

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a Nubeqa 300 mg filmtabletta, 112 db filmtabletta készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék tételes támogatását kéri a következő új, létesítésre javasolt indikációs ponton:

„Nem metasztatikus, kasztráció-rezisztens prosztaták kezelésére olyan felnőtt férfiaknál, akiknél a metasztatikus betegség kialakulásának kockázata magas.”

A készítmény hatóanyaga, a darolutamid (ATC: L02BB06) hatóanyag, mely jelenleg nem támogatott.

A Nubeqa 300 mg filmtabletta, 112 db alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„A NUBEQA nem metasztatikus, kasztráció-rezisztens prosztaták (non-metastatic castration resistant prostate cancer, nmCRPC) kezelésére javallott olyan felnőtt férfiaknál, akiknél a metasztatikus betegség kialakulásának kockázata magas (lásd 5.1 pont).”

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
nmCRPC, PSADT $\leq$ 10 hónap medián életkor: 74 év Met. kizárása: CT v/és MRI	ADT + darolutamid 2x300 mg	ADT + placebo	Elsődleges: MFS (metastasis-free survival) Másodlagos: OS, fájdalom progresszióig-, első csont- eseményig, első kemoterápiáig eltelt idő (PSA PFS).

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A metasztatikus betegség kialakulása szempontjából nagy kockázatú, nem-metasztatikus kasztráció-rezisztens prosztata carcinomában (nmCRPC, M0CRPC) szenvedő betegek kezelésére a nemzetközi irányelvek a standard androgén-deprivációs terápia apalutamiddal, enzalutamiddal vagy darolutamiddal való kiegészítését javasolják. Az apalutamid, enzalutamid és darolutamid egyaránt EMA által engedélyezett kezelés a fenti indikációban.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg az ADT terápia támogatott, az apalutamid, enzalutamid és darolutamid nem támogatott. Az apalutamid támogatási kérelme a releváns indikációban elbírálás alatt áll.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében az ADT-kezelést választotta komparátornak, mivel az androgén-receptor antagonisták nem támogatottak, ugyanakkor megvizsgálta a méltányossági elérhetőségű apalutamiddal szemben is a költséghatékonyságot.

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. Hatásosság

A terápia nem kuratív, a betegség tüneteit csökkenti, késlelteti a progressziót és nem rontja az életminőséget.

A pivotális ARAMIS vizsgálat randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált, multicentrikus fázis 3 tanulmány. A vizsgálatba 1509 nmCRPC-ben szenvedő, metasztázis kialakulása szempontjából nagy kockázatú ($PSADT \leq 10$ hónap) beteget vontak be, a metasztázis jelenlétét CT és MRI vizsgálattal zárták ki.

A betegeket 2:1 arányban darolutamid ill. placebo karokra randomizálták, az aktív karon 2x300 mg darolutamidot adtak. Mindkét karon folytatták az ADT-kezelést.

Az előzetes hatásossági elemzés medián 17,9 hónap után történt, ekkor a medián metasztázismentes túlélés (MFS) a darolutamid karon 40,4 hónap, a placebo karon 18,4 hónap volt, azaz 22 hónappal hosszabbodott meg a MFS. A HR:0,41 (95% CI 0,34, 0,50; $P < 0,001$). Az elsődleges hatásossági elemzés után felfedték a kezeléseket, és a placebo-karon a betegek – ha még nem volt metasztázisuk - darolutamidra térhettek át.

A végső elemzést medián 29,1 hónap követés után végezték. 3 év követésnél a darolutamid karon lévő betegek 83%-a, a placebo karon a betegek 77%-a élt. A HR:0,69 (95% CI 0,53, 0,88; $P = 0,003$).

