



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Nubeqa 300 mg

film-coated tablet x 112 (in blister)

Darolutamide

Терапевтично показание	За лечение на възрастни мъже с неметастирал, резистентен на кастрация карцином на простатата (nmCRPC), които са с висок риск от развитие на метастатично заболяване
Начало – край на процедурата	09.03.2021 г. – 21.10.2021 г.
Окончателно решение	Включване в Приложение 2 за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл. 5 от Закона за лечебните заведения на Позитивния лекарствен списък и заплащане от НЗОК извън стойността на оказваните медицински услуги.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



**Резюме на доклад относно клинична и фармако-икономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт NUBEQA**

Здравен проблем

Простатният карцином възниква в резултат на генетични мутации в клетките на простатата. Стволовите клетки са приблизително 0,1-3,0% от всички епителни клетки в простатата. Данните сочат, че именно в тези клетки възникват мутациите, установявани при простатен карцином.

При поставянето на диагнозата, повечето карциноми на простатата отговарят на андрогенна депривация. Андрогенната депривация често спира нарастването на простатния карцином и забавя прогресията, като изтъква значението на този сигнален път за развитието на простатния карцином.

Скринингът може да понижи смъртността, но и да повиши откриваемостта на простатния карцином, който не се нуждае от лечение. За поставянето на окончателна диагноза и за оценка на характера на раковото заболяване е необходимо извършването на биопсия. Обикновено биопсираната тъкан се стадира съгласно скората по Gleason. В случай, че скората по Gleason посочва вероятно наличие на метастази, на пациентите може да се назначи магнитно-резонансно (МРТ) или компютърно-томографско (КТ) изследване. Карциномът на простатата често метастазира в костите, поради което нерядко се извършва и сканиращо изследване на костите с цел откриване на метастази.

nmCRPC е свързан с относително лека симптоматика, но при прогресия към mCRPC се наблюдава влошаване на състоянието на пациентите и появата на симптоми като болка, гадене, скелетни събития.

Епидемиологични данни

През 2018 г. в света са диагностицирани 1,3 милиона случая на простатен карцином, което го поставя на трето място по честота сред раковите заболявания и на второ при мъжете.

В България ракът на простата е на второ място по честота при мъжете и представлява 17,0% от всички злокачествени заболявания при тях. Тенденциите в заболеваемостта и смъртността от рак на простатата показват увеличение с 3,7% и с 1,3% средногодишно, съответно. Заболеваемостта от рак на простатата се увеличава с напредване на възрастта след 45 години и достига своя пик при 75-79 годишните (543,9 на 100 000 мъже).

По данни на Globocan новозаболените пациенти от рак на простатата в България през 2018 г. са 4269.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Данни за ефикасност

Ефикасността и безопасността на darolutamide е оценена в едно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване фаза III (ARAMIS) при пациенти с неметастазиран, (оценен чрез конвенционално КТ образно изследване, костно сканиране, ЯМР), резистентен на кастрация карцином на простатата с време на удвояване на простатоспецифичния антиген (PSADT) ≤ 10 месеца.

Сравнителни алтернативи в проучването са darolutamide 600mg, приет двукратно дневно с храна (обща дневна доза 1200mg) и плацебо, прието двукратно дневно с храна до поява на метастази или непоносими нежелани събития. И двете рамена на проучването приемат като съпътстваща терапия ADT. Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават или darolutamide 600 mg перорално два пъти дневно (n=955), или съответно плацебо (n=554).

Първичната крайна точка в проучването е преживяемостта, свободна от метастази (MFS), която се дефинира като времето от рандомизация до потвърдено наличие на метастази или смърт (което настъпи първо). Вторични крайни точки:

- Обща преживяемост (OS) – времето от рандомизация до настъпване на смърт (без значение от причината);
- Време до прогресия на болката – времето от рандомизация до прогресия на болката;
- Време до първо симптоматично скелетно събитие (SSE) – времето от рандомизация до настъпването на SSE. SSE се дефинира като EBRT за облекчаване на скелетни симптоми, нови симптоматични, патологични фрактури на костите, наличие на компресия на гръбначния мозък, свързана с тумора ортопедична хирургична интервенция;
- Време до цитотоксична химиотерапия – времето от рандомизация до началото на първия цикъл цитотоксична химиотерапия.

Nubeqa е свързана със значимо подобрене във всички първични и вторични крайни точки и има благоприятен профил на безопасност. Nubeqa е свързана със статистически и клинично значимо подобрене на стойностите на MFS, OS и PFS, които са всепризнати крайни точки при nmCRPC.

Обща преживяемост: Nubeqa в комбинация с ADT подобрява значимо преживяемостта спрямо монотерапия с ADT. Намалението на смъртността е 31,5%. Общо 19,1% от участниците в рамото на плацебо са починали спрямо 15,5% от рамото на darolutamide.

