

Nyilvános összefoglaló

1. A kérelem tárgya

A kérelem az **Erleada 60 mg filmtabletta 112 x készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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

„Felnőtt férfiak metasztatizáló, hormonszenzitív prosztatarákjának (metastatic hormone sensitive prostate cancer – mHSPC) kezelésére, androgén-deprivációs kezeléssel (ADT) kombinálva.”

A készítmény hatóanyaga, a L02BB05 ATC-kódú hatóanyag, mely jelenleg nem támogatott.

Az Erleada 60 mg filmtabletta 112 x készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Az Erleada javallott:

- *olyan felnőtt férfiak nem metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatarákjának (non-metastatic castration-resistant prostate cancer – nmCRPC) kezelésére, akiknél magas a metasztatizáló betegség kialakulásának kockázata .*
- *felnőtt férfiak metasztatizáló, hormonszenzitív prosztatarákjának (metastatic hormone sensitive prostate cancer – mHSPC) kezelésére, androgén-deprivációs kezeléssel (ADT) kombinálva.”*

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

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
mHSPC, alacsony vagy magas (63%) tumortérfoggattal	240 mg apalutamid + ADT	placebo +ADT	OS, radiológiaiPFS

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A megjelölt indikációban elérhető terápiás alternatíva:

A metasztatizáló, hormon-(kasztráció)szenzitív prostata carcinoma kezelésére androgén-deprivációs kezelést alkalmaznak standardként, ezt a nemzetközi szakmai ajánlások javasolják kiegészíteni docetaxel- vagy abirateron-, apalutamid-, enzalutamid kezeléssel ill. radioterápiával. A docetaxel mind kis-, mind nagy-volumenű daganat esetén adható, az abirateron adását újonnan diagnosztizált, magas rizikójú betegek számára engedélyezték. Az

apalutamid és enzalutamid is hatásos mHSPC-ban, de az enzalutamidot az EMA még nem engedélyezte ebben az indikációban.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban hazánkban jelenleg az ADT, docetaxel és abirateron terápiák támogatottak. Az ADT kezelések, az LHRH-agonista és antagonisták kezelése EU 100 8h/1 és 8h/2 pont szerint finanszírozott, az ADT-kezelés mellett adható docetaxel HBCs szerint finanszírozott, az ADT mellett adható abirateron+prednisolon újonnan diagnosztizált, nagy rizikójú betegek számára tételesen (9/1993 NM rendelet, 15/d pont) finanszírozott

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében az androgén-deprivációs kezelés a komparátor terápia.

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

A komparátorválasztás az alábbi limitációkkal rendelkezik: a szakmai ajánlásokban, hazai finanszírozási protokollban szereplő, és a való életben ténylegesen alkalmazott komparátor a docetaxel és az abirateron. A Kérelmező azzal indokolja komparátor-választását, hogy a docetaxel és abirateron nem minden rizikócsoporthoz adható. A docetaxel adását azonban a rizikóstátustól függetlenül engedélyezték ill. ajánlják; az abirateront pedig az újonnan diagnosztizált, nagy rizikójú betegek számára engedélyezték.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

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

A TITAN pivotális vizsgálat kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollált, multicentrikus fázis 3-as tanulmány, 1052 mHSPC-ben szenvedő beteg bevonásával készült. A betegek a standard ADT kezelés mellé napi 240 mg apalutamidot (525 beteg) vagy placebo (527 beteg) kaptak. Az első interim analízist medián 22,7 hónap után végezték.

Az elsődleges végpont a teljes túlélés (OS) és a radiológiai progressziómentes túlélés (rPFS) volt. Medián 22,7 hónap után a teljes túlélés az apalutamid-karon 82,4%, a placebo-karon 73,5% volt, HR:0,67 (95% CI 0,51, 0,89; p:0,0053), a mediánt egyik karon sem érték el. Progressziómentes volt az apalutamid-karon a betegek 68,2%-a, a placebo-karon 47,5%-a, HR:0,48 (95% CI 0,39, 0,60; p<0,0001). az apalutamid karon nem érték el a mediánt. Az apalutamid-kezelés késleltette a citotoxikus kemoterápia elkezdését, a PSA progressziót, és a fájdalomcsillapító-kezelést is.

Mellékhatás az apalutamid-kezelt betegek 42,2%-ánál, a placebo-kezeltek 40,8%-ánál jelentkezett.

4.2. Relatív hatásosság

Nem áll rendelkezésre olyan vizsgálat, amely mHSPC-ban az ADT + apalutamid hatását ADT+ docetaxellel vagy ADT+abirateronnal hasonlítja össze. A közelmúltban számos

szisztematikus review és meta-analízis értékelt az ADT versus ADT + docetaxel versus ADT + androgén-receptor tengely-targetáló kezeléseket. Az elemzések egyöntetűen megállapították, hogy a kombinációs kezelés hatásosabb, mint az önmagában adott ADT. Abban a kérdésben, hogy van-e különbség a docetaxel és ARAT-szerek, ill. az új anti-androgén szerek között, eltérőek az eredmények és vélemények.