Meghosszabbodott a fájdalom progressziójáig eltelt idő [40,3 versus 25,4 hónap, HR:0,65 (95%CI 0,53, 0,79; $P < 0,001$)], a citotoxikus terápiáig eltelt idő [HR:0,58 (95% CI 0,44, 0,76; $P < 0,001$)] az első csontrendszeri eseményig eltelt idő [HR:0,48 (95% CI 0,29, 0,82; $P = 0,005$)]

Mellékhatás a darolutamid karon a betegek 83,2%-ánál, a placebo karon 76,9%-nál jelentkezett. A 3.-4-fokozatú mellékhatások aránya 24,7% versus 19,5% volt. Mellékhatás miatt a betegek 8,9%-a ill. 8,7%-a hagyta abba a kezelést.

4.2. Relatív hatásosság

A Kérelmező az apalutamid és darolutamid hatásosságát – direkt összehasonlító vizsgálat hiányában - indirekt módszerekkel hasonlította össze.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az ESMO, EAU (European Urology Association), AUA (American Urology Association) és az NCCN 2020-as irányelvei egyaránt az apalutamid, enzalutamid és darolutamid alkalmazását javasolják a standard ADT kezelés mellett a nagy metasztázis-rizikójú, nmCRPC-ben szenvedő betegek kezelésére.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a darolutamid kezeléssel kiegészített androgén-deprivációs terápia alapesetben androgén-deprivációs terápiával, illetve szcenárióelemzés keretében apalutamiddal kiegészített androgén-deprivációs terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 28 nap hosszúságú ciklusokban 27 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, ARAMIS vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a terápiás javallatnak megfelelő célpopulációban.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a darolutamid kezeléssel kiegészített androgén-deprivációs terápiát androgén-deprivációs terápiával összevető ARAMIS vizsgálatból, a darolutamid-apalutamid összevetésben egy indirekt összehasonlításból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból, az egységköltségek és erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből és saját becslésből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a darolutamid kezeléssel kiegészített androgén-deprivációs terápia esetében többlet-egészségnyereséget (1,31 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az androgén-deprivációs terápia komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 27 éves időtávon, így a terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa. A szcenárióelemzés keretében vizsgált, apalutamid kezeléssel kiegészített androgén-deprivációs terápiával szemben számított ICER értéke XXX Ft (az inkrementális egészségnyereség 0,22 QALY, az inkrementális költség XXX Ft). A darolutamid kezeléssel kiegészített androgén-deprivációs terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a metasztázis-mentes

betegség állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően az ugyanebben az állapotban felmerülő gyógyszeres kezelés költségei. A betegség progresszióját követően felmerülő gyógyszerköltségek tekintetében megtakarítás számszerűsített.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére epidemiológiai megközelítésben tett kísérletet, mely alapján a teljes kezelt betegszám a darolutamid kezelés esetében (figyelembe véve az incidens betegeknek a rendre XXX%, XXX%, XXX%-os várható piaci részesedést, a prevalens betegeknek fix XXX%-os részesedést) az 1., 2., és 3. év végére 71, 90, 101 főre tehető. A betegszám számításakor a Kérelmező figyelembe vette a betegkör kezelésére alkalmas további terápiák társadalombiztosítási támogatásba kerülését is.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a darolutamid listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, teljes éves terápiás költsége egész éven át tartó kezelés esetén, androgén-deprivációs terápia nélkül XXX Ft. Az elsődleges komparátor androgén-deprivációs terápia esetén a gyógyszeres terápia önmagában vett éves költsége XXX Ft. Az apalutamid és az enzalutamid éves teljes terápiás költsége a költségvetési hatás elemzésében XXX, XXX Ft. A terápiás költségek összefoglalását a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat: Az összehasonlításban szereplő gyógyszerkészítmények költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	Éves terápiás költség
Nubeqa (darolutamid) 300 mg filmtabletta, 112x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Erleada (apalutamid) 60 mg filmtabletta, 112x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Xtandi (enzalutamid) 40 mg filmtabletta, 112x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
ADT összköltsége				XXX Ft
Firmagon (degarelix) 120 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz, 2x	64 100 Ft	71 306 Ft*	297,11 Ft	-
Firmagon (degarelix) 80 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz, 1x	34 929 Ft	39 329 Ft*	491,61 Ft	-
Politrade Depot (leuprorelin) 22,5 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz, 1x	56 384 Ft	62 848 Ft*	2793,24 Ft	-

