

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az Xtandi 40 mg filmtabletta készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **speciális támogatási technika megjelölésével, tételes elszámolással** történő támogatását kéri a következő új létesítésre javasolt indikációs ponton:

„Magas kockázatú, nem metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatarákban (nmCRPC-ben) szenvedő felnőtt férfiak kezelésére.”

A készítmény hatóanyaga az enzalutamid (ATC: L02BB04), mely jelenleg támogatott az 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről 1/A. számú mellékletének alábbi támogatási kategóriáiban.

15/a. pont: „Metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatarákban szenvedő, ECOG 0-1 felnőtt férfiak kezelésére, akiknek a betegsége docetaxel-alapú kemoterápia mellett vagy azt követően progreddiált.”

15/c. pont: „Olyan metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatarákban szenvedő felnőtt férfiak kezelésére javallott, akik sikertelen androgén deprivációs kezelést követően tünetmentesek voltak, vagy enyhe tüneteket mutattak, és akiknél a klinikai állapot alapján a kemoterápiás kezelés még nem indokolt.”

Az Xtandi 40 mg filmtabletta alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„A Xtandi javallott:

- magas kockázatú, nem metasztatizáló, kasztrációrezisztens prosztatarákban (CRPC-ben) szenvedő felnőtt férfiak kezelésére (lásd 5.1 pont).*
- sikertelen androgéndepivációs kezelés után tünetmentes vagy kevés tünetet mutató, metasztatizáló CRPC-ben szenvedő felnőtt férfiak kezelésére, akiknél a kemoterápia elkezdése klinikailag még nem javallott (lásd 5.1 pont).*
- metasztatizáló, CRPC-ben szenvedő felnőtt férfiak kezelésére, akiknek a betegsége docetaxel-kezelés mellett vagy azt követően progreddiált.”*

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

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Magas kockázatú, nem metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatarákban	enzalutamid + androgen deprivációs terápia (ADT)	placebo+ ADT	metasztázismentes túlélés (radiológiailag igazolt csontmetasztázis/RECISTv1.1)

(nmCRPC-ben) szenvedő felnőtt férfiak			
--	--	--	--

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A nemzetközi szakmai irányelvek a kérelmezett indikációban az androgén-deprivációs terápia új generációs antiandrogén készítménnyel (apalutamid, darolutamid, enzalutamid) történő kiegészítését javasolják.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Magyarországon jelenleg az androgén-deprivációs terápia érhető el társadalombiztosítási támogatás keretében. Az apalutamid és darolutamid terápiák kérelmei elbírálás alatt állnak. A betegek apalutamid terápiában jelenleg egyedi méltányosság keretében részesülnek.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében az androgén-deprivációs terápiát (degarelix, leuprorelin, goserelin, triptorelin, buserelin) jelölte meg komparátorként, ugyanakkor kiegészítő elemzés keretében az apalutamid terápiával történő összevetést is elvégezte.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A beteg állapotában progressziót lassító hatással rendelkezik a terápia.

A nemzetközi, randomizált, placebo kontrollált kettős vak fázis III PROSPERO klinikai vizsgálatba nem metasztatikus kasztráció-rezisztens prosztatarákban szenvedő 1401 felnőtt férfit válogattak be. A vizsgálati karon (n=933) androgén deprivációs terápia mellett naponta 160 mg enzalutamid kezelésben részesültek, a kontroll karon (n=468) az ADT mellett placebot kaptak a betegek. Elsődleges hatásossági végpontként a metasztázismentes túlélést, főbb másodlagos végpontként a PSA progresszió időtartamát, az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt időt és a teljes túlélést értékelték. Az enzalutamid karon a medián MFS 36,6 hónap (95%CI: 33,1; NR), a kontroll karon 14,7 hónap (95% CI: 54,4; 63,0) volt. Az enzalutamid 71%-kal csökkentette a metasztázis vagy halálozás kockázatát (HR: 0,29; 95% CI: 0,24; 0,35; p<0,001).

A teljes túlélés a 2019-10-15-i adatzáraskor éretlen volt. Az enzalutamid karon a medián OS 67,0 hónap (95% CI: 64,0; NR), a kontroll karon 56,3 hónap (95% CI: 14,2; 15,0) volt. Az enzalutamid szignifikánsan, 27%-kal csökkentette a halálozás kockázatát (HR: 0,73; 95% CI: 0,61; 0,89; p=0,001).