Irányelvek ajánlásai

Az European Association of Urology 2020-as irányelve újonnan diagnosztizált metasztatikus prostata carcinomában docetaxel adását, ill. abirateron+prednisolon, apalutamid vagy enzalutamid adását javasolja az ADT kezelés mellé, ha a beteg általános állapota ezt megengedi.

Az ESMO 2020-as irányelve az ADT terápia abirateronnal, docetaxellel, enzalutamiddal, apalutamiddal való együttadását, a kis tumor-volumenű betegeknél irradiációt javasol; és önmagában adott ADT-t csak annak a betegnek, aki nem tolerálja a kemo-, vagy ADAT-kezelést. Az NCCN és American Urology Association ajánlásai hasonlóak.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

Az Erleada költségei

Készítmény	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Éves terápiás költség
Erleada 60 mg, 112x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés teljeskörű egészség-gazdaságtani elemzés, mely a költségeket Ft-ban, az egészségnyereséget pedig életminőséggel korrigált életevekben (quality adjusted life year, QALY) számszerűsíti, így típusát tekintve költség-hasznossági elemzésnek tekinthető. Az elemzés finanszírozói nézőpontból készült, az apalutamid+ADT kombinációs terápia elsődleges komparátora az ADT monoterápia, míg másodlagos komparátorok a docetaxel+ADT, abirateron-acetát+prednizon+ADT és az enzalutamid+ADT kombinációs terápiák.

Az elemzés időtávja alapesetben 15 év, melyet a Kérelmező élethossziglani időtávnak tekint. A modellezésben alkalmazott ciklushossz 7 nap.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzés során alkalmazott hatásossági paraméterek forrása a TITAN klinikai vizsgálat, valamint egy hálózatos meta-analízis. A modellezésbe vont betegek életminőséggel kapcsolatos adatai és a mellékhatás gyakorisági adatai a TITAN vizsgálatból származnak. A terápiás karok mentén keletkező költségek figyelembe veszik a hazai költség adatokat, publikus gyógyszerárakat és a készítmények alkalmazási előírásait.

Az ADT készítmények alkalmazási aránya a publikus forgalmi adatok alapján került meghatározásra, míg a követő terápiák esetén a klinikai gyakorlatnak megfelelően, szakértői vélemények alapján.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Az egészség-gazdaságtani elemzés eredményeinek bemutatásakor az apalutamid+ADT és az ADT monoterápia karokra külön-külön megtörtént a költségek és az egészségnyereség becslése is. Az elemzés magasabb költségek mellett többlet-egészségnyereséget számszerűsít az apalutamid+ADT kombinációs terápia javára 15 éves időtávon, a bemutatott inkrementális költséghatékonysági hányados pedig alapesetben az egy főre jutó GDP értékének háromszorosából képzett küszöbérték felett van.

	Költség	Egészségnyereség	Inkrementális költség	Inkrementális egészségnyereség	ICER
Apalutamid+ADT	XXX Ft	3.79 QALY	XXX Ft	0.8 QALY	XXX Ft / QALY
ADT monoterápia	XXX Ft	2.98 QALY	ref.	ref.	ref.

A docetaxel kombinációs terápiával összehasonlításban az apalutamid+ADT terápia magasabb költségek mellett többlet-egészségnyereséget számszerűsít.

	Költség	Egészségnyereség	Inkrementális költség	Inkrementális egészségnyereség	ICER
Apalutamid+ADT	XXX Ft	3.79 QALY	XXX Ft	0.36 QALY	XXX Ft / QALY
Docetaxel+ADT	XXX Ft	3.42 QALY	ref.	ref.	ref.

Az abiraterone-acetát+prednizolon+ADT kombinációs terápiával történő összevetés során az apalutamid+ADT kombináció magasabb költségek mellett alacsonyabb egészségnyereséget eredményezett.

	Költség	Egészségnyereség	Inkrementális költség	Inkrementális egészségnyereség	ICER
Apalutamid+ADT	XXX Ft	3.79 QALY	XXX Ft	- 0.072 QALY	Domináns
AAP+ADT	XXX Ft	3.86 QALY	ref.	ref.	ref.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a releváns betegkör méretének meghatározását epidemiológiai adatok és a hazai kezelésben részt vevő szakemberek becslése alapján végezte el. A szakemberek becslése szerint Erleada kezelésre alkalmas új betegek éves száma 375, 373 és 371 főre tehető. A feltételezett piaci részesedést figyelembe véve a tervezett Erleadával kezelt betegek száma 188, 280 és 353 fő.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

Az apalutamid+ADT terápia éves kezelési költsége XXX Ft. Az ADT monoterápia éves kezelési költsége XXX Ft, docetaxel kombináció esetén az első év XXX Ft-ba kerül, míg a következő években csak ADT terápia van jelen. Abirateron kombinációs terápia XXX Ft évente.

