NMA predloženej DR zobrazuje Tabuľka 5. Všetky štúdie v NMA prebiehali na dospelé populácii s histologicky potvrdeným metastatickým adenokarcinómom prostaty. Štúdia PEACE-1 zahŕňala aj 9 % pacientov majúci iba nodálne metastázy (N1), za podmienky ich veľkosti  $\geq 2$  cm; resp.  $\geq 1$  cm ak bola zároveň prítomná aspoň 1 metastatická uzlina s veľkosťou  $\geq 2$  cm v panvovej oblasti. Štúdia ARANOTE zahŕňala len pacientov so vzdialenými metastázami a N1 pacienti boli vylúčení zo štúdie. Hormonálne senzitivní pacienti boli definovaní ako pacienti, ktorí neboli liečení ADT, alebo dostávali ADT krátkodobu a jej podávanie bolo ukončené pred randomizáciou pacientov. RCT ARANOTE, ARCHES STAMPEDE G vs C, a STAMPEDE G vs A povoľovali užívanie ADT maximálne 3 mesiace pred randomizáciou, RCT TITAN 6 mesiacov pred randomizáciou, štúdia Vaishampayan 24 mesiacov pred randomizáciou. RCT CHAARTED povoľovala ADT ak bola dĺžka liečby maximálne 24 mesiacov a pri progresii ochorenia po viac ako 12 mesiacoch od ukončenia liečby. Štúdia Vaishampayan 2021 zahŕňala černochoch s mHSPC nevhodných na alebo odmietajúcich chemoterapiu. Štúdie regrutovali pacientov z viacerých krajín, okrem Vaishampayan (iba USA), CHAARTED (iba USA), STAMPEDE (Švajčiarsko a Spojené kráľovstvo) a GETUG-AFU 15 (Francúzsko a Belgicko).

Tabuľka 4: Charakteristika pacientov v štúdií ARANOTE

Charakteristika	Darolutamid + ADT (n = 446)	Placebo + ADT (n = 223)
<b>Medián veku (rozsah), roky</b>	70 (43–93)	70 (45–91)
<b>Veková skupina, roky, počet (%)</b>		
< 65	118 (26,5 %)	65 (29,1 %)
65–74	193 (43,3 %)	96 (43,0 %)
75–84	117 (26,2 %)	52 (23,3 %)
$\geq 85$	18 (4,0 %)	10 (4,5 %)
<b>ECOG status, počet (%)</b>		
0	235 (52,7 %)	98 (43,9 %)
1	199 (44,6 %)	117 (52,5 %)
2	12 (2,7 %)	8 (3,6 %)
<b>Rasa, počet (%)</b>		
Biela	251 (56,3 %)	125 (56,1 %)
Ázijská	144 (32,3 %)	65 (29,1 %)
Čierna	41 (9,2 %)	24 (10,8 %)
Iná	10 (2,2 %)	9 (4,0 %)
<b>Región, počet (%)</b>		
Ázia	141 (31,6 %)	63 (28,3 %)
Latinská Amerika	119 (26,7 %)	72 (32,3 %)
Európa a ostatné	186 (41,7 %)	88 (39,5 %)
<b>Gleasonove skóre pri diagnóze, počet (%)</b>		
< 8	122 (27,4 %)	67 (30,0 %)
$\geq 8$	311 (69,7 %)	146 (65,5 %)
Chýbajúce údaje	13 (2,9 %)	10 (4,5 %)
<b>Štádium metastáz pri diagnóze<sup>a</sup>, počet (%)</b>		
De novo	317 (71,1 %)	168 (75,3 %)
Rekurentné	100 (22,4 %)	45 (20,2 %)
Neznáme	29 (6,5 %)	10 (4,5 %)
<b>Rozsah metastatického ochorenia pri skríningu, počet (%)</b>		
Neregionálne metastázy lymfatických uzlín	17 (3,8 %)	10 (4,5 %)
Kostné metastázy s/bez lymfatických uzlín	344 (77,1 %)	171 (76,7 %)
Viscerálne metastázy (s/bez lymf. uzlín/kostných)	85 (19,1 %)	42 (18,8 %)
<b>Objem ochorenia<sup>b</sup>, počet (%)</b>		
S vysokým objemom	315 (70,6 %)	157 (70,4 %)
S nízkym objemom	131 (29,4 %)	66 (29,6 %)
<b>Medián PSA (rozsah), ng/ml<sup>c</sup></b>	21,4 (0,02–15 915)	21,2 (0,02–8 533)
<b>Medián alkalickéj fosfatázy (rozsah), U/l</b>	132,7 (34–4 286)	147,0 (36–3 764)
<b>Stratifikačné faktory pri randomizácii</b>		

Viscerálne metastázy		
Prítomné	53 (11,9 %)	27 (12,1 %)
Neprítomné	393 (88,1 %)	196 (87,9 %)
Predchádzajúca lokálna liečba		
Áno	80 (17,9 %)	40 (17,9 %)
Nie	366 (82,1 %)	183 (82,1 %)

ECOG: z angl. Eastern Cooperative Oncology Group; PSA: prostatický špecifický antigén

a) Rekurentné ochorenie je definované ako štádium I až IVA, de novo ochorenie ako štádium IVB pri iniciálnej diagnóze.

b) Objem ochorenia definovaný podľa kritérií CHAARTED: prítomnosť viscerálnych metastáz a/alebo aspoň štyroch kostných metastáz s aspoň jednou mimo stavcov a panvy.

c) Hodnotené centrálne.

Zdroj: [13]

Tabuľka 5: Charakteristiky pacientov v štúdiách použitých v NMA predloženej DR

Study characteristics	Treatment indicator	ARANOTE	ARCHES	Vaishampayan 2021	ENZAMET (no docetaxel)	TITAN	STAMPEDE G vs A	LATITUDE	STAMPEDE C vs A	GETUG -AFU 15	CHAARTED	STAMPEDE G vs C	ARASENS	PEACE-1
Number of patients	Overall	669	1150	71	622	1052	1003	1199	1086	385	790	566	1305	710
	Treatment	446	574	36	310	525	501	597	362	192	397	377	651	355
	Control	223	576	35	312	527	502	602	724	193	393	189	654	3551
Age (yr), median	Treatment	70.0 (64.0, 76.0)	70 (rang e: 46-92)	66 (rang e: 54-86)	NR	69 (rang e: 45-94)	67 (IQR: 63-72)	68.0 (rang e: 38-89)	65 (IQR: 60-70)	63.0 (IQR: 57.0-68.2)	64 (rang e: 36-88)	66 (IQR: 61-70)	67 (rang e: 41-89)	66 (IQR: 60-70)
	Control	70.0 (63.0, 75.0)	70 (rang e: 42-92)	63 (rang e: 51-84)	NR	68 (rang e: 43-90)	67 (IQR: 62-72)	67.0 (rang e: 33-92)	65 (IQR: 60-71)	64.0 (IQR: 58.0-70.0)	63 (rang e: 39-91)	66 (IQR: 62-71)	67 (rang e: 42-86)	66 (IQR: 59-70)
White ethnicity, n (%)	Treatment	251 (56.3)	466 (81.2)	NR	NR	354 (67.4)	NR	NR	NR	NR	344 (86.6)	NR	345 (53.0)	NR
	Control	125 (56.1)	460 (79.9)	NR	NR	365 (69.3)	NR	NR	NR	NR	330 (84.0)	NR	333 (50.9)	NR
ECOG status 0, n (%)	Treatment	235 (52.7)	448 (78.0)	16 (44.0)	NR	328 (62.5)	376 (75.0)	NR	270 (75.0)	181 (99.0)	277 (69.8)	300 (80)	466 (71.6)	250 (70.0)

	Control	98 (43.9)	443 (76.9)	16 (45.0)	NR	348 (66.0)	371 (74.0)	NR	521 (72.0)	176 (96.0)	272 (69.2)	149 (79)	462 (70.6)	246 (69.0)
≥8 Gleason score (%)	Treatment	311 (69.7)	386 (67.2)	28 (77.0)	NR	351 (66.9)	366 (73.0)	584 (98.0)	253 (70.0)	103 (55.0)	241 (60.7)	276 (75)	505 (77.6)	270 (77.0)
	Control	146 (65.5)	373 (64.8)	28 (80.0)	NR	358 (67.9)	377 (75.0)	586 (97.0)	480 (66.0)	113 (59.0)	243 (61.8)	153 (81)	516 (78.9)	276 (80.0)
De-novo disease, n (%)	Treatment	317 (71.1)	402 (70.0)	NR	NR	411 (78.3)	501 (100.0)	597 (100.0)	362 (100.0)	128 (67.0)	250 (62.9)	227 (60)	558 (85.7)	355 (100.0)
	Control	168 (75.3)	365 (63.4)	NR	NR	441 (83.7)	502 (100.0)	602 (100.0)	724 (100.0)	144 (76.0)	247 (62.9)	115 (61)	566 (86.5)	355 (100.0)
High volume disease, n (%)	Treatment	315 (70.6)	354 (61.7)	0 (0.0)	151 (48.8)	325 (61.9)	271 (54.0)	487 (81.6)	148 (41.0)	92 (48.0)	263 (66.2)	NR	500 (76.3)	224 (63.0)
	Control	157 (70.4)	373 (64.8)	0 (0.0)	192 (61.5)	335 (63.6)	253 (51.0)	464 (77.7)	320 (44.0)	91 (47.0)	250 (63.6)	NR	504 (77.7)	232 (65.0)
Visceral metastases present, n (%)	Treatment	85 (19.1)	63 (11.1)	1 (3.0)	NR	56 (10.67)	NR	52 (8.7)	NR	29 (15.0)	57 (14.4)	NR	111 (17.1)	41 (12.0)
	Control	42 (18.8)	63 (11.1)	3 (8.0)	NR	72 (13.66)	NR	70 (11.6)	NR	23 (12.0)	66 (16.8)	NR	118 (18.0)	47 (13.0)

Zdroj: [13, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 ]

#### 4.1.4 Čas analýzy dát

Štúdia ARANOTE začala 25. januára 2021. Predložené výsledky pre OS pochádzajú z finálnej analýzy s dátumom ukončenia zberu údajov 10. januára 2025. Výsledky pre ostatné hodnotené ukazovatele pochádzajú z primárnej analýzy s dátumom ukončenia zberu údajov 7. júna 2024 [2].

## 4.2. Výsledky účinnosti

### 4.2.1 Mortalita (D0001)

#### Celkové prežívanie (OS) [2]

OS bolo v štúdiu ARANOTE sledované v rámci sekundárnych ukazovateľov; primárnym ukazovateľom bolo rPFS.

Tabuľka 6: Výsledky celkového prežívania v štúdiu ARANOTE (finálna analýza)

Sekundárny cieľový parameter	Darolutamid + ADT (n = 446)		Placebo + ADT (n = 223)		Pomer rizík (95 % CI)
	Medián, mesiace	Udalosti, počet (%)	Medián, mesiace	Udalosti, počet (%)	
OS	■	115 (25,8%)	■	70 (31,4%)	0,78 (0,58 až 1,05)

ADT: androgénna deprivácia; CI: konfidenčný interval; NR: nedosiahnuté; OS: celkové prežívanie

\* nezačiernené údaje pochádzajú z verejne dostupného hodnotenia CDA-AMC.

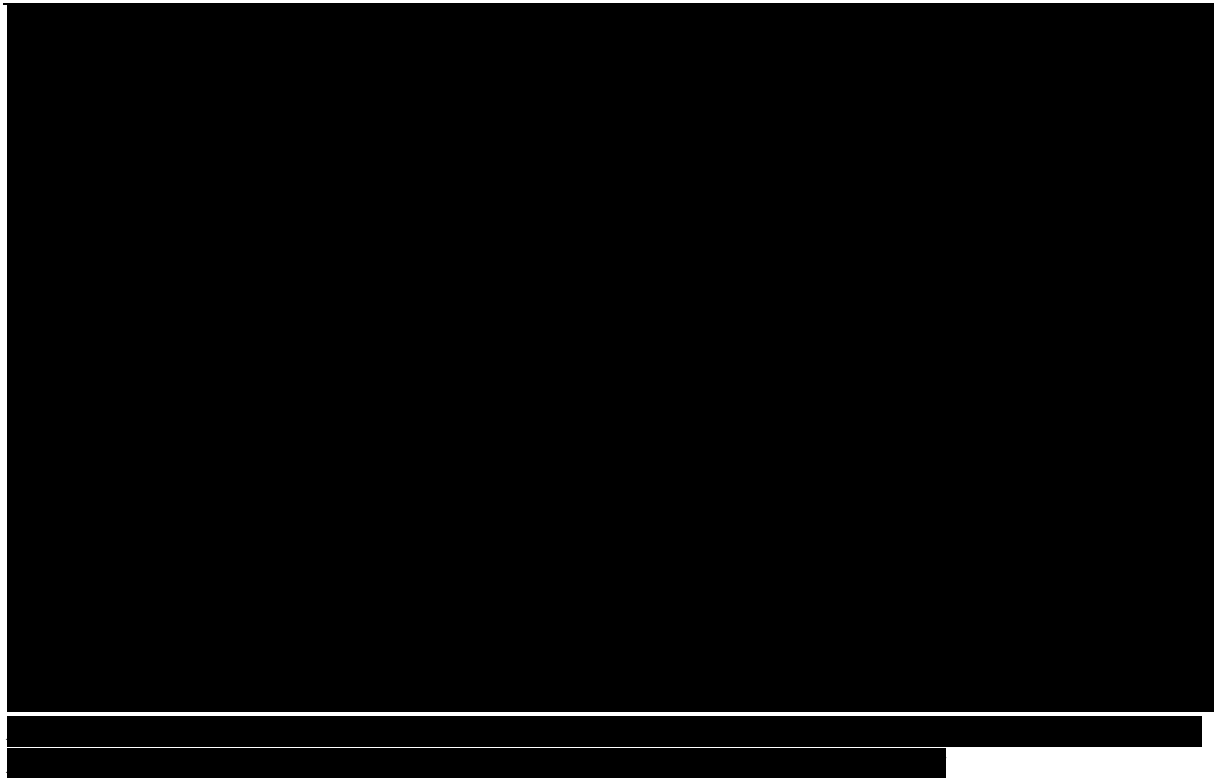
Zdroj: [2, 31, str.28]

Obrázok 9: Celkové prežívanie v štúdiu ARANOTE (finálna analýza)



Zdroj: [2]

Obrázok 10: Celkové prežívanie v sledovaných podskupinách v štúdiu ARANOTE (finálna analýza)



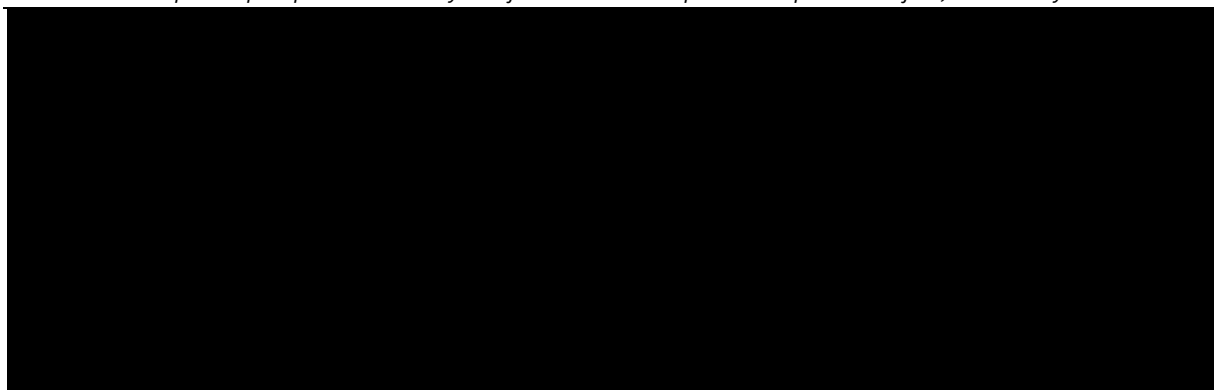
Zdroj: [2]

Tabuľka 7: HR pre OS v podskupine pacientov s nízkym objemom ochorenia podľa NMA predloženej DR, model fixných efektov

Treatment	HR (95 % CrI)*
■	■
■	■
■	■

Zdroj: [14]