A PSA progresszióig eltelt medián idő a vizsgálati karon 37,2 hónap (95% CI: 33,1; NR), a kontroll karon 3,9 hónap (95% CI: 3,8; 4,0) volt (HR 0,07; 95% CI: 0,05; 0,08; $p < 0,0001$). Az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt medián idő az enzalutamid karon 66,7 hónap vs. 19,1 hónap (HR 0,29; 95% CI: 0,25; 0,34).

Az előzetes klinikai vizsgálatokban azonosított nemkívánatos hatásoktól eltérő esemény nem következett be, a leggyakrabban fáradtság, valamint a csont- és izomrendszert érintő események következtek be. 3-as vagy annál magasabb fokozatú nemkívánatos hatás a vizsgálati karon a betegek 31%-ánál, a kontroll karon a 23%-ánál fordult elő.

4.2. Relatív hatásosság

Az elsődleges komparátornak választott androgén-deprivációs terápiával szembeni eredmények az előző fejezetben ismertetett PROSPER klinikai vizsgálatból származnak. A kiegészítő elemzés keretében vizsgált apalutamid terápia és az enzalutamid relatív hatásosságára vonatkozó adatok egy szisztematikus irodalomkeresésen alapuló hálózatos metaanalízisből származnak.

4.3. Irányelvek ajánlásai

A nemzetközi szakmai irányelvek (NCCN, ESMO, EAU) egyöntetűen javasolják az új generációs antiandrogén hatóanyagok (apalutamid, darolutamid, enzalutamid) alkalmazását a metasztázis kialakulásának szempontjából nagy kockázatnak kitett betegek számára.

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 az enzalutamid kezeléssel kiegészített androgén-deprivációs terápia alapesetben androgén-deprivációs terápiával, illetve szenárióelemzés keretében apalutamiddal kiegészített androgén-deprivációs terápiával kerül összevetésre. A darolutamiddal való összevetést az egészség-gazdaságtani modell beállításai lehetővé teszik, de az elemzés külön ezt nem tartalmazza. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés egy hónap hosszúságú ciklusokban 20 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (73,5 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, PROSPER 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 az enzalutamid kezeléssel kiegészített androgén-deprivációs terápiát androgén-deprivációs terápiával összevető PROSPER vizsgálatból, az enzalutamid-apalutamid összevetésben egy indirekt összehasonlításból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból (illetve továbbá a PREVAIL és AFFIRM vizsgálatokból, további komparátorok

esetén a SPARTAN és ARAMIS vizsgálatokból) és a mellékhatások okozta hasznosságcsökkenés esetén szekunder forrásokból, az egységköltségek és erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből és saját becslésből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból, illetve erőforrás-felhasználási adatok esetén szekunder forrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az enzalutamid kezeléssel kiegészített androgén-deprivációs terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az androgén-deprivációs terápia komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 20 éves időtávon, így a terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa. A scenárióelemzés keretében vizsgált, apalutamid kezeléssel kiegészített androgén-deprivációs terápiával szemben számított ICER értéke alapján az enzalutamid kezelés domináns. A modellben szereplő, de az egészség-gazdaságtani elemzésben nem bemutatott összevetés alapján a darolutamid kezeléssel kiegészített androgén-deprivációs terápia dominálja az enzalutamid kezelés költséghatékonyosságát. Az enzalutamid 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 jelentősebb megtakarítás számszerűsített (az eltérő terápiás szekvencia figyelembe vétele miatt).

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 az enzalutamid kezelés esetében (figyelembe véve a rendre XXX%, XXX %, XXX %, XXX %-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., 4. év végére 4, 15, 30, 50 főre tehető. A célpopuláció nagyságának becslésekor a Kérelmező figyelembe vette a betegkör kezelésére alkalmas további terápiák (így az apalutamid, darolutamid) társadalombiztosítási támogatásba kerülését is.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az enzalutamid listaáron számított kisserelésenkénti 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 a darolutamid éves teljes terápiás költsége a költségvetési hatás elemzésében megegyezik az enzalutamidéval, így ennek értéke is XXX Ft. A terápiás költségek összefoglalását a **2. táblázat** tartalmazza.