Technológia-értékelő Főosztály

Reseligo (goserelin) 10,8 mg implantátum előretöltött fecskendőben, 1x	64 532 Ft	71 779 Ft*	854,70 Ft	-
Diphereline SR 11,25 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz, 1x	92 280 Ft	102 197 Ft*	9 057,51 Ft	-
Suprefact (buserelin) 5,5 mg oldatos injekció, 1x	7 316 Ft	9 059 Ft	1 647,09 Ft	-

*A támogatási technikát (EÜ emelt / kiemelt) is figyelembe véve bruttó fogyasztói ár.

Forrás: TEF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, bruttó nagykereskedelmi listaáron számított, a darolutamid terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX milliárd Ft, XXX milliárd Ft, majd XXX milliárd Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3. évben (mely döntően gyógyszerköltség). A komparátor terápia (így az egyedi méltányossági kérelemre támogatott apalutamid, enzalutamid) költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX millió Ft, XXX millió Ft, XXX millió Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A metasztázis kialakulása után adott terápia befolyásolhatja a túlélést. A darolutamid relatív hatásossága – direkt összehasonlító vizsgálatok híján - az apalutamidhoz és enzalutamidhoz képest nem ismert. Az indirekt összehasonlítást nehezíti az egyes pivotális vizsgálatok vizsgálati elrendezésénél és vizsgált populációinál észlelhető heterogenitás.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az elemzés alapesetében olyan hatásossági eredmények szerepelnek, amik számítása során a kezelni szándékozott (ITT) betegpopulációból kiemelték azokat, akiknél a randomizációt követően, de még a kezelés megkezdése előtt metasztázis alakult ki, vagyis ezeket a betegeket cenzorálták. Az elemzésben lehetőség van a baseline metasztázis eseményként való elszámolásának, így ennek hatása számszerűsíthető, a hatása jelentős.

A hosszú távú terápiás hatás leképezése a teljes túlélésben részben számszerűsíthető, jelentős limitáció lehet. A modellben számszerűsített kedvezőbb teljes túlélésnek ezen a végponton legalább 15 évig fenn kell maradnia ahhoz, hogy az alapesetivel megegyező költséghatékonysági konklúziót kapjunk. Ettől függetlenül a modellben számszerűsített kedvezőbb metasztázistól mentes túlélésnek körülbelül legalább 10 évig fenn kell maradnia ahhoz, hogy az alapesetivel megegyező költséghatékonysági konklúziót kapjunk.

A hazai természetes halálozási adatok figyelembe vételével a 73 éves átlagpopulációban a várható élettartam 10,10 év, így az egészség-gazdaságtani elemzés értékelésekor az alapeseti 27 évesnél rövidebb időtáv is figyelembe vehető, tekintettel a súlyos állapotú betegpopulációra. Az időtáv hatása jól számszerűsíthető és jelentős.

Az elemzés alapesetben a teljes időtávon az ARAMIS vizsgálat adataira illesztett eloszlásokat használja a modellezett betegek várható metasztázistól mentes-, illetve teljes túlélésének becslésére, ugyanakkor a modellben lehetőség van Kaplan-Meier görbék adatainak közvetlen használatára is. A túlélési lépcsőfüggvény használatának hatása jól számszerűsíthető, de nem jelentős a költséghatékonysági eredményekre nézve.

A Kérelmező a támogatási kategóriával még nem rendelkező, támogatásra kért apalutamiddal történő összevetést helyesen szcenárióelemzésben szerepeltette. Ebben az összehasonlításban azonban az elemzés eredményei némileg ellentmondásosak, számszerűsíthető többlet-egészségnyereség csak QALY-ban és LY-ben fejezhető ki, metasztázis-mentes életévben kifejezve az apalutamid esetén kedvezőbb egészségnyereség várható. Ugyanakkor az elemzés nem alkalmas arra, hogy a második generációs antiandrogének közötti költségminimalizációt vizsgálja.