Obrázok 11: OS v podskupine pacientov s nízkym objemom ochorenia podľa NMA predloženej DR, model fixných efektov

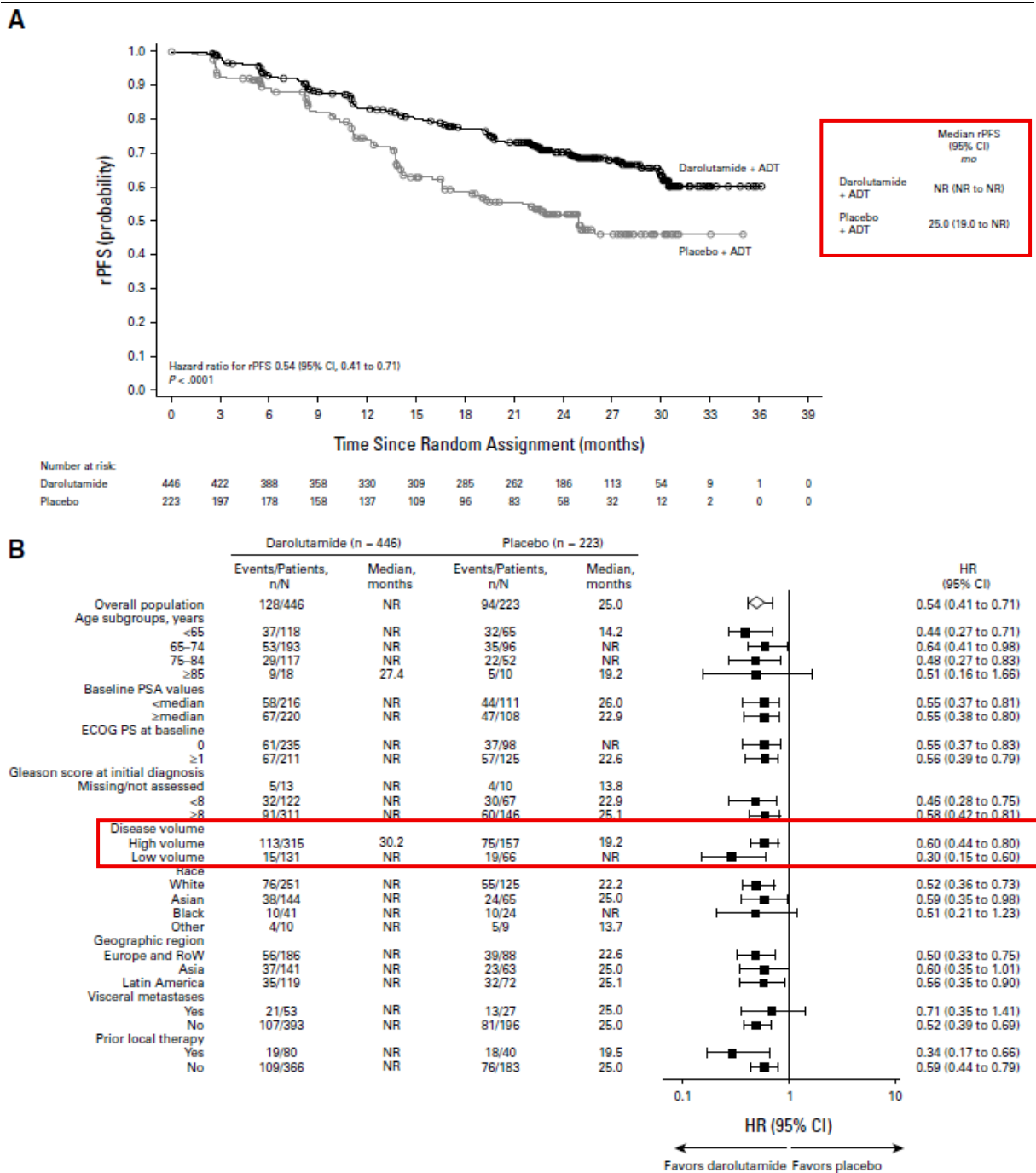


Zdroj: [14]

## 4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

### rPFS [2]

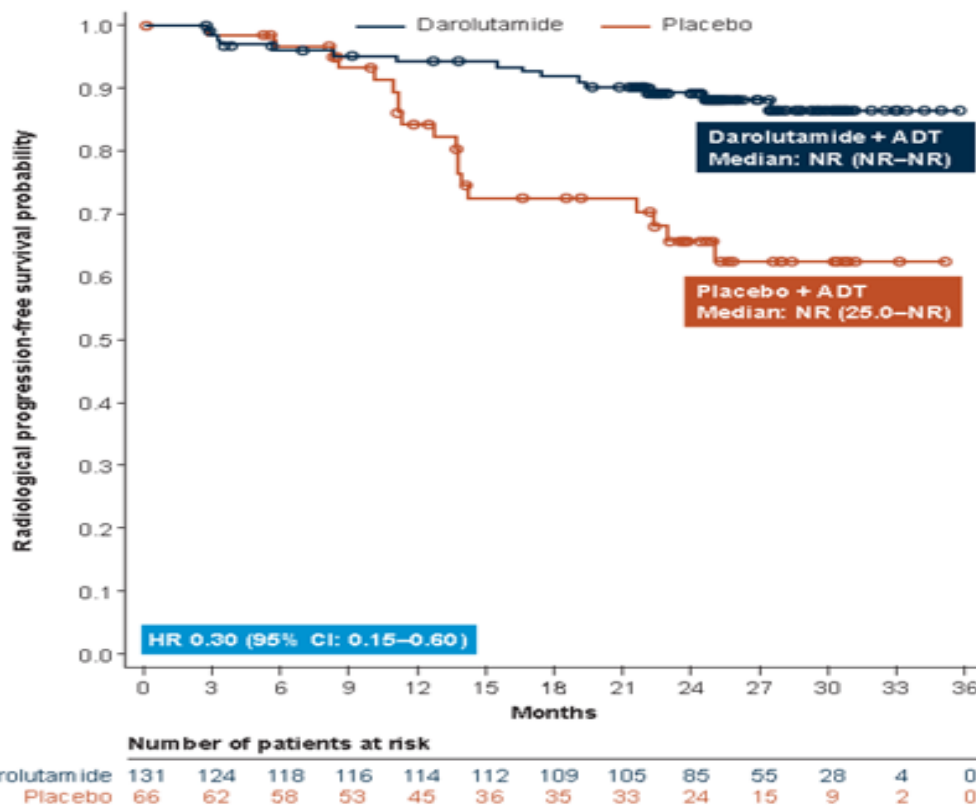
Obrázok 12: (A) rPFS – Rádiograficky potvrdené prežívanie bez progresie a (B) analýza podskupín pre rPFS v štúdií ARANOTE



ADT: androgénna depriváčna terapia; ECOG PS: výkonnosťný stav podľa Eastern Cooperative Oncology Group; HR: pomer rizík; NR: nedosiahnuté; PSA: prostatický špecifický antigén; RoW: zvyšok sveta; rPFS: rádiograficky potvrdené prežívanie bez progresie

Zdroj: [13]

Obrázok 13: rPFS u pacientov s nízkym objemom mHSPC v štúdií ARANOTE



ADT: androgénna depriváčna terapia; CI: interval spoľahlivosti; HR: pomer rizík; mHSPC: metastatický hormonálne citlivý karcinóm prostaty; NR: nedosiahnuté; rPFS: rádiograficky potvrdené prežívanie bez progresie

Zdroj: [2]

Tabuľka 8: HR pre PFS v podskupine pacientov s nízkym objemom ochorenia podľa NMA predloženej DR, model náhodných efektov

Treatment	HR (95 % CrI)*
■	■
■	■
■	■

Zdroj: [14]

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

Tabuľka 9: Výsledky zhodnotenia času do progresie bolesti v štúdií ARANOTE

Sekundárny cieľový parameter	Darolutamid + ADT (n = 446)		Placebo + ADT (n = 223)		Pomer rizík (95 % CI)
	Medián, mesiace	Udalosti, počet (%)	Medián, mesiace	Udalosti, počet (%)	
Čas do progresie bolesti	NR	124 (27,8%)	29,9	79 (35,4%)	0,72 (0,54 až 0,96)

NR: nedosiahnuté

Zdroj: [13]

Tabuľka 10: Výsledky zhodnotenia času do progresie bolesti podľa objemu ochorenia v štúdií ARANOTE

Sekundárny cieľový parameter	Darolutamid + ADT (n=446)	Placebo + ADT (n=223)	Pomer rizík (95 % CI)
<b>Medián času do progresie bolesti, mesiace (95 % CI)</b>			
Vysoký objem ochorenia	NR (NR - NR)	29,7 (18,9 - NR)	0,78 (0,57 - 1,06)
Nízky objem ochorenia	NR (NR - NR)	NR (NR - NR)	0,53 (0,28 - 1,01)

NR: nedosiahnuté

Zdroj: [2]

Tabuľka 11: HR pre čas do zhoršenia celkového skóre FACT-P podľa NMA predloženej DR, model fixných efektov, ITT populácia

Treatment	HR (95 % CrI)*	SUCRA	Mean rank (95 % CrI)
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Zdroj: [14]

### 4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele bezpečnosti

Bola použitá rovnaká klinická štúdia a nepriame porovnanie ako pre ukazovatele účinnosti. Klinická štúdia aj nepriame porovnanie spolu s ich charakteristikami sú bližšie popísané v časti 4.1 tohto hodnotenia.

#### Hodnotené ukazovatele

**Nežiaduca udalosť** (AE, z angl. adverse event) bola akýkoľvek nežiaduci zdravotný jav u pacienta alebo účastníka klinickej štúdie po poskytnutí písomného potvrdenia o účasti v štúdiu, ktorý môže alebo nemusí byť časovo spojený s užívaním skúmaného liečiva, bez ohľadu na to, či sa považuje za súvisiaci so skúmaným liečivom alebo nie [15].

#### Klasifikácia stupňa intenzity AE

Stupeň intenzity AE bol hodnotený podľa Spoločných terminologických kritérií pre AE v 5.0 (CTCAE, z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events) amerického Národného onkologického inštitútu (NCI, z angl. National Cancer Institute) [32] na päťbodovej stupnici (stupeň 1 až 5):

- Stupeň 1: mierne AE. Bez príznakov alebo mierne príznaky, len klinické alebo diagnostické pozorovanie, intervencia nie je indikovaná.
- Stupeň 2: stredne ťažké AE. Indikovaný je minimálny, lokálny alebo neinvazívny zásah; obmedzenie aktivít každodenného života je veku primerané.
- Stupeň 3: ťažké AE alebo medicínsky významné AE, ale nie bezprostredne život ohrozujúce AE. Je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; vyskytuje sa znefunkčnenie alebo obmedzenie sebaobsluhy pri aktivitách každodenného života.
- Stupeň 4: život ohrozujúce AE. Indikovaný je urgentný zásah.
- Stupeň 5: smrť súvisiaca s AE.

**Ukončenie liečby v dôsledku AE** (WDAE, z angl. withdrawals due to adverse effects)

**Závažné nežiaduce udalosti (SAE, z angl. severe adverse event)**

**Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (TEAE z angl. treatment-emergent adverse events)** boli definované ako akákoľvek udalosť, ktorá vznikne alebo sa zhorší v období od podania prvej dávky skúmaného liečiva do 30 dní po podaní jeho poslednej dávky [15].

#### 4.4. Výsledky bezpečnosti

##### Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Tabuľka 12: Výskyt TEAE v štúdií ARANOTE

Nežiaduca udalosť	Darolutamid + ADT (n = 445)	Placebo + ADT (n = 221)
Akákoľvek nežiaduca udalosť	405 (91,0%)	199 (90,0%)
Závažná nežiaduca udalosť	105 (23,6%)	52 (23,5%)
Nežiaduca udalosť stupňa 3 alebo 4	137 (30,8%)	67 (30,3%)
Nežiaduca udalosť stupňa 5	21 (4,7%)	12 (5,4%)
Nežiaduce udalosti vedúce k trvalému prerušeniu liečby	27 (6,1%)	20 (9,0%)

Zdroj: [13]

Tabuľka 13: Najčastejšie nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli u  $\geq 5\%$  pacientov v štúdií ARANOTE

Nežiaduca udalosť	Darolutamid + ADT (n = 445)		Placebo + ADT (n = 221)	
	Akýkoľvek stupeň	stupeň 3 alebo 4	Akýkoľvek stupeň	stupeň 3 alebo 4
Anémia	91 (20,4%)	14 (3,1%)	39 (17,6%)	8 (3,6%)
Artralgia	55 (12,4%)	5 (1,1%)	25 (11,3%)	0
Infekcia močových ciest	52 (11,7%)	8 (1,8%)	17 (7,7%)	1 (0,5%)
Bolesť chrbta	43 (9,7%)	5 (1,1%)	23 (10,4%)	2 (0,9%)
Zvýšené AST	43 (9,7%)	10 (2,2%)	17 (7,7%)	1 (0,5%)
Zápcha	42 (9,4%)	0	16 (7,2%)	0
Návaly tepla	41 (9,2%)	0	16 (7,2%)	0
Zvýšené ALT	40 (9,0%)	9 (2,0%)	18 (8,1%)	1 (0,5%)
Bolesť končatín	38 (8,5%)	1 (0,2%)	20 (9,0%)	4 (1,8%)
Hypertenzia	38 (8,5%)	19 (4,3%)	19 (8,6%)	8 (3,6%)
Bolesť kostí	33 (7,4%)	9 (2,0%)	27 (12,2%)	3 (1,4%)
Prírastok hmotnosti	33 (7,4%)	4 (0,9%)	17 (7,7%)	1 (0,5%)
COVID-19	32 (7,2%)	1 (0,2%)	15 (6,8%)	2 (0,9%)
Zvýšená alkalická fosfatáza	30 (6,7%)	0	13 (5,9%)	3 (1,4%)
Nespavosť	28 (6,3%)	0	6 (2,7%)	1 (0,5%)
Hyperglykémia	27 (6,1%)	1 (0,2%)	8 (3,6%)	0
Únava	25 (5,6%)	0	18 (8,1%)	1 (0,5%)
Zvýšený kreatinín	21 (4,7%)	2 (0,4%)	15 (6,8%)	0
Bolesť hlavy	18 (4,0%)	0	14 (6,3%)	2 (0,9%)

Zdroj: [13]

Tabuľka 14: Pomery rizík pre akékoľvek AE podľa NMA predloženej DR, model fixných efektov, ITT populácia

Treatment	Rate Ratio (95%CrI)	Rhat	SUCRA	Mean rank (95 % CrI)
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Zdroj: [14]

Tabuľka 15: Pomery rizík pre AE stupňa 3 - 5 podľa NMA predloženej DR, model fixných efektov, ITT populácia

Treatment	Rate Ratio (95 % CrI)	Rhat	SUCRA	Mean rank (95 % CrI)
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Zdroj: [14]

Tabuľka 16: Pomery mier výskytu pre akékoľvek SAE podľa NMA predloženej DR, model fixných efektov, ITT populácia

Treatment	Rate Ratio (95 % CrI)	Rhat	SUCRA	Mean rank (95 % CrI)
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Zdroj: [14]

Tabuľka 17: Pomery mier výskytu pre ukončenie liečby v dôsledku AE podľa NMA predloženej DR, model fixných efektov, ITT populácia

Treatment	Rate Ratio (95 % CrI)	Rhat	SUCRA	Mean rank (95 % CrI)
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Zdroj: [14]

## 4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

### 4.5.1 Validita klinických dát

#### Interná validita

#### Štúdia ARANOTE

Randomizovanú, dvojito zaslepenú, kontrolovanú klinickú štúdiu ARANOTE považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie DAR + ADT voči liečbe PLA + ADT. Pri hodnotení validity tejto štúdie sme čiastočne vychádzali z hodnotenia NICE TA1109, resp. z hodnotenia Externej hodnotiacej skupiny (EAG, z angl. External Assessment Group), ktoré je jeho súčasťou [1], a hodnotenia CDA-AMC [31]. Internú validitu štúdie považujeme za postačujúcu na preukázanie klinického prínosu intervencie voči PLA v hodnotenej indikácii. NICE vo svojom hodnotení konštatoval, že primárny výsledok rPFS a výsledky hodnotené pri primárnej analýze majú nízke riziko bias

