

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Nubeqa 300 mg filmtabletta 112x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **kiemelt**, indikációhoz kötött támogatását kéri a következő indikációban:

EÜ100 8/h3: Prosztatákban szenvedő férfiak kezelésére a meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján.

A készítmény hatóanyaga az L02BB06 ATC-kódú **darolutamid**, mely jelenleg nem támogatott.

A Nubeqa 300 mg filmtabletta 112x készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat:

„A **NUBEQA** felnőtt férfiak kezelésére javallt:

- *nem metasztatikus, kasztráció-rezisztens prosztatarák (non-metastatic castration resistant prostate cancer, nmCRPC) kezelésére olyan betegeknél, akiknél a metasztatikus betegség kialakulásának kockázata magas;*
- *metasztatikus, hormonszenzitív prosztatarák (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) kezelésére androgén-deprivációs kezeléssel kombinációban;*
- *metasztatikus, hormonszenzitív prosztatarák (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) kezelésére docetaxellel és androgén-deprivációs kezeléssel kombinációban”*

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Prosztatákban szenvedő férfiak kezelésére a meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján	darolutamid (napi 2x600 mg) + ADT	apalutamid + ADT enzalutamid + ADT	rPFS, OS, biztonságosság, életminőség
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	metasztatikus, hormonszenzitív prosztatarákban szenvedő felnőttek			
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő				azonos hatásosság - CMA

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Metasztatikus, hormonszenzitív prosztata daganat (mHSPC) terápiája során az alábbi kezelések alkalmazhatók androgén deprivációs terápiával (ADT) kombinációban:

- triplet terápia

- abirateron + docetaxel + ADT (irányelvekben szereplő, de még nem törzskönyvezett)
- darolutamid + docetaxel + ADT
- doublet terápiák
 - apalutamid + ADT
 - enzalutamid + ADT
 - darolutamid + ADT
 - abirateron + ADT
 - docetaxel + ADT
 - radioterápia + ADT

Az ADT önmagában abban az esetben javasolt első vonalbeli szisztémás kezelésként, ha a beteg nem alkalmas kombinációs terápiára.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A prosztatata daganatok kezelését hazai környezetben a hatályos finanszírozási eljárásrend határozza meg. Metasztatikus, hormonszenzitív esetben (mHSPC) az alábbi kezelések jöhetnek szóba:

- korábban diagnosztizált, lokálisan ellátott, áttétessé váló prosztatadaganat ADT nélkül:
 - kasztráció (bilaterális orchidectomia)
 - ADT +/- radioterápia
 - ADT + apalutamid (bármely volumen, bármely rizikó)
 - ADT + enzalutamid (bármely volumen, bármely rizikó)
- újonnan áttétesen felismert prosztatadaganat:
 - kis volumen: ADT + prosztatata (+/- áttét) SBRT
 - nagy volumen:
 - ADT + docetaxel (6x)
 - magas rizikó: abirateron-prednizonon/prednizon
 - abirateron kontraindikációja: ADT + apalutamid, ADT + enzalutamid
 - magas rizikó: abirateron-prednizonon/prednizon
 - abirateron kontraindikációja: ADT + apalutamid, ADT + enzalutamid
 - nem magas rizikó, nem nagy volumen:
 - ADT + apalutamid
 - ADT + enzalutamid
 - obszerváció, ha a beteg nem alkalmas aktív kezelésre +/- palliatív RT

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költségminimalizációs elemzésében az enzalutamid + ADT és apalutamid + ADT kezelések a komparátor terápiák. A Kérelmező a megjelölt komparátorokkal azonos finanszírozási környezetet feltételez (újonnan diagnosztizált, magas rizikójú betegség esetén csak abirateron kontraindikációja esetén).

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

Az apalutamid + ADT és enzalutamid + ADT kezeléssel szemben a relatív hatásosságra vonatkozó adatok egy nem publikált hálózatos metaanalízisből származnak. A hatásossági végpontok a progressziómentes túlélés (PFS) és teljes túlélés (OS) voltak, továbbá biztonságossági és életminőségbeli változók is összehasonlításra kerültek. Az elemzés eredményei alapján nem mutatkozott szignifikáns PFS és OS különbség a darolutamid + ADT és más doublet ARPI-k között. Ugyanakkor darolutamid + ADT kezelés biztonságossági profilja kedvezőbbnek bizonyult.

Az abszolút kockázat-csökkenést jellemző minimálisan szükséges kezelési idő /betegszám kiszámítása a klinikai többletelőny meglétének nem igazolható volta miatt nem releváns.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben az előző fejezetben bemutatott indirekt összehasonlítás adatai alapján a Kérelmező nem feltételez hatásosságbeli különbséget a kérelmezett terápia és a komparátor kezelések között.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

Költségminimalizációs típusú elemzés készült, melyben a Nubeqa 300 mg filmtabletta 112x +ADT terápia alapesetben az enzalutamid+ADT terápiával, illetve az apalutamid+ADT kezeléssel kerül összevetésre. A benyújtott elemzés finanszírozói nézőpontból készült és a direkt gyógyszerköltségek összevetésére fókuszál. Az elemzés alapjául egy globális fejlesztésű, Excel alapú modell szolgál, melyben 28 napos ciklushossz került alkalmazásra, amely illeszkedik a darolutamid adagolási rendjéhez.