**2. táblázat: Az összehasonlításban szereplő gyógyszerkészítményeinek költségei**

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	Éves terápiás költség
Xtandi (enzalutamid) 40 mg filmtabletta, 112x	XXX	XXX	XXX	XXX
Erleada (apalutamid) 60 mg filmtabletta, 112x	XXX	XXX	XXX	XXX
Nubeqa (darolutamid) 300 mg filmtabletta, 112x	XXX	XXX	XXX	XXX
ADT összköltsége				XXX
Firmagon (degarelix) 120 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz, 2x	XXX	XXX	XXX	-
Firmagon (degarelix) 80 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz, 1x	XXX	XXX	XXX	-
Poltrate Depot (leuprorelin) 22,5 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz, 1x	XXX	XXX	XXX	-
Diphereline SR (triptorelin) 11,25 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz, 1x	XXX	XXX	XXX	-
Suprefact (buserelin) 5,5 mg oldatos injekció, 1x	XXX	XXX	XXX	-
Reseligo (goserelin) 10,8 mg implantátum előretöltött fecskendőben, 1x	XXX	XXX	XXX	-

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

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, az enzalutamid terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft a befogadói döntést követő 1-4. évben (mely tisztán gyógyszerköltség). A komparátor terápiák (így az egyedi méltányossági kérelemre támogatott apalutamid, darolutamid) költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás a Kérelmező várakozása alapján a teljes időszakban, minden évben XXX

Ft. Az itt bemutatott költségvetési hatás nem veszi figyelembe az mCRPC követő kezeléseinek költségvetési hatását.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az OS adatok jelenleg még éretlenek, ugyanakkor az eddigi eredmények alapján az enzalutamid terápia az ADT-vel szemben megközelítőleg 27%-al csökkenti a halálozási kockázatot.

A klinikai vizsgálatban a terápia medián hossza 33,9 hónap volt a vizsgálati karon. Az enzalutamid kezelés napi szintű gyógyszereszedést igényel, így kérdéses, hogy a terápia várható hosszát is figyelembe véve, a való életben hogyan fog alakulni a betegek adherenciája.

Progrediáló betegek esetén jelenleg nincsenek megbízható információink a lehetséges követő terápiák közötti megoszlásra vonatkozóan.

Jelenleg nem állnak rendelkezésre direkt összehasonlító vizsgálatból származó eredmények az új generációs antiandrogének (apalutamid, darolutamid, enzalutamid) relatív hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az apalutamid gyógyszerkészítményének kérelmeivel kapcsolatban (mind a nem-metasztatikus, mind a metasztatikus indikációkban) hozott döntés alapvetően befolyásolhatja az enzalutamid jelen indikációban vizsgált költséghatékonyságáról alkotható konklúziót is. A limitáció az elemzésben is bemutatott szenárióelemzés révén számszerűsíthető, valószínűleg jelentős hatású.

A kezelési szekvenciában a metasztázis kialakulását követően az egyes hatóanyagok használatának megoszlása (illetve a kezelések hossza) befolyásolhatja a költséghatékonysági eredményeket. Az elemzésben erre vonatkozóan bemutatott alapeseti becslés valószínűleg leegyszerűsíti a hazai gyakorlatot, a második generációs androgének közötti összehasonlíthatóság érdekében validálni és konszolidálni szükséges ezeket.

Az átmeneti valószínűségek számításához használt adatok az egyes végpontok esetén a PROSPER vizsgálat különböző adatárásáiból származnak. A limitáció hatása az egészség-gazdaságtani elemzésben jól számszerűsíthető, ugyanakkor hatása nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés jól számszerűsíthető, minden összehasonlításra kerülő eljárás mellett becsülhető egészségnyereséget és költségeket érintő limitációja, hogy alapesetben az angol férfiak 2013-2015 között felvett természetes mortalitását veszi figyelembe. Az azonosított limitáció hatása nem jelentős, ugyanakkor a természetes mortalitásra vonatkozóan hazai adatok is elérhetők.

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 20 évesnél rövidebb időtáv is figyelembe vehető, tekintettel a súlyos állapotú betegpopulációra. Az időtáv hatása jól számszerűsíthető, de nem jelentős.

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. Ugyancsak elmondható, hogy több hatóanyag esetén sikeres közbeszerzési eljárás is zárult, mely révén a finanszírozó árkedvezményt érhetett el. A limitáció hatása valószínűleg nem jelentős, ugyanakkor az enzalutamid költséghatékonysága a nettó árak figyelembe vételével az alapesetnél kedvezőtlenebbé válna.

Az androgén-deprivációs terápia részeként alkalmazott gyógyszerkészítmények megoszlása eltérhet attól, amit a Kérelmező az elemzésében szerepeltetett. Ennek hatása jól számszerűsíthető, a hatása azonban nem jelentős.

A nettó költségvetési hatás számszerűsítése során szintén kritikus lehet az apalutamid által egyedi méltányossági kérelmekkel elért, illetve támogató döntés esetén elérhető piaci részesedés mértéke. Ennek oka, hogy a Kérelmező által kialakított alapesetben az enzalutamid a második generációs antiandrogének közül csak az apalutamidtól szerez piaci részesedést. Az azonosított limitáció nem számszerűsíthető, de hatása valószínűleg jelentős.