(skreslenia), avšak výsledky OS a AE, ktoré boli hodnotené vo finálnej analýze, majú vysoké riziko „performance bias“ t. j. systematických rozdielov v starostlivosti poskytovanej pacientom v rôznych ramenách (okrem skúmanej intervencie samotnej), a nejasné riziko „attrition bias“ t. j. nerovnomernej straty pacientov v ramenách štúdie [1, s. 250]. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Proces randomizácie a stratifikácie** v štúdiu bol primeraný a kľúčové základné charakteristiky pacientov boli medzi jednotlivými ramenami vyvážené [1, str. 248; 31, str. 29].
- **Zrelosť dát a dĺžka sledovania pacientov v štúdiu:**
  - V primárnej analýze dát nebol v ramene DAR + ADT dosiahnutý medián OS, čo naznačuje nízku zrelosť dát. Tento nedostatok obmedzuje spoľahlivosť absolútnych odhadov prežívania. Výsledná neistota je preto vysoká. Hoci vo finálnej analýze bola dostupná hodnota mediánu OS v oboch ramenách, HR mal 95 % interval spoľahlivosti, ktorý zahŕňal hodnotu 1, čo naznačuje možnosť absencie efektu. P-hodnota tesne pod hranicou 0,05 poukazuje na hraničnú štatistickú významnosť. Tieto výsledky naznačujú, že sila dôkazu je výrazne limitovaná a potenciálny prínos v OS je hraničný. Hodnotenie CDA-AMC uvádza, že štúdia nepreukázala štatisticky významný rozdiel medzi DAR + ADT a PLA + ADT pre OS [31, str. 29]. Finálna analýza OS môže byť podľa NICE skreslená v dôsledku crossoveru t. j. prechádzania z ramena PLA + ADT do ramena DAR + ADT. EAG uviedla, že úprava na crossover je odôvodnená, keďže takýto crossover nezodpovedá predpokladanému liečebnému postupu v klinickej praxi. DR však považuje jeho vplyv za minimálny, keďže počas krátkeho crossover obdobia boli zaznamenané iba úmrtia medzi pacientmi, ktorí prešli na liečbu DAR + ADT [1, str. 252].
  - V primárnej analýze rPFS nebol dosiahnutý medián, avšak bola dosiahnutá štatistická významnosť. V post-hoc analýze rPFS nebol v podskupine pacientov s nízkym objemom ochorenia (požadovaná indikácia) dosiahnutý medián v ramene DAR + ADT ani v ramene PLA + ADT. NICE považuje výsledky pre rPFS za štatisticky významné v prospech liečby DAR + ADT v porovnaní s PLA + ADT [1, str. 253].
- **Proporcionalita rizík:** Výsledky supremum testov pre rPFS a priebežných a záverečných analýz OS podľa vyjadrení DR pre CDA-AMC naznačujú, že neboli identifikované významné dôkazy proti predpokladu proporcionality rizík pre obe analýzy OS [31, str. 29 - 30].
- **Odslepenie štúdie:** Štúdia bola na základe dosiahnutia protokolom špecifikovaného primárneho cieľa v ukazovateli rPFS v čase primárnej analýzy odslepená, čo mohlo viesť k potencionálnemu skresleniu, ktorého riziko nevieme odhadnúť. Frekvencia a distribúcia AE v oboch ramenách štúdie bola vo všeobecnosti podobná a je nepravdepodobné, že by ohrozila zaslepenie v štúdiu. Klinickí experti zapojení do hodnotenia CDA-AMC, sa taktiež nedomnievali, že profil nežiaducich udalostí by významne ohrozil zaslepenie v štúdiu [31, str. 39].
- **Ukončenie liečby v dôsledku AE:** Vyšší podiel pacientov prerušil liečbu v ramene PLA + ADT (71,7 %) v porovnaní s ramenom DAR + ADT (45,5 %). Najčastejším dôvodom ukončenia liečby bola progresia ochorenia (rádiografická aj klinická). Pri spôsobe cenzorovania pre ukončenia liečby neboli identifikované žiadne metodické problémy [31, str. 30].
- **Kvalita života:**
  - DR uviedol vysokú adhérenciu k dotazníku FACT-P použitému na hodnotenie HRQoL počas liečby ( $\geq 95$  % pri každej návšteve), teda nebola potrebná imputácia chýbajúcich hodnôt. Treba však poznamenať, že tento nástroj nebol validovaný u pacientov s mHSPC a väčšina položiek meria symptómy, nie širšie aspekty HRQoL. Preto nie je jasné, či dokáže adekvátne zachytiť kvalitu života v hodnotenej populácii.
  - Hodnotenie času do progresie bolesti bolo založené na dotazníku BPI-SF, pričom DR použil minimálny významný rozdiel (MID, z angl. minimal important difference) v hodnote 2 body. Pre tento nástroj však neboli identifikované dôkazy o validite, spoľahlivosti či senzitivite na zmenu v populácii pacientov s mHSPC. Dostupné údaje pochádzajú prevažne od pacientov s mCRPC. MID pre mHSPC zatiaľ nie je stanovený. Klinickí experti CDA-AMC považovali použitý MID v hodnote 2 body za primeraný, avšak nie je známe, či tento prah odráža perspektívu samotných pacientov [31, str. 30].
- **Štatistická analýza a multiplicita:** Analýza účinnosti bola vykonaná v celom analyzovanom súbore zahŕňajúcom všetkých randomizovaných pacientov analyzovaných podľa zaradenia do liečby. Na zohľadnenie multiplicity sekundárnych ukazovateľov účinnosti bol použitý hierarchický prístup „gatekeeping“. Keďže štúdia nepreukázala štatisticky významný rozdiel medzi DAR + ADT a PLA + ADT pre OS (prvý testovaný sekundárny parameter účinnosti), žiadne ďalšie sekundárne parametre účinnosti neboli formálne testované na štatistickú významnosť. Hoci hierarchia štatistického testovania bola

zastavená na OS, DR uviedol nominálne p-hodnoty pre všetky ostatné sekundárne parametre účinnosti. Tieto sú však spojené so zvýšeným rizikom chyby prvého typu t. j. odmietnutia nulovej hypotézy, aj keď je pravdivá, v dôsledku chýbajúcej kontroly multiplicity [31, str. 29 - 30]. V analýze štatistickej významnosti pre finálnu analýzu OS je použitá jednostranná p-hodnota, ktorá testuje nulovú hypotézu iba v jednom prešpecifikovanom smere (v tomto prípade predpokladá zlepšenie OS v ramene DAR + ADT). Použitie jednostrannej p-hodnoty nie je štandardom pri hodnotení klinickej účinnosti, keďže analýza by mala brať do úvahy aj možnosť zhoršenia, nielen zlepšenia sledovaných ukazovateľov. Na zachovanie rovnakej prísnosti, ktorú dosahuje použitie obojstrannej hladiny významnosti  $\alpha = 0,05$  musí dosahovať jednostranná hladina významnosti hodnotu  $< 0,025$ .

## NMA predložená DR

NMA predložená DR bola podložená systematickým prehľadom literatúry, ktorý zahŕňal vyhľadávanie vo viacerých databázach. Zaradenie štúdií bolo založené na vopred stanovených kritériách (t. j. populácia, intervencia, komparátor, výsledky, dizajn štúdií [PICOS]). NMA predložená DR pre hodnotenie CAD-AMC zahŕňa všetky relevantné dáta pre hodnotenie v slovenskom kontexte (štúdie ARANOTE, ARCHES, TITAN, LATITUDE a STAMPEDE). Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Výber štúdií:** DR neuviedol hodnotenie kvality (riziko bias) zahrnutých štúdií, ide o RCT fázy III. Predloženú NMA a vhodnosť voľby štúdií a komparátorov akceptoval aj CDA-AMC vo svojom hodnotení [31, str. 36].
- **Metodika analýzy:** Posúdenie realizovateľnosti vykonané DR ukázalo heterogenitu v základných charakteristikách pacientov zaradených v RCT (napr. Gleasonovo skóre, *de novo* metastatické ochorenie, objem ochorenia, kategória rizika). Štúdie ARANOTE, ARCHES a TITAN zahŕňali všetkých pacientov s mHSPC. Štúdie STAMPEDE a LATITUDE zahŕňali iba špecifické subpopulácie mHSPC pacientov (*de novo* mHSPC pacienti a vysokorizikovní pacienti s *de novo* mHSPC). DR z referenčného scenára na základe zistenej heterogenity nevylúčil žiadne štúdie, ale vykonal analýzu citlivosti. V nej vylúčil štúdiu STAMPEDE z dôvodu rozdielov medzi populáciami pacientov a reportovanými ukazovateľmi (cPFS a bPFS) [31, str. 36 - 37].
- **Vhodnosť použitého modelu:** Analýzy základného scenára boli vykonané s použitím modelov s fixným alebo náhodným efektom založených na najnižšom deviančnom informačnom kritériu (DIC, z angl. deviance information criterion). Hoci DIC je dôležitým faktorom pri výbere medzi modelmi s fixným a náhodným efektom, mali by sa zväžiť aj iné faktory, ako je geometria siete, počet uzlov a zahrnutých štúdií [31, str. 37].
- **Proporcionalita rizík:** Podľa CDA-AMC sú predpokladané HR pre OS a rPFS konštantné, pričom nebolo vykonané žiadne formálne testovanie (Schoenfeld residuals, time-varying covariates). K-M krivky pre OS zo štúdie ARANOTE zahrnuté v NMA podľa vyjadrení DR pre CDA-AMC naznačujú možné porušenie predpokladu proporcionality rizík, čo môže skresliť odhady HR a ovplyvniť internú validitu NMA [31, str. 37].
- **Nepresný odhad účinku:** Intervaly kredibility (CrI, z angl. credible interval) boli široké pre všetky porovnania režimu DAR + ADT s inými režimami ARPI + ADT, čo naznačuje nepresnosť a obmedzenú štatistickú silu pre presnú kvantifikáciu potenciálnych rozdielov medzi liečbami. Toto výrazne obmedzuje možnosť interpretovať výsledky predloženej NMA [31, str. 38].

## Externá validita

### Štúdia ARANOTE

Diskusiu k externej validite štúdie ARANOTE uvádzame nižšie:

- **Cieľová populácia:** Kritériá účasti v štúdií ARANOTE nemusia úplne reflektovať kritériá výberu pacientov s mHSPC s nízkym objemom ochorenia v klinickej praxi na Slovensku. CDA-AMC vo svojom hodnotení uvádza primeranosť kritérií v štúdií ARANOTE k cieľovej populácii v Kanade s výnimkou toho, že požiadavka na výkonnostný stav ECOG je v klinickej praxi menej prísna [31, str. 30]. NICE vo svojom hodnotení konštatuje, že východiskové charakteristiky (okrem vysokej prítomnosti viscerálnych metastáz) pre populáciu v štúdií sú vo všeobecnosti reprezentatívne pre celkovú populáciu s mHSPC v Anglicku [1, str. 249].
- **Komparátor:** PLA + ADT samotné už nie je relevantným komparátorom na Slovensku, v Anglicku ani v Kanade [1, str. 247; 31, str. 30]. Pacienti na Slovensku sú podľa zapojených odborníkov v predmetnej indikácii primárne liečení režimom ARPI + ADT.

- **Sledované ukazovatele:** CDA-AMC vo svojom hodnotení uvádza, že ukazovatele skúmané v štúdií ARANOTE boli vhodné na preukázanie podobných klinických účinkov režimu DAR + ADT s alternatívnymi dvojkombinačnými režimami, ktoré sú v Kanade hradené a považované za súčasný štandard starostlivosti pre väčšinu pacientov. Hoci je OS preferovaným ukazovateľom, rPFS predstavuje klinicky dôležitý ukazovateľ kvôli zvýšenej morbidite a mortalite spojenej s pokročilejšími štádiami rakoviny prostaty ako mHSPC [31, str. 31]. NICE konštatuje, že ukazovatele zahrnuté v štúdií ARANOTE sú podobné tým bežne používaným v onkologických klinických štúdiách, vrátane rPFS a OS, ktoré boli zohľadnené v hodnotení APA + ADT pri mHSPC (TA741). Pri interpretácii výsledkov finálnej analýzy OS NICE odporúča opatrnosť, pretože údaje sú nezrelé a môžu byť skreslené v dôsledku crossoveru [1, str. 253].
- **Súbežne podávaná liečba:** CDA-AMC uvádza, že súbežne podávaná liečba v štúdií ARANOTE primerane zodpovedá kanadskej praxi [31, str. 31]. Prenositelnosť na slovenské prostredie je však otázna.

## NMA predložená DR

Diskusiu k externej validite NMA predloženej DR uvádzame nižšie:

- Heterogenita patientskych populácií v štúdiách v predloženej NMA a rozdielna dĺžka sledovania vo viacerých sledovaných ukazovateľoch znižujú porovnatelnosť a prenositeľnosť výsledkov do klinickej praxe na Slovensku.
- **Cieľová populácia:** Kritériá účasti v štúdiách v predloženej NMA nemusia úplne reflektovať kritériá výberu pacientov s mHSPC s nízkym objemom ochorenia v klinickej praxi na Slovensku.
- **Komparátor:** Zvolené komparátory v predloženej NMA nemusia byť relevantným komparátorom pre hodnotenú indikáciu v slovenskom prostredí. Pacienti na Slovensku sú podľa zapojených odborníkov v predmetnej indikácii primárne liečení režimom ARPI + ADT.
- **Súbežne podávaná liečba:** Súbežne podávaná liečba v štúdiách v predloženej NMA nemusí primerane zodpovedať slovenskej praxi. Prenositelnosť na slovenské prostredie je preto otázna.

### 4.5.2 Sumár výsledkov a ich interpretácia

**DAR + ADT nedosiahol** v štúdií ARANOTE v liečbe mHSPC **v ukazovateli OS štatisticky významne lepší výsledok oproti PLA + ADT**. Finálna analýza OS s mediánom █████ pre rameno darolutamid + ADT a █████ pre rameno PLA + ADT ukázala v intention to treat (ITT) populácii, t. j. populácii zahrňajúcej všetkých randomizovaných pacientov, ktorú bol úmysel liečiť, pozitívny trend v prospech pacientov liečených DAR + ADT s HR = █████. Hoci jednostranná p-hodnota naznačuje dôkaz v preferovanom smere, 95 % interval spoľahlivosti pre odhad HR zahŕňa hodnotu 1. Táto nekonzistentnosť ukazuje, že výsledok je citlivý na zvolenú testovaciu metódu a pri bežnom dvojstrannom hodnotení ostáva neistota. V prípade populácie pacientov s nízkym objemom ochorenia bol tento trend menej výrazný a mal širší interval spoľahlivosti (HR = █████). NICE aj CDA-AMC vo svojich hodnoteniach zhodne poukazujú na nezrelosť dát, potencionálne skreslenie a nepreukázanie štatisticky významného rozdielu medzi DAR + ADT a PLA + ADT v ukazovateli OS, s čím sa stotožňujeme.

**DAR + ADT dosiahol** v štúdií ARANOTE v liečbe mHSPC **v ukazovateli rPFS štatisticky významne lepší výsledok oproti PLA + ADT**. Riziko progresie alebo úmrtia sa znížilo o 46 % v porovnaní s PLA (HR 0,54; 95 % CI: 0,41 až 0,71;  $p < 0,0001$ ). Medián rPFS nebol v skupine pacientov liečených DAR + ADT dosiahnutý, zatiaľ čo v skupine pacientov, ktorým bolo podávané PLA + ADT predstavoval 25,0 mesiaca. V prípade podskupiny pacientov s nízkym objemom ochorenia (žiadaná indikácia) bolo riziko progresie alebo úmrtia znížené o 70 % v porovnaní s PLA (HR = 0,30; 95 % CI: 0,15 až 0,60), pričom medián nebol dosiahnutý v žiadnom ramene. NICE aj CDA-AMC vo svojich hodnoteniach taktiež zhodne akceptujú štatisticky preukázaný prínos v ukazovateli rPFS.