Az androgén-deprivációs terápia során alkalmazott gyógyszerkészítmények esetén támogatásvolumen-megállapodás van érvényben a finanszírozó és a forgalomba hozatali engedély jogosultjai között, mely eredményeképp a finanszírozó által ténylegesen térített ár eltérhet az elemzésben is szereplő listaártól.

Az apalutamid gyógyszerkészítményének döntés-előkészítés alatt álló kérelmeivel kapcsolatban hozott döntés befolyásolhatja a darolutamid jelen indikációban vizsgált költséghatékonyságáról alkotott konklúziót is. A nettó költségvetési hatás számszerűsítése során szintén kritikusként bizonyult az apalutamid által egyedi méltányossági kérelmekkel elért, illetve támogató döntés esetén elérhető piaci részesedés mértéke.

Az elemzésben többféle indirekt összevetési módszertannal van lehetőség a darolutamid és az apalutamid relatív hatásosságának számszerűsítésére, melyek közül az alapeseti adja a legkedvezőbb költséghatékonysági eredményeket ebben az összehasonlításban.

Az elemzésben bemutatott és a modellben beállított alapeset (ADT részeként alkalmazott hatóanyagok megoszlása) között ellentmondás van, aminek a hatása az elemzésből kapható konklúzióra nézve nem jelentős.

Az ARAMIS vizsgálat alapján becsülhető hasznosságértékek számításához hazai EQ-5D értékkészlet is elérhető lett volna.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE a 2020. november 25-én kelt állásfoglalásában a darolutamid kezelést a terápiás javallatban szereplő indikációban azzal a feltétellel ajánlja, hogy a gyártó a megkötött kockázatmegosztási megállapodásban szabott feltételeknek (*simple discount patient access scheme*) megfelelően biztosítja azt.

Az SMC a 2020. október 9-én kiadott állásfoglalásában a darolutamid kezelést a terápiás javallatban szereplő indikációban azzal a feltétellel ajánlja, hogy a gyártó a finanszírozóval kötött megállapodásban szereplő, költséghatékonyságot biztosító árszinten, vagy annál alacsonyabb értéken kínálja a gyógyszerkészítményt.

A CADTH a 2020. április 22-én kelt állásfoglalásában a darolutamid kezelést a költséghatékonyság elfogadható szintre történő javításával ajánlja.

A HAS a darolutamid klinikai értékét a 2020. október 13-án kelt állásfoglalásában „*important*”, hozzáadott klinikai értékét ASMR III. „*modéré*” kategóriába sorolta. A hatóság az állásfoglalásához placebóval vetette össze a darolutamidot, ugyanakkor kiemelte, hogy az androgén-deprivációs terápiához képest az enzalutamid és az apalutamid hozzáadott értékét is ugyanebbe a kategóriába sorolta.

Az IQWiG a 2020. július 30-án kelt állásfoglalásában a darolutamid jelentette hozzáadott értéket jelentősnek tekintette („*Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen*”) az androgén-deprivációs terápiához képest.

Az NCPE a darolutamidot teljeskörű technológia-értékelésre javasolta, a gyártó által összeállított dossziét 2020. december 3-án kapta meg, értékelése jelenleg is folyamatban van.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján a darolutamid alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség várható az androgén-deprivációs kezelés komparátorral szemben. A benyújtott elemzés alapján az androgén-deprivációs terápia komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között – tekintettel az androgén-deprivációs terápia tényleges, az elemzésben szereplő szintjénél alacsonyabb költségére – a kérelmezett listaáron valószínűleg nem költséghatékony. A Technológia-értékelő Főosztály által kialakított alternatív alapeset alapján legalább XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges a darolutamid költséghatékonyságának igazolásához. A darolutamid társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

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

- A második generációs antiandrogén hatóanyagok hosszú távú, relatív hatásosságra vonatkozó adatainak hiánya;
- Az összehasonlításban szereplő hatóanyagok finanszírozó által térített, tényleges nettó áraitra vonatkozó adatok hiánya.

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