Az egészség-gazdaságtani modell érzékenységelemzés modulja logikai és technikai pontatlanságot tartalmaz, melyek nem érintik az elemzésből levonható következtetéseket.

A költségvetési hatás számításban bemutatott, nettó költségvetési hatásra vonatkozó várakozások csak különleges feltételek egyidejű teljesülése esetén tekinthetők életszerűnek.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE a jelen kérelemhez kapcsolódó terápiás javallat indikációjában nem értékelte az enzalutamidot, ugyanakkor a 2019. május 15-én kelt állásfoglalásában nem javasolta az alkalmazását a nem-metasztatikus, hormon-refrakter prosztata-daganatos betegek körében.

Az SMC a 2019. október 7-én kiadott állásfoglalásában az enzalutamid kezelést a nem-metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztata-daganatos betegek kezelésére nem ajánlotta.

A CADTH a 2019. március 26-án kelt állásfoglalásában az enzalutamid kezelést a költséghatékonyság elfogadható szintre történő javításával és a költségvetési hatásban rejlő kockázatok mérséklésével ajánlja.

A HAS az enzalutamid klinikai értékét a 2020. március 24-én kelt állásfoglalásában „important”, hozzáadott klinikai értékét ASMR III. „modéré” kategóriába sorolta. A hatóság az állásfoglalásához placebóval vetette össze az enzalutamidot, ugyanakkor kiemelte, hogy

az androgén-deprivációs terápiához képest az apalutamid hozzáadott értékét is ugyanebbe a kategóriába sorolta. A hatóság egy egészség-gazdaságtani elemzést is publikált, mely alapján az enzalutamid árának harmadával való csökkentése esetén bizonyult elérhetőnek a 100 000 EUR /QALY, felével való csökkentés esetén pedig a 60 000 EUR/QALY küszöbérték.

Az IQWiG a 2019. február 26-án kelt állásfoglalásában nem azonosította az enzalutamid részére igazolható hozzáadott értéket („*Zusatznutzen ist nicht belegt*”) az androgén-deprivációs terápiához képest.

Az NCPE 2019. február 6-án az enzalutamidot teljeskörű technológia-értékelésre javasolta, a gyártó azonban eddig nem nyújtott be teljes dossziét, így az írásbeli hatóság nem tekintette igazoltnak az enzalutamid költséghatékonyt.

Az amerikai ICER-REVIEW 2018. október 4-én átfogó értékelést készített a második generációs antiandrogén hatóanyagokról, mely érintette az enzalutamidot is. A szervezet kiemelte, hogy a jelentés összeállításának időpontjában nem állt rendelkezésre érett adat a teljes túlélésre vonatkozóan, ugyanakkor a túlélés trendszerűen kedvezőbben alakul az enzalutamid esetén, míg a metasztázistól mentes túlélés egyértelműen kedvezőbb volt enzalutamid kezeléssel. A beteg által jelentett kimenetekben nem mutatkozott különbség a kezelési csoportok között.

Az egyes északi országok (Finnország, Norvégia, Svédország) technológia-értékelő testületeit tömörítő FiNoSe 2018-ban kelt közös értékelése nem tartotta tudományos bizonyítékokkal megfelelően megalapozottnak költséghatékonyt elemzésben számszerűsített, a hosszú távú túlélésben várt előnyöket az enzalutamid javára.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többlet-előny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az enzalutamid hatóanyag közepes mértékű, statisztikailag is szignifikáns klinikai többlet-előnyt nyújt az androgén-deprivációs terápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető (EMA jóváhagyással) metasztázis-mentes túlélés (MFS) végponton. Ezt magas evidencia szintű klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A benyújtott elemzés alapján az androgén-deprivációs terápia komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A Kérelmezői alapeset alapján legalább XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges az enzalutamid költséghatékonytának igazolásához a kérelmezett termelői ár arányában. Az enzalutamid társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

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



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
Levél cím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

- A második generációs antiandrogén hatóanyagok hosszú távú, relatív hatásosságra vonatkozó adatainak hiánya;
- Az összehasonlításban szereplő hatóanyagok (különös tekintettel a metasztatikus betegségben elérhető gyógyszerkészítmények és az androgén-deprivációs terápiában használt hatóanyagok) finanszírozó által térített, tényleges nettó áaira vonatkozó adatok hiánya.

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