Na základe predloženej **NMA** sa liečba mHSPC v podskupine pacientov s nízkym objemom ochorenia liečivom DAR + ADT voči relevantným komparátorom **nepreukázala** byť z pohľadu **OS štatisticky významne lepšia**. V NMA vychádzal DAR + ADT porovnaní s komparátormi numericky horšie – v porovnaní s APA + ADT █████ a ENZA + ADT █████, v oboch prípadoch bez štatistickej významnosti.

Na základe predloženej **NMA** sa liečba mHSPC v podskupine pacientov s nízkym objemom ochorenia liečivom DAR + ADT voči relevantným komparátorom **nepreukázala** byť z pohľadu **PFS štatisticky významne lepšia**. V NMA

vychádzal DAR + ADT v porovnaní s APA + ADT numericky lepšie ■; no v porovnaní s ENZA + ADT numericky horšie ■, v oboch prípadoch však bez štatistickej významnosti.

NICE aj CAD-AMC vo svojich hodnoteniach konštatujú nanajvýš podobnú účinnosť režimu DAR + ADT v porovnaní s ostatnými ARPI (ABI, APA, ENZA) + ADT.

**Akceptujeme s neistotou predpoklad podobnej účinnosti režimu DAR + ADT v porovnaní s relevantnými komparátormi pri liečbe pacientov s nízkym objemom mHSPC nevhodných na chemoterapiu.** Pre akceptovanie podobnej účinnosti DAR + ADT voči komparátorm v ukazovateli OS sme predpokladali, že OS dosiahne podobné výsledky, ako sú namerané pre rPFS, kde bola podobná účinnosť akceptovateľná. Ukazovateľ rPFS považujeme za vhodný surogát pre odhady výsledkov OS. Predpoklad podobnej účinnosti DAR + ADT voči komparátorm akceptovali aj zahraničné inštitúcie NICE a CDA-AMC. Klinickí odborníci zapojení do hodnotenia NIHO uviedli pozitívny názor pre rozšírenie indikačného obmedzenia DAR + ADT a uvádzajú ho ako bezpečnejšiu liečbu voči komparátorm. **Akceptovanie podobnej účinnosti je však spojené s vysokou mierou neistoty.**

Podľa analýzy kvality života pomocou dotazníka BPI-SF v klinickej štúdii ARANOTE DAR + ADT oddialil čas do progresie bolesti v skupine pacientov liečených DAR + ADT v porovnaní s pacientmi v ramene PLA + ADT (HR = 0,72; 95 % CI: 0,54 až 0,96), medián však nebol dosiahnutý.

Podľa analýzy kvality života pomocou dotazníka FACT-P v predloženej NMA DAR + ADT zvyšoval kvalitu života pacientov liečených DAR + ADT v porovnaní s komparátormi. V NMA vychádzal numericky lepšie v porovnaní s ENZA + ADT ■ bez štatistickej významnosti. V prípade APA + ADT vychádzal DAR + ADT s hraničnou štatistickou významnosťou numericky lepšie ■.

Výskyt TEAE, ako aj výskyt závažných TEAE stupňa 3, 4 a 5 bol v štúdii ARANOTE podobný v ramene pacientov liečených DAR + ADT ako aj v ramene pacientov, ktorým bolo podávané PLA + ADT. Závažné TEAE stupňa 3 alebo 4 sa vyskytli u 30,8 % pacientov liečených DAR + ADT a u 30,3 % pacientov, ktorým bolo podávané PLA + ADT. Úmrtia súvisiace s nežiaducimi udalosťami boli zriedkavé a výskyt bol porovnateľný medzi liečebnými ramenami (4,7 % DAR + ADT vs. 5,4 % PLA + ADT). K prerušeniu liečby pre nežiaduce udalosti došlo u menšieho podielu pacientov liečených DAR + ADT (6,1 %) v porovnaní s PLA + ADT (9,0 %).

Na základe predloženej NMA sa liečba mHSPC liečivom DAR + ADT voči relevantným komparátorm nepreukázala byť z pohľadu výskytu všetkých AE štatisticky významne lepšia. V NMA vychádzal DAR + ADT v porovnaní s komparátormi numericky lepšie - v porovnaní s APA + ADT ■ a ENZA + ADT ■, avšak bez štatistickej významnosti. Z pohľadu **AE stupňa 3 až 5 bol v predloženej NMA režim DAR + ADT štatisticky významne lepší v porovnaní s ENZA + ADT ■** a v porovnaní s APA + ADT numericky lepší, avšak bez štatistickej významnosti ■. V prípade SAE nebola liečba DAR + ADT štatisticky významne lepšia. V NMA vychádzal DAR + ADT v porovnaní s komparátormi numericky lepšie v porovnaní s APA + ADT ■ a numericky horšie v porovnaní s ENZA + ADT ■, v oboch prípadoch však bez štatistickej významnosti. Z pohľadu ukončenia liečby v dôsledku AE **bol v predloženej NMA režim DAR + ADT štatisticky významne lepší v porovnaní s APA + ADT ■** a v porovnaní s ENZA + ADT numericky lepší, avšak bez štatistickej významnosti ■.

## 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 farmakoekonomického modelu (E0012, E0013)

Pôvodný scenár DR predstavuje farmakoekonomický model (FEM) s analýzou užitočnosti nákladov (CUA, z angl. Cost-Utility Analysis) predložený 28. 8. 2025 spolu so žiadosťou o rozšírenie indikačného obmedzenia hodnoteného lieku. DR na základe NIHO výzvy na opravu zo dňa 19. 1. 2026 [33] predložil upravený FEM s analýzou minimalizácie nákladov (CMA, z angl. Cost-Minimization Analysis). Upravený FEM neakceptujeme z dôvodu preukázaného štatisticky významného prínosu intervencie voči komparátorom v ukazovateľoch klinickej bezpečnosti, ako je podrobne uvedené v časti 4.4 tohto hodnotenia. Z uvedeného dôvodu ďalej hodnotíme pôvodný FEM s CUA.

#### 5.1.1 Popis a základné nastavenie farmakoekonomického modelu

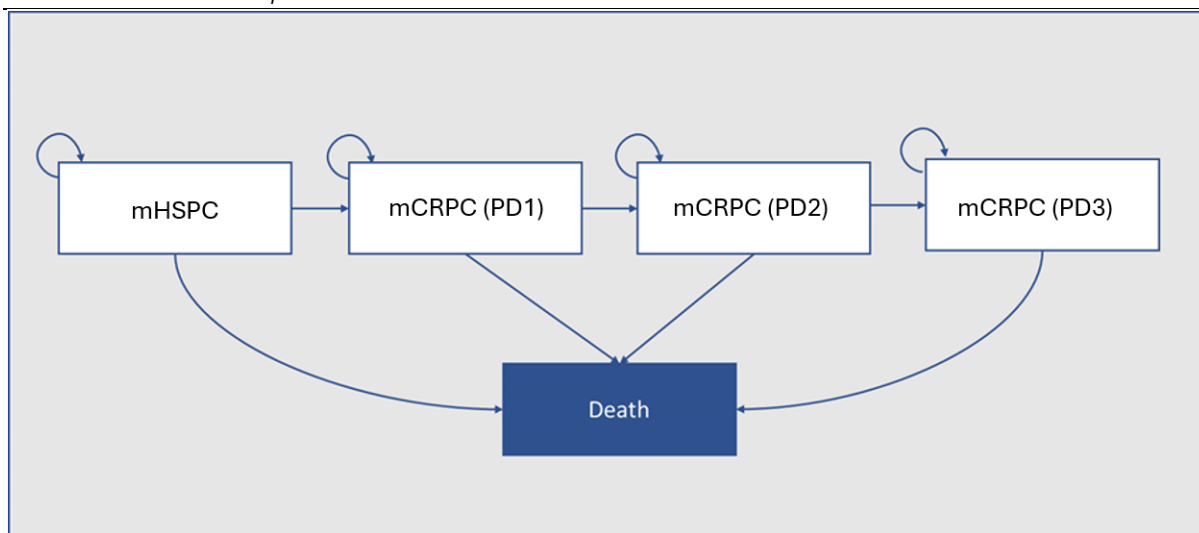
DR predložil semi-Markovov FEM. Model obsahuje päť vzájomne sa vylučujúcich zdravotných stavov: pred progresiou ochorenia (označené DR ako mHSPC), po progresii ochorenia (PD, z angl. progressed disease) rozdelené do stavov 1 - 3 (označené DR ako mCRPC [PD-1 až PD-3]), ktoré odrážajú jednotlivé línie následnej liečby, a smrť. Štruktúra modelu je zobrazená na obrázku nižšie (Obrázok 14). Prechodové pravdepodobnosti prežívania pred progresiou (pre-PS, z angl. pre-progression survival) a času do progresie (TTP, z angl. Time To Progression) DR získava z analýzy ML-NMR<sup>11</sup>. Prechodové pravdepodobnosti prežívania po progresii (post-PS, z angl. post-Progression Survival) DR získava z modelovania post-PS z údajov zo štúdie ARANOTE a aplikuje ich rovnaké v každom ramene liečby a v každom zdravotnom stave progresie (PD-1 až PD-3). Do výpočtu prechodových pravdepodobností progresie v stavoch na následnej liečbe (PD-1 až PD-3) vstupuje vážený priemer mier progresie vychádzajúcich z dát dostupných DR z externých štúdií liečob alebo z odhadu DR pre jednotlivé liečby za jeden modelový cyklus, pričom váhy zodpovedajú distribúcii liečby odvodenéj z kvalitatívneho prieskumu medzi lekármi na Slovensku. DR pre následnú liečbu predpokladá jednotnú prechodovú pravdepodobnosť progresie, alebo smrti po progresii naprieč všetkými liečbami, t. j. nerozlišuje prechodové pravdepodobnosti podľa konkrétnej zvolenej liečby (intervencia, alebo komparátory). Dĺžka jedného cyklu je 28 dní; v modeli bola použitá korekcia na polovicu cyklu pre prínosy aj náklady, s výnimkou nákladov na ADT. Pri modelovaní ADT ide o dlhodobú kontinuálnu liečbu, ktorá vo FEM nezohľadňuje prežívanie pacientov v jednotlivých stavoch a je pripočítaná ako jednorazová úhrada (tzv. lump-sum). Ako komparátory boli zvolené liečebné režimy APA + ADT a ENZA + ADT. Bola zvolená perspektíva platcu zdravotnej starostlivosti, časový horizont 25 rokov a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady.

Dlhodobý prínos vyjadrený v rokoch života v štandardizovanej kvalite (QALY, z angl. Quality-Adjusted Life Year) DR modeluje na základe celkového prežívania (OS) a utilít v zdravotných stavoch. OS je výsledkom modelovania pre-PS, TTP a post-PS. Pre-PS a post-PS je zároveň limitované aktuálne dostupnou všeobecnou úmrtnosťou slovenskej populácie (life tables), aby sa predišlo nadhodnoteniu dlhodobého prežívania v extrapolácii. Utility pre jednotlivé zdravotné stavy (mHSPC a mCRPC [PD-1 až PD-3]) sú pre intervenciu aj komparátory predpokladané rovnaké a prebrané z hodnotenia NICE TA741 (TITAN) [34, str. 22]. Model ďalej využíva čas zotrvania na liečbe (ToT, z angl. time on treatment) na odvodenie dĺžky liečby. Údaje o ToT pri liečbe darolutamidom + ADT boli modelované na

<sup>11</sup> Viacúrovňová sieťová metaregresia (angl. multi level-network meta-regression)

základe dát zo štúdie ARANOTE, pričom pacienti boli liečení podľa ToT krivky alebo do progresie ochorenia, podľa toho, čo nastane skôr. Údaje o ToT pri liečbe komparátormi boli modelované pomocou HR pre ukazovateľ TTP z analýzy ML-NMR aplikovaný na ToT krivku DAR + ADT. Náklady na následnú liečbu sú v modeli počítané pre každého pacienta a cyklus zvlášť. Zotrvanie na následnej liečbe bolo modelované aplikovaním vážených nákladov na cyklus na pacientov zotrvávajúcich v stave progresie upravených o pomer TTP a ToT pre každú liečbu získaných rovnakým spôsobom ako pre mieru progresie v následnej liečbe.

Obrázok 14: Štruktúra FEM predloženého DR



*mCRPC: metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty; mHSPC: metastatický hormonálne citlivý karcinóm prostaty; PD: progresívne ochorenie*

Zdroj: [2]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia FEM predložené DR **akceptujeme**. Diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** typ predloženého FEM a zvolené komparátory. Semi-Markovov model je v onkológii štandardne používaným typom modelu v ekonomických hodnoteniach. Komparátory sú zvolené adekvátne a zodpovedajú najčastejšie používaným liečebným režimom pacientov na Slovensku v hodnotenej indikácii.
- **Akceptujeme** zvolené nastavenia perspektívy a diskontnej sadzby, ktoré sú v súlade s metodickou príručkou MZ SR a legislatívnymi požiadavkami. Zvolenú dĺžku cyklu považujeme za adekvátnu pre dané ochorenie. Korekcia na polovicu cyklu je aplikovaná správne.
- **Akceptujeme** nastavenie časového horizontu. NIHO preferuje modelovanie celoživotného časového horizontu do veku 100 rokov. Pri nastavení DR prežívajú v ramene intervencie (DAR + ADT) po 25 rokoch približne ■ % pacientov. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

#### 5.1.2 Populácia

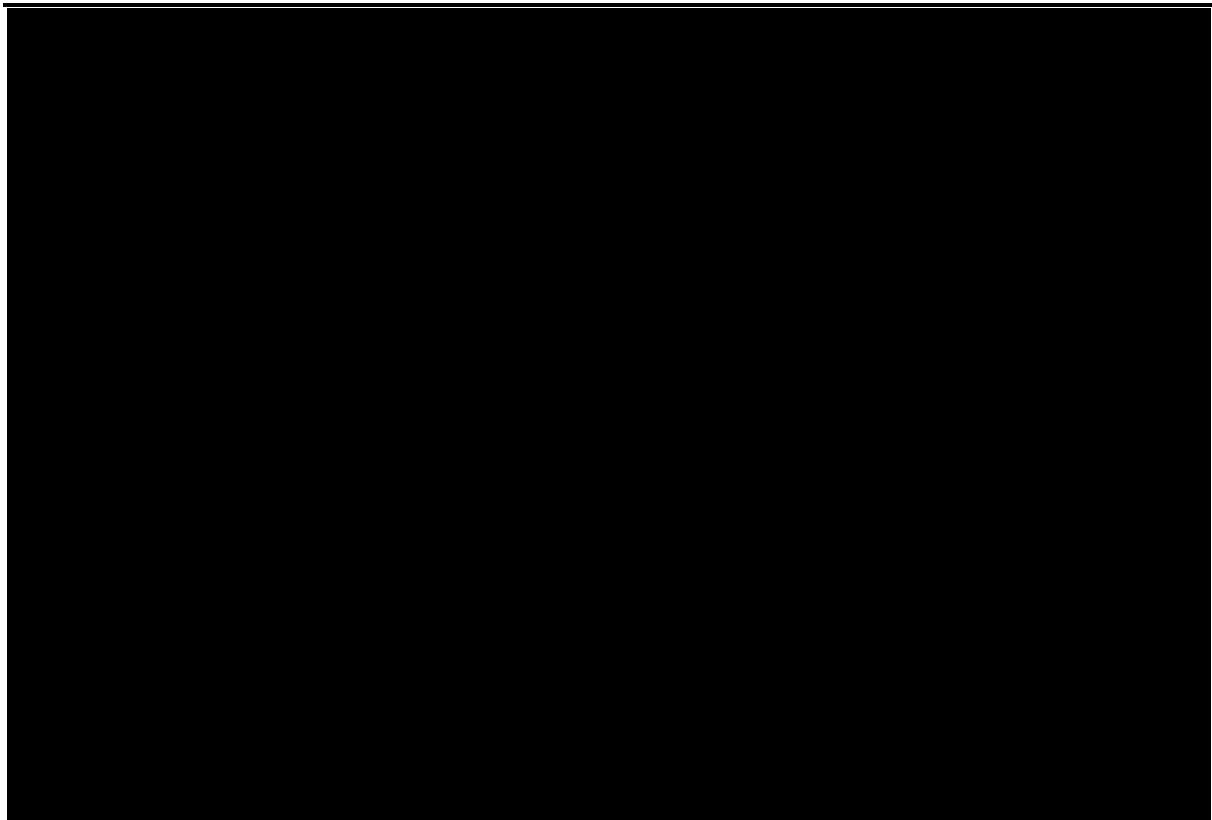
**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. V predložennom modeli DR nedodal validné populačné dáta pre cieľovú subpopuláciu pacientov s nízkym objemom ochorenia nevhodných na chemoterapiu (vstupný vek, hmotnosť a plocha tela pacientov). Predpokladáme, že rozdiel medzi ITT populáciou a cieľovou subpopuláciou v populačných parametroch neovplyvňuje významne výsledok v modeli. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

### 5.1.3 Klinická účinnosť

#### Zdroje údajov o účinnosti

- **Neakceptujeme** modelovanie DR podľa výsledkov ML-NMR. V nastavení NIHO vypíname modelovanie pomocou ML-NMR a aplikujeme modelovanie pomocou výsledkov NMA založenej na základe proporčných hazardov (PH-NMA, z angl. Proportional Hazard Network Meta Analysis). DR nedodal úplne podklady pre overenie hodnôt vstupujúcich do modelu (v DR podkladoch boli výsledky ML-NMR pre ukazovatele PFS a OS, nie parametre vstupujúce do modelu TTP a pre-PS). Nastavenie DR produkovalo nekonzistentné výsledky pri ktorých bol medián PFS približne ■■■ čo v kontexte výsledkov štúdie ARANOTE nepovažujeme za klinicky dôveryhodné (medián rPFS v ramene DAR + ADT nebol dosiahnutý pričom pacienti boli sledovaní približne do 36 mesiacov). Výsledky PH-NMA lepšie zodpovedajú KM dátam PFS pre ITT populáciu, ktoré DR uvádza v CMA (Obrázok 15). Nakoľko ani výsledky NMA založenej na proporcionalite hazardov nie sú reportované pre ukazovatele vstupujúce do modelu, toto nastavenie je stále spojené s **neistotou**. Táto zmena NIHO voči základnému scenáru:
  - zvyšuje ICUR o 37,1-tisíc €/QALY v porovnaní s APA + ADT, toto zvýšenie je spôsobené poklesom inkrementálnych nákladov o ■■■ € a poklesom inkrementálnych QALY o ■■■. V nastavení DR kladné inkrementálne QALY a kladné inkrementálne náklady dosiahnu v nastavení NIHO zápornú hodnotu a celkový výsledný ICUR je kladný.
  - znižuje ICUR o 33,8-tisíc €/QALY v porovnaní s ENZA + ADT.