Terápia	Alapterápia éves gyógyszerköltség	ADT éves gyógyszerköltség	ADT éves admin.költség	Compliance	Alkalmazott éves költség
Apalutamid+ADT	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	0,9576	XXX Ft
ADT monoterápia	-	XXX Ft	XXX Ft	0,9782	XXX Ft
Docetaxel + ADT (1.év)	XXX Ft*	XXX Ft	XXX Ft	0,9576	XXX Ft**
Docetaxel + ADT (további évek)	-	XXX Ft	XXX Ft	0,9576	XXX Ft
Abiraterone-acetát + prednizol +ADT	XXX Ft XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	0,9576	XXX Ft

Forrás: CEM, saját szerkesztés, * egyszer 6 ciklus docetaxel, ** hiba

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a becsült költségvetési hatást a támogató döntést követő 1-3 évre számszerűsítette. A Kérelmező számítása szerint bemutatott 3 évben a bruttó költségvetési hatás **XXX, XXX és XXX Ft, ami XXX, XXX és XXX Ft nettó költségvetési hatást jelent.**

	2021	2022	2023
Jelenlegi piaci összetétel	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Új piaci összetétel	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Különbség	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

7. Nemzetközi kitekintés

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az első interim analízis idején a túlélési adatok éretlenek voltak, ezért az egészség-nyereség mértéke bizonytalan. A vizsgálatban a különböző rizikócsoportba tartozó, különböző előzetes kezelést kapott betegek is szerepeltek, egyes csoportokba kevés beteg került, ezekre a csoportokra vonatkozóan nehezen vonható le általános következtetés.

Nem tisztázott, hogy mi az optimális terápiás szekvencia az apalutamid mellett kialakult progresszió esetén.

A biztonságosságával kapcsolatban felmerült, hogy hypothyreosist okozhat, ill. növeli a kardiovaszkuláris kockázatot valamint az ISZB kockázatát, emiatt további szoros monitorozás szükséges.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfőbb limitációja az indirekt összehasonlítási módszertan másodlagos komparátorok esetén.

A modell felépítésében pontatlanságok találhatók, melyek a docetaxel mellékhatás mellett elszámolt dekrement érték és az adminisztratív költségekkel kapcsolatos. További tényező, amely befolyásolhatja az alapeseti inkrementális költséghatékonysági ráta értékét, a követő terápiák mellett keletkező költségek számolásának módszertani hibái.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE értékelése folyamatban van. Az SMC-hez nem adott be kérelmet a forgalmazó. A CADTH támogatja az apalutamid mHSPC-ban való alkalmazását, ha az árat úgy csökkentik, hogy költséghatékonnyá váljon a kezelés. A HAS mérsékelt hozzáadott értéke alapján támogatja az alkalmazását. Az IQWIG véleménye szerint nem számszerűsíthető hozzáadott érték valószínű.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával többlet-egészségnyereség várható, a túlélési adatok éretlensége miatt ennek mértéke bizonytalan.

Közvetlen összehasonlító vizsgálatok hiányában az apalutamid relatív hatásossága indirekt összehasonlítást alkalmazó elemzéseken alapul, ezek eredményei ellentmondásosak.

A megjelölt indikációban a betegek minden rizikócsoportjában adható docetaxel alkalmazása sok mellékhatással jár, alkalmazásánál gyakori az intolerancia. Az abirateron nagy kockázatú betegek számára engedélyezett; az apalutamid jól tolerálható és minden rizikócsoporthoz is alkalmazható alternatíva.

Az egészség-gazdaságtani elemzés eredményeinek bemutatásakor az apalutamid+ADT és az ADT monoterápia karokra külön-külön megtörtént a költségek és az egészségnyereség becslése is. Az elemzés magasabb költségek mellett többlet-egészségnyereséget számszerűsít az apalutamid+ADT kombinációs terápia javára 15 éves időtávon, a bemutatott inkrementális költséghatékonysági hányados pedig alapesetben az egy főre jutó GDP értékének háromszorosából képzett küszöbérték felett van.

A docetaxel kombinációs terápiával másodlagos összehasonlításban az apalutamid+ADT terápia jelentősen magasabb költségek mellett többlet-egészségnyereséget számszerűsít.

Az abiraterone-acetát+prednizolon+ADT kombinációs terápiával történő összevetés során az apalutamid+ADT kombináció magasabb költségek mellett alacsonyabb egészségnyereséget eredményezett.