Az elemzésben a készítmények terápiákhoz kapcsolódó költségeit vették figyelembe és csak a Gyógyszerkasszában jelentkező kiadások kerültek számszerűsítésre.

A választott elemzéstípus megfelelőnek tekinthető.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paramétereit és feltételezései

Az elemzésben használt adatok az orális alkalmazási módú darolutamid (Nubeqa)+ADT hatóanyagot enzalutamid+ADT terápiával, illetve apalutamid+ADT kezeléssel összevető ARANOTE, az ARCHES és a TITAN vizsgálatokból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. Kérelmező a gyógyszeres kezelés költségeinek meghatározásához a hazai, finanszírozói adatforrásokból származó, PUPHA törzsben publikált árakat vette alapul.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzésben a darolutamid (Nubeqa)+ADT (DAR+ADT) terápia) esetében azonos egészségnyereséget és magasabb várható terápiás költséget számszerűsít az enzalutamid+ADT (ENZ+ADT) és az apalutamid+ADT (APA+ ADT) komparátorokkal szemben. A költségminimalizáció nem teljesül.

A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke APA+ADT-vel szemben XXX%, ENZ+ADT-vel szemben XXX%.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a darolutamid+ADT terápia esetében (figyelembe véve a XXX %, XXX %, XXX %, XXX %-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére XXX, XXX, XXX és XXX főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező a költségek meghatározásához hazai, finanszírozói adatforrásokból származó, a PUPHA törzsben publikált árakat vette figyelembe. A költségvetési hatás elemzésben a Nubeqa 300 mg filmtabletta listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, éves költsége az első évben XXX Ft. Az enzalutamid+ADT (ENZ+ADT) terápia gyógyszeres kezelési költsége évente XXX Ft, míg az apalutamid+ADT (APA+ ADT) terápia gyógyszeres kezelési költsége évente XXX Ft. A Kérelmező a költségvetési hatás elemzésben a kérelmezett termék és a komparátor termékek bruttó fogyasztói árát hasonlította össze.

6.3. Költségvetési hatás

A darolutamid+ADT terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. Az apalutamid+ADT és az enzalutamid+ADT komparátorok költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A relatív hatásossági adatok indirekt összehasonlításból származnak, az elemzés komparátoraival szemben az OS és PFS végpontokon szignifikáns különbség nem tapasztalható, így a klinikai többletelőny megléte nem igazolható.

Hazai környezetben, magas rizikójú betegség esetén a komparátor készítmények csak abirateron kezelés kontraindikációja esetén támogatottak. A Kérelmező a benyújtott elemzésben a megjelölt komparátorokkal azonos finanszírozási környezetet feltételez, ami az áttekintett evidenciák és irányelvi ajánlások alapján megfelelő, ugyanakkor a Téf megjegyzi, hogy az abirateron-kontraindikált betegek alcsoportjára vonatkozóan nem áll rendelkezésre evidencia sem a hatásosság, sem a relatív hatásosság tekintetében.

Az ARANOTE vizsgálat teljes túlélésbeli eredményei még éretlenek, jelen érettségi szint mellett a darolutamid és placebo csoportok OS adatai közötti különbség nem szignifikáns. Az

éretlen OS adatok indirekt összevetésben történő felhasználása az elemzés következtetéseit további bizonytalansággal terheli.

Az OS adatok éretlensége és a szignifikáns OS előny hiánya következtében az elérhető irányelvekben a kérelmezett kezelés ajánlási erőssége elmarad a komparátor terápiáékétól.

A kérelmezett készítmény támogatásba fogadási kérelmének elbírálása ugyanezen indikációban, docetaxellel kombinációban folyamatban van (AT011/232/2023).

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A benyújtott elemzés limitációja, hogy a kérelemhez mellékelt ADT költségszámolás.xls táblázatban az ADT terápiára adható támogatott hatóanyagok - degarelix, leuprorelin, goserelin, triptorelin, buserelin - napi terápiás költségének, támogatási összegének (normatív, emelt, kiemelt) számítása nem megfelelő.

További limitáció, hogy az beadvány mellé csatolt ADT költségszámolás.xls ADT fülön a CMA és BIM költségek számításainál eltérőek a hónap adatok: 30,44 nap, illetve 28 nap.

8. Nemzetközi kitekintés

A TEF által követett külföldi technológia-értékelő irodák honlapján a kérelmezett indikációban a kérelmezett készítménnyel kapcsolatban értékelés még nem azonosítható. A kanadai CDA-AMC iroda értékelése folyamatban van.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TEF által javasolt besorolása szerint a darolutamid + ADT terápia nyújtotta klinikai többletelőny *megléte* nem igazolható az apalutamid + ADT és enzalutamid + ADT terápia komparátorokhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető PFS és OS végpontokon. Ezt közepes evidencia szintű, indirekt összehasonlításból származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a darolutamid + ADT terápia alkalmazásával többletköltség és azonos mértékű egészségnyereség számszerűsített az apalutamid + ADT és enzalutamid + ADT terápia komparátorokkal szemben. Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján az apalutamid + ADT komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján, hazai körülmények között a kérelmezett terápia költséghatékonyságának igazolásához szükséges árcsökkenés mértéke az apalutamid + ADT terápiával szemben legalább XXX%, míg az enzalutamid+ADT komparátorral szemben legalább XXX%. A darolutamid társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- Az ARANOTE klinikai vizsgálat OS adatainak éretlensége
- Az indirekt összehasonlító elemzés módszertani korlátai

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).