Obrázok 15: Porovnanie modelovania PFS podľa NIHO a DR s KM dátami dostupnými v CMA



Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR v pôvodnej žiadosti a na základe údajov v CMA dodanej v odpovedi na výzvu na opravu zo dňa 19. 1. 2026 [33]

#### Prechodové pravdepodobnosti

**Neakceptujeme** modelovanie prínosov v mortalite a morbidite predložené DR.

- **Neakceptujeme** prínos režimu DAR + ADT voči komparátorom v prechodových pravdepodobnostiach pre-PS a TTP. V NIHO nastavení tieto prínosy vypíname. Tieto parametre spoločne v modeli modelujú celkové PFS a OS (do modelovania OS ešte vstupuje post-PS, ktoré je však pre všetky ramená modelované

rovnako). V súlade s kapitolou 4.5.2 neakceptujeme prínos DAR + ADT v mortalite a morbidite a predpokladáme podobnú účinnosť intervencie voči komparátorom. Tento predpoklad je však spojený s **neistotou**. DR dostatočne nepreukázal, že účinnosť DAR + ADT voči komparátorom by v praxi nebola nižšia. Táto zmena NIHO, pri aplikovanej zmene zdroju údajov v bode vyššie voči základnému scenáru:

- znižuje ICUR o 11,0 mil. €/QALY v porovnaní s APA + ADT, toto zníženie je spôsobené poklesom inkrementálnych nákladov o ■■■ € a poklesom inkrementálnych QALY o ■■■. V nastavení DR kladné inkrementálne náklady dosiahnu v nastavení NIHO zápornú hodnotu a celkový výsledný ICUR je preto záporný.
- znižuje ICUR o 32,6 mil. €/QALY v porovnaní s ENZA + ADT, toto zníženie je spôsobené poklesom inkrementálnych nákladov o ■■■ € a poklesom inkrementálnych QALY o ■■■. V nastavení DR kladné inkrementálne náklady dosiahnu v nastavení NIHO zápornú hodnotu a celkový výsledný ICUR je preto záporný.
- **Akceptujeme** podkladové extrapolácie, ktoré sú v modeli dostupné iba pre ITT populáciu. Vzhľadom na požadovanú indikáciu by bolo vhodnejšie použitie extrapolácii pre subpopuláciu s požadovanou indikáciou, ktoré však v modeli nie sú dostupné (v modeli sú dostupné výsledky pre populáciu pacientov s nízkym objemom). Nastavenie akceptujeme, keďže nepredpokladáme významný vplyv na výsledok.
- **Akceptujeme** modelované prechodové pravdepodobnosti progresie pri následnej liečbe. Do výpočtu prechodových pravdepodobností pri následnej liečbe vstupuje vážený priemer mier progresie (TTP z dát dostupných DR alebo z odhadu DR) pre jednotlivé liečby za jeden modelový cyklus, pričom váhy zodpovedajú distribúcii liečby odvodenéj z kvalitatívneho prieskumu medzi lekármi na Slovensku. Miera progresie z externých zdrojov je prepočítaná na pravdepodobnosť progresie za jeden modelový cyklus pomocou exponenciálnej transformácie a prevážaná podľa zastúpenia liečby odvodeného z kvalitatívneho prieskumu medzi lekármi na Slovensku. DR pre následnú liečbu predpokladá jednotnú prechodovú pravdepodobnosť progresie naprieč všetkými liečbami, t. j. nerozlišuje prechodové pravdepodobnosti podľa konkrétnej zvolenej liečby. V pôvodnom modelovaní DR by tak vstupovala účinnosť intervencie voči komparátorom len v ukazovateli pre-PS a TTP. Takýto spôsob modelovania by nemusel potenciálne zohľadniť vplyv prvej línie liečby na následnú liečbu a mohol by poskytovať nekonzistentné výsledky v ukazovateli OS voči pozorovanému prežívaniu v štúdiách vstupujúcich do nepriameho porovnania. Nakoľko v nastavení NIHO nemodulujeme prínos DAR + ADT voči komparátorom v ukazovateľoch morbidity a mortality, nastavenie následnej liečby nemá vplyv na výsledok.

## Vypíchanie prínosu

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

### 5.1.4 Klinická bezpečnosť

**Akceptujeme** modelovanie AE podľa DR. Predložený model by v nastavení DR mal zohľadňovať len AE stupňa 3 a 4 s frekvenciou  $\geq 5\%$ . Tento prístup znižuje komplexnosť modelu a minimalizuje dopad menej častých závažných AE, ktoré by nepriamo ovplyvnili náklady alebo prínosy. Menej časté závažné AE môžu byť v takomto nastavení podhodnotené. DR v prípade komparátora ENZA + ADT zahŕňa do výpočtu hypertenziu s frekvenciou 3,32 % pacientov, ale nezahŕňa podiel pacientov s hypertenziou pre DAR + ADT zo štúdie ARANOTE s frekvenciou 4,3 % pacientov [13]. Oprava tohto nastavenia nemá významný vplyv na výsledok, preto ho akceptujeme.

### 5.1.5 Údaje o kvalite života

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR pre hodnoty užitočností v jednotlivých zdravotných stavoch a ich zdroj. Vzhľadom na neakceptovanie prínosu v OS/PFS (detailnejšie v časti 5.1.3 tohto hodnotenia) nemá toto nastavenie významný vplyv na výsledok, preto ho akceptujeme.

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR pre použité dekrementy užitočností pre AE a ich zdroj. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

**Akceptujeme** úpravu hodnôt užitočností podľa veku v nastavení DR. Zapracovanie tejto úpravy v modeli je chybné, nakoľko je v rovnici nastavený podiel mužov na 0 %. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

## 5.1.6 Náklady

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

**Neakceptujeme** modelovanie ToT podľa DR. Prepočítavame ToT na základe prechodových pravdepodobností pre-PS a TTP so zohľadnením pridanej pravdepodobnosti ukončenia liečby v dôsledku AE pred progresiou. Pre komparátory aplikujeme vyššiu pravdepodobnosť ukončenia liečby v dôsledku AE v súlade s výsledkami klinickej bezpečnosti (Tabuľka 17). Bližšiu diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- Modelovanie ToT podľa DR nepovažujeme za vhodné z nasledovných dôvodov:
  - DR modeluje ToT krivku na základe pravdepodobnosti ukončenia liečby zo štúdie ARANOTE [13] v každom cykle aplikovanú na podiel pacientov v stave PFS z predchádzajúceho cyklu, nie z podielu pacientov zotrúvajúcich na liečbe. Tento spôsob modelovania nadhodnocuje zotrúvanie na liečbe, nakoľko nezohľadňuje kumulatívny podiel pacientov, ktorí už ukončili liečbu z iných dôvodov ako progresia alebo smrť. Pri modelovaní podľa DR by mohlo dochádzať ku klinicky nezmyselnej situácii, kedy v jednom cykle ukončí liečbu pred progresiou 100 % pacientov a v ďalšom cykle sa títo pacienti vracajú opäť na prvolíniovú liečbu. Vhodnejším modelovaním ToT krivky je aplikovanie pravdepodobnosti ukončenia liečby na podiel pacientov zotrúvajúcich na liečbe.
  - DR v modeli aplikuje limitáciu zotrúvania pacientov na liečbe krivkou PFS. Zatiaľ čo túto limitáciu považujeme za vhodnú (neočakávame, že pacientom bude podávaná liečba po progresii v súlade s SPC a IO), DR modelovaná krivka ToT má výrazne vyššie hodnoty ako modelovaná krivka PFS. Následne by aj po oprave modelovania ToT krivky podľa predchádzajúceho bodu nevychádzalo výsledné modelované zotrúvanie na liečbe podľa ToT krivky, ale podľa PFS krivky, a teda by nebolo zohľadnené žiadne ukončenie liečby z iných dôvodov ako progresia a smrť. Toto modelovanie nepovažujeme za klinicky dôveryhodné, nakoľko v CMA dodanej DR, v ktorej sa nachádzajú krivky PFS a ToT priamo zo štúdie ARANOTE, krivka ToT dosahuje nižšie hodnoty ako PFS do ■ modelovaného roku. Zároveň v štúdií ARANOTE bolo zachytené aj ukončenie liečby pacientov z iných dôvodov ako progresia alebo smrť [13]. Tento nesúlad v modelovaní DR medzi CUA a CMA pravdepodobne vychádza z nesúladu zdrojov PFS a ToT kriviek použitých v modeli CUA a nepovažujeme ho za klinicky dôveryhodný.
  - DR v modeli CUA aplikuje na krivku ToT pre komparátory HR rovnaké ako pre ukazovateľ TTP na úrovni ■ pre APA + ADT a ■ pre ENZA + ADT. Toto nastavenie v súlade s bodmi uvedenými vyššie nemá významný vplyv na modelovanie DR a zotrúvanie na liečbe pre komparátory a je modelované rovnako ako na liečbe DAR + ADT len podľa krivky PFS. Nakoľko predpokladáme, že intervencia nemá prínos v oddialení progresie voči komparátorom, predpoklad použitia numerického HR z ukazovateľa TTP na ToT nepovažujeme za vhodný. Predpokladáme, že rozdiel v zotrúvaní na liečbe medzi intervenciou a komparátormi bude záležať hlavne na predčasnom ukončení liečby v dôsledku AE. Aplikovanie HR na ToT pre komparátor APA + ADT na úrovni ■ by viedlo k nekonzistentnému výsledku, pri ktorom by pacienti zotrúvali dlhšie na liečbe APA + ADT napriek tomu, že DAR + ADT má štatisticky významný prínos v znížení miery ukončenia liečby v dôsledku AE voči APA + ADT (Tabuľka 16).
- V nastavení NIHO aplikujeme s cieľom zohľadniť predčasné ukončenie liečby v dôsledku AE a zároveň zohľadniť prínos DAR + ADT voči komparátorom v bezpečnosti nasledovnú úpravu modelovania ToT krivky:
  - Na základe výsledkov štúdie ARANOTE [13] odhadujeme mieru ukončenia liečby v dôsledku AE pred progresiou na cyklus podelením počtu pacientov ukončujúcich liečbu v dôsledku AE pred progresiou odhadovaným počtom pacientocyklov pre pacientov zotrúvajúcich na liečbe DAR + ADT.
  - Počet pacientov ukončujúcich liečbu v dôsledku AE pred progresiou prepočítavame na úrovni 20 pacientov, vypočítané ako 28 pacientov ukončujúcich liečbu z dôvodu AE mínus počet pacientov zotrúvajúcich na liečbe po progresii (128 pacientov s progresiou mínus 120 pacientov ukončujúcich liečbu kvôli klinickej alebo rádiografickej progresii).

- Odhad počtu pacientocyklov získavame vynásobením mediánového zotrvania na liečbe DAR + ADT na úrovni 24,2 mesiaca a celkovým počtom pacientov zaradených do štúdie v počte 445, prepočítané na 28 dňový cyklus – vo výsledku 11 706 pacientocyklov).
- Mieru ukončenia liečby v dôsledku AE pre komparátory upravujeme podľa pomeru miery ukončenia liečby v dôsledku AE získanej z NMA analýzy dodanej DR (Tabuľka 17) na úrovni ■■■ v porovnaní s APA + ADT a ■■■ v porovnaní s ENZA + ADT. Predpokladáme, že pacienti v ramene komparátorov ukončujú liečbu v dôsledku AE častejšie ako pacienti na bezpečnejšej liečbe v ramene DAR + ADT.
- Mieru ukončenia liečby v dôsledku AE prepočítavame na pravdepodobnosť ukončenia liečby v dôsledku AE na cyklus pomocou vzťahu  $\text{pravdepodobnosť} = (1 - e^{-\text{miera ukončenia liečby}})$  na úrovni 0,17 % pre liečbu DAR + ADT, ■■■ % pre liečbu APA + ADT a ■■■ % pre liečbu ENZ + ADT.
- Výslednú ToT krivku modelujeme aplikovaním pravdepodobnosti úmrtia pred progresiou, pravdepodobnosti progresie a konštantnej pravdepodobnosti predčasného ukončenia liečby v dôsledku AE v každom cykle na podiel pacientov zotrúvajúcich na liečbe. Výsledná krivka tak nadobúda nižšie hodnoty ako PFS, ktoré je modelované len na základe pravdepodobnosti úmrtia pred progresiou a pravdepodobnosti progresie. Vo výsledku tak v nastavení NIHO modelujeme, že pacienti ukončujú liečbu v dôsledku úmrtia, progresie a vzniknutých AE pred progresiou.
- Táto zmena NIHO, voči základnému scenáru:
  - zvyšuje ICUR 6,4 tisíc €/QALY v porovnaní voči APA + ADT,
  - znižuje ICUR o 0,7 tisíc €/QALY v porovnaní voči ENZA + ADT.
- **Nastavenie NIHO je zaťažené viacerými neistotami.** Modelovanie oddelenej pravdepodobnosti ukončenia liečby v dôsledku AE pred progresiou však považujeme za klinicky dôveryhodnejšie a zohľadňujúce bezpečnejší profil liečby DAR + ADT voči komparátorom. Bližšiu diskusiu k neistotám uvádzame v nasledujúcich bodoch:
  - Počet pacientocyklov prepočítavame na základe mediánového zotrvania pacientov na liečbe zo zverejnených údajov zo štúdie ARANOTE. V tomto zotrvaní môže byť zahrnutý aj čas zotrvania na liečbe u pacientov liečených po progresii, ktorých ale z incidencie ukončenia liečby v dôsledku AE odstraňujeme. Miera ukončenia liečby v dôsledku AE tak môže byť podhodnotená. Odhad pacientocyklov vynásobením mediánového zotrvania pacientov na liečbe celkovým počtom pacientov na liečbe predpokladá, že rozdelenie zotrvania pacientov na liečbe je symetrické, čo je odhad zaťažený neistotou.
  - V modeli aplikujeme konštantnú pravdepodobnosť ukončenia liečby pred progresiou z dôvodu AE. Zatiaľ čo je toto zjednodušenie bežné vo farmakoeconomickom modelovaní, ukončenie liečby z dôvodu AE môže mať v čase sa vyvíjajúci charakter. Pri analýze senzitivity vykonanej NIHO, pri ktorej sa modeluje pridané ukončenie liečby z dôvodu AE pred progresiou len do 3. modelovaného roku však nebola nákladovo efektívna úhrada v nastavení NIHO významne ovplyvnená (na úrovni ■■■ € za balenie DAR).
  - Pomer miery ukončenia liečby pre DAR + ADT voči ENZA + ADT vychádza numericky lepšie, avšak bez štatistickej významnosti (HR = ■■■; 95 % CrI = ■■■). Kvôli hraničnej hodnote CrI pri štatistickej významnosti, vysokému numerickému prínosu a na základe ostatných výsledkov bezpečnosti aplikujeme predpoklad, že DAR + ADT má prínos voči ENZA + ADT na mieru ukončenia liečby z dôvodu AE. Numerické hodnoty týchto pomerov pre APA + ADT a ENZA + ADT použité v modeli pochádzajú z NMA s nízkou validitou a širokými intervalmi kredibility (pozri kapitolu 4.5.1) a sú tak zaťažené neistotou. Aplikovanie konštantného pomeru miery ukončenia liečby z dôvodu AE je tiež zaťažené neistotou, nakoľko predpokladá proporcionalitu rizík. Nedisponujeme dostatkom údajov na overenie predpokladu splnenia proporcionality rizík v tomto ukazovateli.
  - Pomery miery ukončenia liečby preberáme z analýzy pre ITT populáciu. Nakoľko však v modeli ponechávame účinnosť modelovanú podľa výsledkov ITT, tento postup je v súlade s modelovanými prínosmi. Nie je však vylúčené, že pomer miery ukončenia liečby by bol odlišný pre populáciu v súlade s požadovaným IO.
  - V nastavení NIHO nezohľadňujeme žiadny iný dôvod ukončenia liečby ako v dôsledku progresie, smrti a AE. V štúdií časť pacientov ukončila liečbu aj z iných dôvodov, ako je uvedené. Nezahrnutie ďalších dôvodov pre ukončenie liečby môže nadhodnocovať modelované ToT.
  - Progresia a smrť predstavujú súťažiacie riziko (z angl. competing risk) voči ukončeniu liečby v dôsledku AE pred progresiou. To znamená, že pacienti, ktorí zomreli alebo sprogredovali už nemôžu ďalej dosiahnuť udalosť ukončenia liečby v dôsledku AE pred progresiou. Pri súťažiacich rizikách tak predstavuje vzťah  $\text{pravdepodobnosť} = (1 - e^{-\text{miera ukončenia liečby}})$  len aproximáciu