Медианата на преживяемост без метастази (MFS): Свободната от метастази преживяемост се дефинира като времето от рандомизация до появата на първи потвърдени метастази или смърт, без значение от причината. Първичният анализ доказва



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



превъзходство на NUBEQA + ADT спрямо ADT с намаление от 58,7% на метастазите или смъртните случаи. Появата на метастази е забавена с 22 месеца, като медианата на MFS е 40,37 месеца, спрямо 18,43 месеца при ADT.

Преживяемост без прогресия (PFS): Преживяемостта без прогресия е експлораторна крайна точка в ARAMIS. Nubeqa + ADR удължава PFS с 22 месеца спрямо монотерапия с ADT. Nubeqa + ADR намалява риска от прогресия спрямо ADT. При по-малко пациенти (26.7%) от рамото на Nubeqa се докладва радиологична прогресия спрямо рамото на ADT (46.6%). Медианата на времето до прогресия на PSA е 25 месеца по-голяма при Nubeqa спрямо ADT – 33,2 месеца спрямо 7,3 месеца.

Данни за безопасност

Най-често наблюдаваната нежелана лекарствена реакция е умора/астенични състояния (15,8%). Фрактури са възникнали при 4,2% от пациентите, лекувани с darolutamide, и при 3,6% от пациентите, лекувани с плацебо. Ишемична болест на сърцето се развива при 3,2% от пациентите, лекувани с darolutamide, и при 2,5% от пациентите, лекувани с плацебо. Има съобщения за понижен брой на неутрофилите като лабораторно отклонение при 19,6% от пациентите, лекувани с darolutamide, и при 9,4% от пациентите, лекувани с плацебо. Има съобщения за повишен билирубин като лабораторно отклонение при 16,4% от пациентите, лекувани с darolutamide, и при 6,9% от пациентите, лекувани с плацебо. Има съобщения за повишена АСАТ като лабораторно отклонение при 22,5% от пациентите, лекувани с darolutamide, и при 13,6% от пациентите, лекувани с плацебо.

Данни за сравнителни алтернативи

Основни сравнителни алтернативи са лекарствените продукти enzalutamide и apalutamide. За пълнота в анализа е включена и андроген-депривационната терапия, която все още се използва в клиничната практика в България, макар и по-рядко.

Изборът на сравнителна алтернатива е обусловен от следните фактори:

- Препоръките на международните клинични ръководства за лечение на пациенти с nmCRPC
- Препоръките на българското Фармакотерапевтично ръководство по медицинска онкология, което препоръчва enzalutamide за лечение на високорискови пациенти с неметастатичен кастрация-резистентен карцином на простата.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



- Enzalutamide и apalutamide са включени в Приложение 2 на Позитивния лекарствен списък за лечение на високорискови пациенти с неметастатичен кастрация-резистентен карцином на простата, които представляват и таргетната популация на настоящия анализ.

Фармако-икономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

Darolutamide (Nubeqa) е преминал през процедура за оценка на здравната технология от NICE (Великобритания), HAS (Франция) и IQWiG (Германия), като е дадена положителна оценка и от трите здравни институции. CADTH и SMC също дават положителна оценка.

Приложен анализ

Приложени са методите разход-ползност и разход-ефективност. В анализа разход-ползност измерител на резултата са спечелените години живот, съобразени с качеството (QALYs), а при разход-ефективност – спечелени години живот (LYG). Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция - Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Времевият хоризонт е 20 години. Всички разходи и резултати са дисконтирани с 3,5%. Приложен е модел на Марков с три здравни състояния - pmCRPC, свободни от метастази, mCRPC, прогресирали (с метастази) и смърт. За сравнителна алтернатива са избрани Enzalutamide + ADT; apalutamide + ADT; ADT (goserelin, leuprorelin). DAR+ADT е свързан с по-ниски разходи за лечение спрямо APA+ADT и с малко по-високи спрямо ENZA+ADT. DAR+ADT е свързан с по-високо QALY спрямо ENZA+ADT и монотерапия с ADT. DAR+ADT е свързан и с повече спечелени години живот спрямо останалите алтернативи, с изключение на APA+ADT. Darolutamide е свързан с по-ниски разходи и с минимално по-ниска ефективност спрямо apalutamide. DAR+ADT е стойностно-неефективна алтернатива.

Анализи на подгрупи

Подгрупи не са обект на анализ

Разходи за оценяваната здравна технология



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



В анализа са включени разходите на платеца за лекарствена терапия и сравнителните алтернативи.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледна точка на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт е 5 години. Очакваният брой пациенти за първата година е 11, а за петата е 85. Анализът на бюджетното въздействие показва увеличаване на разходите за НЗОК за петгодишен период, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Лекарствения продукт NUBEQA (darolutamide) е показан за лечение на възрастни мъже с неметастазирал, резистентен на кастрация карцином на простатата (nmCRPC), които са с висок риск от развитие на метастатично заболяване. Прогресията към метастатичните стадии води до значимо намаление на HRQoL. Включването на darolutamide в Позитивния лекарствен списък ще доведе до положително бюджетно въздействие.