a v modeli nie je zohľadnené, že pacient nemôže absolvovať viac ako jednu udalosť počas cyklu (pacient nemôže ukončiť liečbu kvôli progresii, úmrtiu a AE zároveň). Následne riziko ukončenia liečby môže byť nadhodnotené a modelované ToT podhodnotené. Kvôli krátkemu modelovanému cyklu (28 dní) však neočakávame významný vplyv tohto zjednodušenia [35].

### Náklady na intervenciu a komparátory

**Neakceptujeme** použité náklady na balenia APA a ENZA.

Náklady na APA sme upravili na neverejnú výšku úhrady z verejného zdravotného poistenia (VZP) podľa platnej MEA zmluvy pre liek Erleada s držiteľom registrácie lieku Erleada (uplatnená výška úhrady ■■■ €, t. j. zľava z verejnej úhrady vo výške ■■■ %).

Náklady na ENZA sme upravili na neverejnú výšku úhrady z VZP podľa platnej MEA zmluvy s držiteľom registrácie lieku Xtandi (uplatnená výška úhrady ■■■ €, t. j. zľava z verejnej úhrady vo výške ■■■ %). Táto zmena NIHO voči základnému scenáru:

- zvyšuje ICUR o ■■■ €/QALY v porovnaní s APA + ADT,
- zvyšuje ICUR o ■■■ €/QALY v porovnaní s ENZA + ADT.

### Náklady na následnú liečbu

**Neakceptujeme** použité náklady na balenia ENZA, ktoré sú zahrnuté aj v následnej liečbe v každom ramene. Zmena výšky úhrady za ENZA je uvedená vyššie.

### Ostatné náklady

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

#### 5.1.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Informácie uvedené vo FER boli zrozumiteľné, avšak nie vždy zodpovedali predloženým nastaveniam v modeli. FER spĺňa požiadavky definované v metodologickej príručke. Niektoré nastavenia sme v rámci hodnotenia upravili za účelom vyššej klinickej plauzibility. FEM pracuje spoľahlivo, výsledky prepočítava automaticky a okamžite.

## 5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)

### 5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Tabuľka 18: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR

Výsledky	DAR + ADT	APA + ADT	ENZA + ADT
Roky života (nediskontované)	■	8,78	8,62
<b>QALY</b>			
Pred progresiou	■	0,85	0,72
Po progresii	■	2,86	2,89
Zníženie kvôli AE	■	-0,0004	-0,0001
<b>Spolu</b>	■	<b>3,71</b>	<b>3,62</b>
<b>Náklady (€)</b>			
Lieky a podanie	■	37 178	32 201
Následná liečba	■	18 531	18 864
Ostatné náklady	■	4 441	4 385
AE	■	117	46
<b>Spolu</b>	■	<b>60 267</b>	<b>55 497<sup>12</sup></b>
<b>DAR + ADT vs.</b>			
Inkrementálne QALY	-	■	■
Inkrementálne náklady (€)	-	■	■
<b>ICUR (€/QALY)</b>	-	43 772	45 638
Prahová hodnota (€/QALY) <sup>13</sup>	-	48 029	48 029

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

### 5.2.2 Úpravy vykonané NIHO

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení modelu oproti základnému scenáru predloženého DR voči komparátorom APA + ADT a ENZA + ADT. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení.

Úpravy (zoraďené podľa poradia v texte):

- zmena zdroja účinnosti:
  - v porovnaní s APA + ADT znižuje ICUR (-■ €/QALY),
  - v porovnaní s ENZA + ADT znižuje ICUR (-■ €/QALY).
- vypnutie prínosov intervencie voči komparátorom v parametroch klinickej účinnosti:
  - v porovnaní s APA + ADT znižuje ICUR (-■ €/QALY),
  - v porovnaní s ENZA + ADT znižuje ICUR (-■ €/QALY).
- úprava výpočtu zotrvania pacientov na liečbe:
  - v porovnaní s APA + ADT znižuje ICUR (-■ €/QALY),
  - v porovnaní s ENZA + ADT znižuje ICUR (-■ €/QALY).
- úhrady za komparátory podľa platnej MEA zmluvy:
  - v porovnaní APA + ADT znižuje ICUR (-■ €/QALY),
  - v porovnaní s ENZA + ADT znižuje ICUR (-■ €/QALY).

<sup>12</sup> Nepresnosť pri výsledných nákladoch vzniká zaokrúhľovaním údajov, pričom predložený model zohľadňuje niekoľko desatinných miest a je najpresnejším zdrojom údajov.

<sup>13</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 údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona č. 363/2011 Z. z. Používame aktualizované prahové hodnoty pre rok 2026.

### 5.2.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Podľa NIHO nastavenia dosahuje DAR + ADT voči APA + ADT ICUR vo výške ■■■ €/QALY, pričom prahová hodnota je 48 029 €/QALY. DAR + ADT dosahuje klinický prínos voči APA + ADT ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje DAR + ADT voči ENZA + ADT ICUR vo výške ■■■ €/QALY, pričom prahová hodnota je 48 029 €/QALY. DAR + ADT dosahuje klinický prínos voči ENZA + ADT ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €.

**Aby bol liek Nubeqa v požadovanej indikácii nákladovo efektívny podľa § 7 odseku 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 049,65 € a zľavu ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■■■ €.**

Tabuľka 19: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu

Výsledky	DAR + ADT	APA + ADT	ENZA + ADT
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■	■■■
<b>QALY</b>			
Pred progresiou	■■■	■■■	■■■
Po progresii	■■■	■■■	■■■
Zníženie kvôli AE	■■■	■■■	■■■
<b>Spolu</b>	■■■	■■■	■■■
<b>Náklady (€)</b>			
Lieky a podanie	■■■	■■■	■■■
Následná liečba	■■■	■■■	■■■
Ostatné náklady	■■■	■■■	■■■
AE	■■■	■■■	■■■
<b>Spolu</b>	■■■	■■■	■■■
<b>DAR + ADT vs.</b>			
Inkrementálne QALY	-	■■■	■■■
Inkrementálne náklady (€)	-	■■■	■■■
<b>ICUR (€/QALY)</b>	-	■■■	■■■
Prahová hodnota (€/QALY) <sup>14</sup>	-	48 029	48 029

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

### 5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20 – 30-tisíc €/QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 20: 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 zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
<b>Vysoká</b>	<b>Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy</b>
Extrémna	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy

<sup>14</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 údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona č. 363/2011 Z. z. Používame aktualizované prahové hodnoty pre rok 2026.

**Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú.** To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*) a doplniť podmienky pre zníženie zostatkovej klinickej neistoty. Diskusiu uvádzame nižšie.

Model obsahoval viaceré zdroje neistoty, na základe ktorých môže byť výsledok nákladovej efektívnosti optimistický:

- Modelovanie ToT v nastavení NIHO bolo založené na viacerých neistých predpokladoch (predpoklad konštantnej miery ukončenia liečby v dôsledku AE, použitie priemerných hodnôt zo štúdie ARANOTE pre ITT populáciu, neistota ohľadom numerických hodnôt pomeru miery ukončenia liečby v dôsledku AE a iné, pozri kapitolu 5.1.6).
- Modelovanie účinnosti DAR + ADT vychádza z analýzy ku ktorej DR nedodal presné podklady k ukazovateľom vstupujúcim do modelu. Podklady dodané DR produkujú v modeli výrazne odlišné výsledky (ML-NMR voči NMA založenej na proporcionálnych hazardoch). V kontexte všetkých zmien NIHO (modelovanie ToT v závislosti od PFS) môže mať modelovanie PFS vplyv na výsledok napriek tomu, že sa modeluje rovnaké PFS pre intervenciu aj komparátory. Z týchto dôvodov ostáva pri tomto nastavení neistota.
- Vyššie uvedené neistoty predstavujú ekonomickú neistotu, ktorá sa dá znížiť požadovaním dodatočnej zľavy a ich celkovú mieru považujeme za **strednú**.
- Predpoklad podobnej účinnosti režimu DAR + ADT v porovnaní s relevantnými komparátormi pri liečbe pacientov s nízkym objemom mHSPC nevhodných na chemoterapiu je spojený s **vysokou mierou** neistoty (pozri kapitolu 4.5.2). V prípade, že by v klinickej praxi režim DAR + ADT dosiahol nižšiu účinnosť voči komparátorom, by záver celkového hodnotenia nákladovej efektívnosti bol neodporúčať rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Nubeqa o požadovanú indikáciu. Slovenská legislatíva neumožňuje vstup lieku s menším prínosom ako komparátor, ani v prípade, že by dosiahol nižšie celkové náklady pre systém. Z uvedeného dôvodu nie je možné túto neistotu plne znížiť požadovaním nižšej jednotkovej úhrady za liek Nubeqa. Ako alternatívu pre zníženie klinickej neistoty ohľadom modelovania podobného účinku navrhujeme požadovať prehodnotenie nákladovej efektívnosti lieku Nubeqa v požadovanej populácii po určitom časovom období alebo dohodnúť vhodné výkonnostné podmienky v MEA zmluve.

## 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. Dopad na rozpočet podľa NIHO

#### 6.1.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR

Pôvodný scenár DR predstavuje model dopadu na rozpočet (BIA, z angl. Budget Impact Analysis) predložený 28. 8. 2025 spolu so žiadosťou o rozšírenie indikačného obmedzenia hodnoteného lieku. DR na základe NIHO výzvy na opravu zo dňa 19. 1. 2026 [33] predložil upravený BIA model spolu s analýzou minimalizácie nákladov (CMA, z angl. Cost-Minimization Analysis). Upravený FEM neakceptujeme z dôvodu preukázaného štatisticky významného prínosu intervencie voči komparátorom v ukazovateľoch klinickej bezpečnosti, ako je podrobne uvedené v časti 4.4 tohto hodnotenia. Z uvedeného dôvodu ďalej hodnotíme pôvodne predložený BIA model v súlade s kapitolou 5.

**Akceptujeme s neistotou** predpoklad podielu novoprogredovaných hormonálne senzitivných pacientov podľa DR. Odpovede lekárov týkajúce sa hormonálnej senzitivity u prevalentných pacientov neboli v kvalitatívnom prieskume DR jednotné. Časť respondentov uviedla, že väčšinu pacientov predstavujú hormonálne senzitivní pacienti, zatiaľ čo iní experti považovali za väčšinovú skupinu pacientov s hormonálnou rezistenciou. DR následne aplikoval rovnomerné rozdelenie zastúpenia hormonálne senzitivných a rezistentných pacientov pomerom 50 % : 50 %, čo predstavuje výraznú neistotu. NIHO nedisponuje inými dostupnými údajmi, preto nastavenie neupravujeme.

**Akceptujeme s neistotou** odhad penetrácie trhu podľa DR. Miera penetrácie 46 % sa javí ako vysoká, vzhľadom na dostupnosť dvoch ďalších dvojkombinačných liečebných režimov vhodných pre pacientov s hodnotenou indikáciou. Iné údaje však nie sú dostupné, preto nastavenie akceptujeme.

**Neakceptujeme** modelovanie ToT kriviek ani úhrady za APA a ENZA vstupujúce do výpočtov. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Náklady na APA sme upravili na neverejnú výšku úhrady z verejného zdravotného poistenia (VZP) podľa platnej MEA zmluvy pre liek Erleada s držiteľom registrácie lieku Erleada (uplatnená výška úhrady ■■■ €, t. j. zľava z verejnej úhrady vo výške ■■■ %).
- Náklady na ENZA sme upravili na neverejnú výšku úhrady z VZP podľa platnej MEA zmluvy s držiteľom registrácie lieku Xtandi (uplatnená výška úhrady ■■■ €, t. j. zľava z verejnej úhrady vo výške ■■■ %).
- Nepodarilo sa nám dohľadať presný zdroj ToT v nastavení DR. Nakoľko neakceptujeme modelovanie ToT DR vo FEM, tieto krivky upravujeme podľa NIHO zmien podrobne popísaných v časti 5.1.6 tohto hodnotenia aj v BIA. Toto nastavenie je spojené s neistotou v súlade s diskusiou v časti 5.3.

#### 6.1.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu z verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Nubeqa v kombinácii s ADT (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ■■■ € (z toho náklady na liek Nubeqa vo výške ■■■ €) a čistý dopad liečby liekom Nubeqa v kombinácii s ADT vo výške ■■■ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu penetrácie, podielu novoprogredovaných hormonálne senzitivných pacientov a modelovania ToT kriviek. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 21 a Tabuľka 22).

Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

	2026*	2027	2028	2029	2030
Počet začínajúcich pacientov	81	202	222	239	247
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	78	247	400	532

Počet pacientov spolu	81	280	469	638 <sup>15</sup>	779
<b>Náklady na liek Nubeqa pri požadovanej úhrade (■ €)</b>	■	■	■	■	■
<b>Náklady na liek Nubeqa pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)</b>	■	■	■	■	■
Ostatné liečivá (ADT)	17 169 €	140 470 €	269 651 €	386 077 €	482 108 €
<b>Hrubý dopad pri požadovanej úhrade</b>	■	■	■	■	■
<b>Hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade</b>	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (APA + ADT a ENZA + ADT)	■	■	■	■	■
<b>Čistý dopad pri požadovanej úhrade</b>	■	■	■	■	■
<b>Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade</b>	■	■	■	■	■

\*Predpokladaný dátum vstupu 01. 08. 2026.

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

Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1. - 12. mesiac	13. - 24. mesiac	25. - 36. mesiac
Počet začínajúcich pacientov	195	212	235
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	177	335
Počet pacientov spolu	195	389	570
<b>Náklady na liek Nubeqa pri požadovanej úhrade (■ €)</b>	■	■	■
<b>Náklady na liek Nubeqa pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)</b>	■	■	■
Ostatné liečivá (ADT)	82 558 €	217 343 €	339 684 €
<b>Hrubý dopad pri požadovanej úhrade</b>	■	■	■
<b>Hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade</b>	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (APA + ADT a ENZA + ADT)	■	■	■
<b>Čistý dopad pri požadovanej úhrade</b>	■	■	■
<b>Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade</b>	■	■	■

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

<sup>15</sup> Nepresnosť pri výsledných nákladoch vzniká zaokrúhľovaním údajov, pričom predložený model zohľadňuje niekoľko desiatinných miest a je najpresnejším zdrojom údajov.

## 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?
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?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
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?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?
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

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

Liečba DAR + ADT nepreukázala signifikantné zlepšenie v parametroch klinickej účinnosti v porovnaní s komparátormi. Podľa názoru klinických odborníkov zapojených do hodnotenia ide v prípade DAR v dvojkombinácii s ADT o liečbu s priaznivým bezpečnostným profilom a minimálnymi liekovými interakciami, ktorá predstavuje liečebný režim vhodný pre pacientov s nízkym objemom ochorenia a komorbiditami, ktorí nie sú indikovaní na chemoterapiu.

### 7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Zapojení klinickí odborníci sa zhodli, že implementácia hodnoteného liečiva v predmetnej indikácii je dôležitá, pretože zlepšuje kvalitu života pacientov a existuje skupina pacientov, pre ktorú bude liečba významne prospešná.

### 7.1.3 Rovnosť (F0012)

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.).

## 7.2. Organizačné aspekty

### 7.2.1 Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, C0002, B0004, B0008)

DAR sa podáva v tabletovej forme a nie je potrebné podávanie zdravotníckym pracovníkom. Predstavuje alternatívu k liečebným režimom APA + ADT a ENZA + ADT. Pri liečbe je nutné monitorovanie krvného obrazu a sledovanie funkcie pečene. Vzhľadom na priaznivý bezpečnostný profil predpokladáme nižšiu organizačnú záťaž ako u komparátorov.

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

Podľa návrhu indikačného obmedzenia liečbu indikuje onkológ alebo onkourológ. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne a má byť hradená do klinickej progresie ochorenia. Klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti DAR existujú prevažne pre pacientov s ECOG skóre 0-1 (Tabuľka 4). Z toho dôvodu navrhujeme doplniť do indikačného obmedzenia podmienku dobrého výkonnostného stavu. Zapojení odborníci uviedli, že liečbu má predpisovať klinický onkológ alebo onkourológ.

## 7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Z dôvodu chýbajúceho vstupu pacientov na Slovensku nie sú dostupné informácie o očakávaníach pacientov v súvislosti s hodnotenou intervenciou. Predpokladáme, že pacienti by očakávali zlepšenie najmä v predĺžení života a predĺžení prežívania bez progresie.

Pacientska organizácia Prostate Cancer UK uvádza, že režim DAR + ADT predstavuje rozšírenie existujúcej liečby, čím pacientom poskytuje väčší výber. Hlavnými výhodami tejto liečby pre pacientov sú zlepšenie prežívania a spomalenie progresie v porovnaní s monoterapiou ADT, v kombinácii s priaznivým bezpečnostným profilom DAR. Výhodou tejto liečby je absencia chemoterapie, ktorá má pre pacientov aj praktické výhody, ako napríklad kratší čas strávený cestovaním do nemocnice a v nemocnici, kde dostávajú liečbu. Podľa Prostate Cancer UK je jednou z hlavných obáv pacientov v tejto indikácii bod, kedy sa ich rakovina prostaty stane kastrofórnou. Vtedy veria, že „ich rakovina postupuje a že im dôjde možnosti“. Podľa organizácie údaje priamo porovnávajúce terapiu DAR + ADT s inými ARPI režimami neexistujú, ale dáta naznačujú porovnateľnú účinnosť. Táto liečba by preto predstavovala ďalšiu účinnú voľbu pre pacientov v tomto štádiu ochorenia, poskytujúc väčší pocit kontroly, ktorý môže pomôcť zmierniť úzkosť [1].

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

Podľa Odborníka A a B v súčasnosti na Slovensku neexistuje skupina pacientov bez prístupu k terapii. Odborníčka C zdôraznila benefity liečby polymorbídnych pacientov režimom DAR + ADT v prípade rozšírenia indikácie.

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

Z dôvodu chýbajúceho vstupu pacientov na Slovensku nie sú dostupné informácie o očakávaniach pacientov v súvislosti s hodnotenou intervenciou a jej vplyvom na aktivity, každodenný život a schopnosť pracovať.

Podľa Prostate Cancer UK je únava hlavný AE, ktorý mení život a bráni každodenným aktivitám, čo môže následne ovplyvniť aj rodinu a opatrovateľov pacientov. Terapia DAR + ADT nezvýšila únavu v porovnaní so samotnou ADT. To naznačuje, že táto liečba by mohla byť obzvlášť prospešná pri predchádzaní únave. DAR má tiež nižší počet liekových interakcií ako ENZA a APA, čo z neho robí potenciálne cennú možnosť pre pacientov užívajúcich lieky na iné ochorenia [1].

### **7.3.4 Komunikácia lekár-pacient (H0203)**

Každá liečba vyžaduje dôsledné vysvetlenie lekárom a pochopenie jej cieľa, priebehu a limitácií pacientom. Zapojení odborníci nepoukázali na konkrétne špecifiká a preto nepredpokladáme špecifické aspekty v komunikácii.

### **7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)**

DAR sa vzhľadom na charakteristiku ochorenia podáva dospelým pacientom v pokročilom veku. Títo pacienti boli predmetom štúdií účinnosti a bezpečnosti DAR. Neexistujú žiadne klinické údaje o použití liečiva u pacientov s anamnézou klinicky významného kardiovaskulárneho ochorenia v posledných 6 mesiacoch, gastrointestinálnymi problémami, ťažkou poruchou funkcie pečene alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek. Títo pacienti boli vylúčení z klinických štúdií a účinnosť ani bezpečnosť DAR u nich nebola preukázaná. Silné induktory CYP3A4 a P-gp môžu znížiť plazmatické koncentrácie DAR a ich užívanie sa počas liečby neodporúča, ak existuje terapeutická alternatíva. U pacientov sa majú sledovať nežiaduce reakcie spôsobené substrátmi BCRP, OATP1B1 a OATP1B3, pretože súbežné podávanie s DAR môže zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto substrátov. Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu s rosuvastatínom, pokiaľ existuje terapeutická alternatíva. Liek Nubeqa obsahuje laktózu. Pacienti s galaktózovou intoleranciou, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek [3].

## **7.4. Právne aspekty**

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

## 8. Zdroje

- [1] NICE: Darolutamide with androgen deprivation therapy for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer. Committee Papers. Dostupné online dňa 18. 11. 2025 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1109/evidence/committee-papers-pdf-15489841213>
- [2] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Nubeqa a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 23648 – typ ZM – Nubeqa (daratumumab). Dostupné 7. 11. 2025 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/37754>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [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] Bačik A., Kozák D., Palenčár M.; Liečivo darolutamid (Nubeqa) na liečbu kastračne rezistentného nemetastatického karcinómu prostaty (nmCRCP); Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu č. 06; 2022, Bratislava: NIHO.
- [5] Cancer Research UK (2025) *Prostate cancer*. Dostupné 11/2025 online z: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/prostate-cancer>
- [6] Česká onkologická spoločnosť. (2025). Modrá kniha České onkologické spoločnosti (31. aktualizace). Dostupné na: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinami-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>
- [7] Fizazi K, Attard G, Azad AA, Baciarello G, Beltran H, Bjartell A, Blanchard P, Bossaert F, Castro E, Compérat E, de Bono J, Deschamps A, Efstathiou E, Emmett L, Fanti S, Fonteyne V, González-Del-Alba A, Gravis G, James ND, Kanesvaran R, McDermott RS, Mehra N, Parker C, Renard-Penna RM, Rubin MA, Saad F, Sweeney C, Tilki D, Tombal B, Tree AC, Walz J, Zilli T, Gillesen S; ESMO Guidelines Committee. Advanced and metastatic prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2026 Feb 10;S0923-7534(26)00042-6. doi: 10.1016/j.annonc.2026.01.015. Epub ahead of print. PMID: 41679466
- [8] EMA. Nubeqa: EPAR - Product information. Dostupné online dňa 10. 11. 2025 na: [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_sk.pdf)
- [9] MZ SR. Rozhodnutie o zmene indikačného obmedzenia referenčnej skupiny L02BB06 Darolutamid v ZKL. Dostupné online dňa 10. 11. 2025 na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/RequestDecision/8815>
- [10] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 01. 05. 2026 – 31. 05. 2026; Dostupné online dňa 06. 05. 2026 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202605>
- [11] EMA. Zytiga: EPAR - Product information. Dostupné online dňa 14. 11. 2025 na: [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/zytiga-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_sk.pdf)
- [12] MZ SR, NIHO výzva na opravu 37754 Nubeqa v dvojkombinácii. Dostupné online dňa 04. 03. 2026 na odkaze: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/37754>
- [13] Saad F, Vjaters E, Shore N, Olmos D, Xing N, Pereira de Santana Gomes AJ, Cesar de Andrade Mota A, Salman P, Jievaltas M, Ulys A, Jakubovskis M, Kopyltsov E, Han W, Nevalaita L, Testa I, Le Berre MA, Kuss I, Haresh KP; ARANOTE Study Investigators. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. *J Clin Oncol*. 2024 Dec 20;42(36):4271-4281. doi: 10.1200/JCO-24-01798. Epub 2024 Sep 16. PMID: 39279580.
- [14] DR. NMA vypracovaná spoločnosťou Clifton Insights Inc. poskytnutá na účely kategorizácie lieku Nubeqa. ID 23648 – typ ZM – Nubeqa (daratumumab). Dostupné 7. 11. 2025 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/37754>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [15] ClinicalTrials.gov Darolutamide in Addition to ADT Versus ADT in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (ARANOTE) Dostupné online dňa 17. 11. 2025 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04736199?cond=NCT04736199&rank=1&tab=table>
- [16] Halabi S, Roy A, Rydzewska L, Guo S, Godolphin P, Hussain M, Tangen C, Thompson I, Xie W, Carducci MA, Smith MR, Morris MJ, Gravis G, Dearnaley DP, Verhagen P, Goto T, James N, Buyse ME, Tierney JF, Sweeney C; STOPCAP/ICECaP Collaboration. Radiographic Progression-Free Survival and Clinical Progression-Free Survival as Potential Surrogates for Overall Survival in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2024 Mar 20;42(9):1044-1054. doi: 10.1200/JCO.23.01535.
- [17] A. Shahid et al. (eds.), STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales, 81DOI 10.1007/978-1-4419-9893-4\_13, © Springer Science+Business Media, LLC 2012.
- [18] Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta KJ. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Urology*. 1997 Dec;50(6):920-8. doi: 10.1016/S0090-4295(97)00459-7.

- [19] Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):737-46. doi: 10.1056/NEJMoa1503747. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26244877.
- [20] Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, De Porre P, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN; LATITUDE Investigators. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 27;377(4):352-360. doi: 10.1056/NEJMoa1704174. Epub 2017 Jun 4. PMID: 28578607.
- [21] Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, Coskinas X, Frydenberg M, Hague WE, Horvath LG, Joshua AM, Lawrence NJ, Marx G, McCaffrey J, McDermott R, McJannett M, North SA, Parnis F, Parulekar W, Pook DW, Reaume MN, Sandhu SK, Tan A, Tan TH, Thomson A, Tu E, Vera-Badillo F, Williams SG, Yip S, Zhang AY, Zielinski RR, Sweeney CJ; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 11;381(2):121-131. doi: 10.1056/NEJMoa1903835. Epub 2019 Jun 2. PMID: 31157964.
- [22] Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Özgüroğlu M, Uemura H, Ye D, Deprince K, Naini V, Li J, Cheng S, Yu MK, Zhang K, Larsen JS, McCarthy S, Chowdhury S; TITAN Investigators. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 4;381(1):13-24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307. Epub 2019 May 31. PMID: 31150574.
- [23] James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Ritchie AWS, Amos CL, Gilson C, Jones RJ, Matheson D, Millman R, Attard G, Chowdhury S, Cross WR, Gillissen S, Parker CC, Russell JM, Berthold DR, Brawley C, Adab F, Aung S, Birtle AJ, Bowen J, Brock S, Chakraborti P, Ferguson C, Gale J, Gray E, Hingorani M, Hoskin PJ, Lester JF, Malik ZI, McKinna F, McPhail N, Money-Kyrle J, O'Sullivan J, Parikh O, Protheroe A, Robinson A, Srihari NN, Thomas C, Wagstaff J, Wylie J, Zarkar A, Parmar MKB, Sydes MR; STAMPEDE Investigators. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017 Jul 27;377(4):338-351. doi: 10.1056/NEJMoa1702900. Epub 2017 Jun 3. PMID: 28578639.
- [24] Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, Attard G, Chowdhury S, Cross W, Gillissen S, Malik ZI, Jones R, Parker CC, Ritchie AWS, Russell JM, Millman R, Matheson D, Amos C, Gilson C, Birtle A, Brock S, Capaldi L, Chakraborti P, Choudhury A, Evans L, Ford D, Gale J, Gibbs S, Gilbert DC, Hughes R, McLaren D, Lester JF, Nikapota A, O'Sullivan J, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Rudman SM, Shaffer R, Sheehan D, Simms M, Srihari N, Strebel R, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Varughese M, Wagstaff J, Parmar MKB, James ND; STAMPEDE Investigators. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol*. 2018 May 1;29(5):1235-1248. doi: 10.1093/annonc/mdy072. PMID: 29529169.
- [25] Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, Brawley CD, Calvert J, Chowdhury S, Cook A, Cross W, Dearnaley DP, Douis H, Gilbert D, Gillissen S, Jones RJ, Langley RE, MacNair A, Malik Z, Mason MD, Matheson D, Millman R, Parker CC, Ritchie AWS, Rush H, Russell JM, Brown J, Beesley S, Birtle A, Capaldi L, Gale J, Gibbs S, Lydon A, Nikapota A, Omlin A, O'Sullivan JM, Parikh O, Protheroe A, Rudman S, Srihari NN, Simms M, Tanguay JS, Tolan S, Wagstaff J, Wallace J, Wylie J, Zarkar A, Sydes MR, Parmar MKB, James ND; STAMPEDE investigators. Corrigendum to Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol* 2019; 30: 1992-2003. *Ann Oncol*. 2020 Mar;31(3):442. doi: 10.1016/j.annonc.2020.01.002. Epub 2020 Jan 31. Erratum for: *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1992-2003. doi: 10.1093/annonc/mdz396. PMID: 32067690.
- [26] Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, Tombal B, Supiot S, Berthold D, Ronchin P, Kacso G, Gravis G, Calabro F, Berdah JF, Hasbini A, Silva M, Thiery-Vuillemin A, Latorzeff I, Mourey L, Laguerre B, Abadie-Lacourtoisie S, Martin E, El Kouri C, Escande A, Rosello A, Magne N, Schlurmann F, Priou F, Chand-Fouche ME, Freixa SV, Jamaluddin M, Rieger I, Bossi A; PEACE-1 investigators. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet*. 2022 Apr 30;399(10336):1695-1707. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00367-1. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35405085.
- [27] Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, Kopyltsov E, Park CH, Alekseev B, Montesa-Pino Á, Ye D, Parnis F, Cruz F, Tammela TLJ, Suzuki H, Utraiainen T, Fu C, Uemura M, Méndez-Vidal MJ, Maughan BL, Joensuu H, Thiele S, Li R, Kuss I, Tombal B; ARASENS Trial Investigators. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Mar 24;386(12):1132-1142. doi: 10.1056/NEJMoa2119115. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35179323.
- [28] Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Théodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Pouessel D, Mourey L, Beuzeboc P, Zanetta S, Habibian M, Berdah JF, Dauba J, Baciuchka M, Platini C, Linassier C, Labourey JL, Machiels JP, El Kouri C, Ravaud A, Suc E, Eymard JC, Hasbini A, Bousquet G, Soulie M. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Feb;14(2):149-58. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0. Epub 2013 Jan 8. PMID: 23306100.
- [29] Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Shore ND, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen L, Stenzl A. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 10;37(32):2974-2986. doi: 10.1200/JCO.19.00799. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31329516.

[30] Vaishampayan UN, Heilbrun LK, Monk P 3rd, Tejawani S, Sonpavde G, Hwang C, Smith D, Jasti P, Dobson K, Dickow B, Heath EI, Semaan L, Cher ML, Fontana JA, Chinni S. Clinical Efficacy of Enzalutamide vs Bicalutamide Combined With Androgen Deprivation Therapy in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021 Jan 4;4(1):e2034633. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.34633. PMID: 33496795.

[31] CDA-AMC: Darolutamide Clinical and Pharmacoeconomic Combined Report. Dostupné online dňa 18. 11. 2025 na: [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0404-Nubeqa\\_FINAL\\_Combined.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0404-Nubeqa_FINAL_Combined.pdf)

[32] National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0. 2017. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf)

[33] MZ SR, NIHO výzva na opravu 37754 Nubeqa (Darolutamid). Dostupné online dňa 19. 01. 2026 na odkaze: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/RequestAppeal/451>

[34] NICE: Apalutamide with androgen deprivation therapy for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer. Technology appraisal guidance TA741. Dostupné online dňa 18. 11. 2025 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta741/resources/apalutamide-with-androgen-deprivation-therapy-for-treating-hormonesensitive-metastatic-prostate-cancer-pdf-82611309932485>

[35] Jones E, Epstein D, García-Mochón L. A Procedure for Deriving Formulas to Convert Transition Rates to Probabilities for Multistate Markov Models. *Med Decis Making*. 2017 Oct;37(7):779-789. doi: 10.1177/0272989X17696997. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28379779; PMCID: PMC5582645.

## 9. Apendix

### 9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

#### Vstup klinického odborníka B

Liečivo Darolutamid v dvojkombinácii s ADT na liečbu metastatického hormonálne senzitivného karcinómu prostaty u pacientov s nízkym objemom ochorenia nevhodných na chemoterapiu.

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu.</li> <li>• Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu.</li> <li>• Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.</li> <li>• Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.</li> </ul>	
<b>O vás</b>	
Vaše meno	doc. MUDr. Ivan Minčík, PhD.
Názov organizácie	Slovenská urologická spoločnosť o. z.
Pracovná pozícia	prezident
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<b>B0002</b> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. rPFS, oddialenie času do mCRPC, zaužívané parametre kvality života u pacientov s karcinómom prostaty.  2. Signifikantné zníženie rizika progresie ochorenia pri zachovaní kvality života oproti porovnávaciemu ramenu, miera poklesu PSA pod 0.2 ng/ml (nedetegovateľné PSA) u nadpolovičnej časti pacientov liečených skúmanou molekulou.  3. Hodnotené liečivo sa vyznačuje účinnosťou porovnateľnou s dostupnými dubletovými režimami, pričom jeho benefit podľa publikovaných výsledkov spočíva v nižších vedľajších účinkoch liečby, nízkej CNS toxicity a nižšími liekovými interakciami.
<b>A0023</b> 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre	1. Ročne približne 250 pacientov.  2. V navrhovanej indikácii nevidím rozdiely v účinnosti, najvýraznejší benefit sa však môže dostať v podskupine polymorbídnych ako aj u CNS dekompenzovaných pacientov a u pacientov s polypragmáziou.

ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	
<b>A0001</b> Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	-
<b>A0025, A0024, B0001</b> Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?  1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vyhodnotenie PSA, biopsia, multiparametrické MR, celotelové zobrazovacie vyšetrenia (scintigrafia, PSMA PET).</li> <li>2. Enzalutamid a Apalutamid s ADT.</li> <li>3. Nie.</li> <li>4. Docetaxel, Enzalutamid, Rádium-223, Abiraterón acetát.</li> </ol>
<b>B0004</b> Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Po predpísaní liečiva príslušným onkológom alebo onkourológom je darolutamid užívaný perorálne pacientom.
<b>Etické a organizačné aspekty</b>	
<b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	-
<b>F0007</b> Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	Nie.
<b>G0009</b> Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Onkológ , onkourológ.
<b>Ďalšie problémy</b>	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	Nie.
<b>Hlavná správa</b>	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Darolutamid v dvojkombinácii s ADT je schválený poprednými svetovými zdravotníckymi regulačnými agentúrami a je ďalším štandardom liečby mHSPC, s výraznými benefitmi v tolerabilite a znášanlivosti s inými liekmi u pacientov s karcinómom prostaty.</li> <li>• Darolutamid sa vyznačuje minimálnym prienikom cez hematoencefalickú bariéru, čo významne znižuje jeho CNS toxicitu v porovnaní s dostupnými dubletovými liečebnými režimami.</li> </ul>	

- Odborníci na manažment karcinómu prostaty majú pozitívne klinické skúsenosti s darolutamidom v schválených indikáciách a v navrhovanej indikácii ho vieme zaradiť do liečebných algoritmov tak, aby bol maximalizovaný benefit pre vybrané skupiny pacientov.
- Ako predseda Slovenskej urologickej spoločnosti odporúčam zaradiť darolutamid s ADT pre pacientov s nízkoobjemovým mHSPC do verejnej úhrady.

Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

## 9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

### Vstup klinického odborníka A

Liečivo Darolutamid v dvojkombinácii s ADT na liečbu metastatického hormonálne senzitivného karcinómu prostaty u pacientov s nízkym objemom ochorenia nevhodných na chemoterapiu.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*.

Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:

- Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu.
- Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

#### O vás

Vaše meno	prof. MUDr. Michal Mego, DrSc.
Názov organizácie	Národný Onkologický Ústav
Pracovná pozícia	lekár
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	■

#### Zdravotný problém a opis liečiva

<b>B0002</b> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinicky prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. PFS, OS. 2. Zlepšenie PFS alebo OS aspoň o 30 %, resp. 6 mesiacov. 3. Áno.
<b>A0023</b> 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov	1. Nevie, nemáme dáta a prosím robme s tým už niečo, máme tu NCZI ktoré dáta neposkytuje napriek tomu že sa dajú získať minimálne z dávok

vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	ZP, táto položka je pri všetkých liekoch a odpoveď je veštenie, prečo ako štátna inštitúcia netlačíte na MZSR aby Vám dáta NCZI sprístupnilo?  2. Tu sa jedná o špecifickú podskupinu.	
<b>A0001</b> Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	-	
<b>A0025, A0024, B0001</b> Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?  1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. Štandardne, akú odpoveď na túto otázku očakávame?  2. Enzalutamid, Darolutamid, Apalutamid, Abiraterone.  3. V onkológii neexistujú.  4. Docetaxel pri mCRCP.	
<b>B0004</b> Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Klinický onkológ, onkourológ.	
<b>Etické a organizačné aspekty</b>		
<b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Neexistujú.	
<b>F0007</b> Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	Nie.	
<b>G0009</b> Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Klinický onkológ, onkourológ.	
<b>Ďalšie problémy</b>		
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vid' vyššie.</li> </ul>	
<b>Hlavná správa</b>		
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:		
<b>ARPI</b>	<b>Low-volume rPFS efekt</b>	<b>Komentár</b>
<b>Darolutamid</b>	~HR 0,30	Najvýraznejší relatívny efekt v tejto podskupine

<b>Enzalutamid</b>	~HR 0,40–0,50	Silný účinok, ale skúšaný v mix populáciách + CNS AE
<b>Apalutamid</b>	~HR 0,60–0,70	Benefit menší ako pri high-volume
<b>Abiraterón</b>	~HR 0,50–0,60	Dobré, ale menej výrazné pre low-volume
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!		

Ďalšia komunikácia NIHO s klinickým odborníkom A:

Požadované doplnenia	Odpoveď Odborníka A
Dátum telefonického rozhovoru a potvrdenia e-mailom: 14. 11. 2025	Dátum odpovede: 14. 11. 2025
Je podľa Vášho odhadu terapia abiraterón + ADT v SR používaná v indikácii mHSPC s nízkym objemom ochorenia, nevhodných na chemoterapiu, vo viac ako 10 % prípadov?	Pacienti s nízkym objemom predmetného ochorenia bežne nedostávajú chemoterapiu. Zastúpenie ARPI (apalutamid, enzalutamid, abiraterón) je v liečbe týchto pacientov v SR približne rovnaké - nad 10 % vo všetkých 3 prípadoch.

### Vstup klinickej odborníčky C

Liečivo Darolutamid v dvojkombinácii s ADT na liečbu metastatického hormonálne senzitivného karcinómu prostaty u pacientov s nízkym objemom ochorenia nevhodných na chemoterapiu.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*.

Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:

- Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu.
- Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

O vás	
Vaše meno	MUDr. Jana Obertová, PhD.
Názov organizácie	Národný Onkologický Ústav
Pracovná pozícia	klinická onkologička
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	■
Zdravotný problém a opis liečiva	
<b>B0002</b> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky	1. Rádiologické prežívanie bez progresie, čas do prechodu do metastatického kastračne rezistentného karcinómu prostaty, čas do progresie PSA, čas do zahájenia ďalšej protinádorovej liečby, čas do dosiahnutia nedetekovateľného PSA, čas do progresie bolesti a parametre zachovanie kvality života počas liečby. V prípade novej molekuly bez doposiaľ preukázaného benefitu v celkovom prežívaní aj OS.

<p>významnú odpoveď na liečbu?</p> <p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Udržanie kvality života pacienta pri čo najdlhšom prežívaní bez rádiografickej progresie ochorenia (objektívne aspoň o 30% zníženie rizika rPFS oproti porovnávaciemu ramenu v klinickom skúšaní), ako aj čo najdlhšieho oddialenia prechodu do klinického štádia ochorenia mCRPC, kde nastáva významné zníženie kvality života pacienta a skrátenie o prežívania. Miera ukončení terapie kvôli vedľajším účinkom v porovnaní s kontrolným ramenom.</li> <li>Hodnotené liečivo sa vyznačuje účinnosťou porovnateľnou s dostupnými dubletovými režimami, pričom jeho benefit podľa publikovaných výsledkov spočíva v nízkej miere vedľajších účinkov liečby a nižšími liekovými interakciami.</li> </ol>
<p><b>A0023</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Kolko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</li> <li>Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Ročne sa na Slovensku diagnostikuje metastatické štádium hormonálne senzitivného karcinómu prostaty odhadom u približne tisícky pacientov. Z tohto súboru má nízkoobjemové ochorenie približne polovica pacientov. Vzhľadom na to, že darolutamid má veľmi dobrú tolerabilitu a nízku mieru liekových interakcií, má potenciál byť v tejto podskupine pacientov medzi dubletovými alternatívami preferovanou liečbou, čiže mu môžeme odhadnúť mierne nadpolovičnú penetráciu u tejto podskupiny, teda darolutamidovým dubletom s ADT môže byť liečených približne 250 až 300 pacientov ročne.</li> <li>Navrhované indikačné obmedzenie pre podskupinu pacientov s nízkym objemom ochorenia je vhodné vzhľadom na to že títo pacienti sú do veľkej miery asymptomatickí a darolutamid má z našich doterajších skúseností najlepší bezpečnostný profil zároveň najmenšie liekové interakcie. Práve u pacientov s polymedikáciou bude darolutamidový dublet jednoznačne preferovanou voľbou.</li> </ol>
<p><b>A0001</b></p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Podľa môjho názoru nie je v našich podmienkach darolutamid s ADT indikovaný off label.</p>
<p><b>A0025, A0024, B0001</b></p> <p>Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</li> <li>Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</li> <li>Existujú národné ŠDTP?</li> <li>Čo je zaužívaná následná liečba?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Diagnostika a cesta pacienta je závislá od rekurentného a <i>de novo</i> diagnostikovaného karcinómu prostaty. Pri podozrení na základe výsledkov PSA, prípadne DRE sú indikované ďalšie vyšetrenia, vrátane biopsie a zobrazovacích metód na potvrdenie alebo vylúčenie prítomnosti metastáz.</li> <li>Relevantné komparátory k darolutamidu s ADT v súčasnosti predstavujú apalutamid s ADT a enzalutamid s ADT.</li> <li>Neexistujú.</li> <li>Chemoterapia (docetaxel, cabazitaxel), Enzalutamid, Rádiofarmaceutiká (Ra-223, Lutécium), suportívna a paliatívna liečba v závislosti na stave a preferenciách pacienta.</li> </ol>
<p><b>B0004</b></p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Darolutamid si pacient ako tabletový liek administruje doma sám, androgén deprivačná terapia je podávaná v závislosti na forme zväčša ambulantne.</p>
<p><b>Etické a organizačné aspekty</b></p>	
<p><b>H0201</b></p> <p>Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Existuje značná skupina pacientov s karcinómom prostaty, ktorí sa vyznačujú polyfarmáciou a ich medikácia je často kontraindikovaná s dostupnými ARTA dubletovými terapiami. Darolutamid sa vyznačuje minimálnymi liekovými interakciami a je bezpečnejšou alternatívou pred týchto pacientov, ktorým je</p>

	umožnené zachovanie ich pôvodných medikácií a môžu tak byť ich komorbidity naďalej kompenzované bez zníženia kvality života.
<b>F0007</b> Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	Nie.
<b>G0009</b> Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Podobne ako v súčasnosti kategorizované ARPI preparáty v režime s ADT je vhodným preskriptorom preferenčne onkológ a prípadne onkourológ.
<b>Ďalšie problémy</b>	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	Nie.
<b>Hlavná správa</b>	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Darolutamid s ADT predstavuje dobre tolerovateľnú dubletovú liečbu u pacientov s mHSPC s najnižšou mierou CNS toxicity, nežiaducich účinkov a liekových interakcií v klinickej praxi spomedzi dostupných ARPI preparátov, a je špecifický aj tým, že ako jediný dublet mal v registračnej štúdii nižšiu mieru prerušenia liečby kvôli nežiadúcim účinkom v porovnaní s placebo ramenom.</li> <li>• Dubletový režim s darolutamidom je už v klinickej praxi na Slovensku dobre zavedený u pacientov s nmCRPC.</li> <li>• V mHSPC máme na Slovensku dobré skúsenosti s darolutamidom v tripletovom režime s docetaxelom, najmä u pacientov s vysokým objemom ochorenia.</li> <li>• Značná časť populácie intenzifikáciu docetaxelom nepotrebuje, a na základe post-hoc analýz registračných štúdií sa práve zvolená populácia s nízkym objemom ochorenia javí ako najvhodnejšia skôr na dubletový režim, preto odporúčam zaradenie darolutamidu s ADT do zoznamu hrađených liekov z verejného zdravotného poistenia v držiteľom navrhovanej indikácii.</li> </ul>	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

### 9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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

### 9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

#### Vstup patientskej organizácie

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

## 9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva darolutamid v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie.

Výzva na doplnenie č. 1

<b>Požadované doplnenia</b>	<b>Odpoveď DR</b>	<b>Vyhodnotenie odpovede DR</b>
Dátum zverejnenia výzvy: 19.01.2026	Dátum odpovede: 18.02.2026	
<p>Doplniť FER o komparátor abiraterón + ADT (ABI + ADT).</p> <p>Doplniť FER o dôkaz klinickej účinnosti a bezpečnosti hodnotenej intervencie voči všetkým relevantným komparátorom.</p> <p>Upraviť FEM tak, aby boli hlavné použité zdroje v súlade s predloženými klinickými dôkazmi o účinnosti intervencie voči relevantným komparátorom.</p>	<p>DR poskytol rozšírený kvalitatívny prieskum o použití ABI + ADT u pacientov v hodnotenej indikácii a zmenil typ predkladanej analýzy na CMA s predložením nového FEM.</p>	<p>Akceptujeme argumentáciu a dôkazy DR, že v prípade ABI + ADT nejde o relevantný komparátor pre hodnotenú indikáciu.</p> <p>Neakceptujeme zmenu predloženej analýzy nákladovej efektívnosti na CMA z dôvodu preukázaného štatisticky významného prínosu intervencie voči komparátorom v ukazovateľoch klinickej bezpečnosti, ktorý podrobne popisujeme v časti 4.4 tohto hodnotenia.</p>