



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Nubeqa

300 mg film-coated tablet x 112 blister

INN Darolutamide

Терапевтично показание	За лечение на възрастни мъже с метастатичен хормоночувствителен карцином на простатата (mHSPC) в комбинация с андроген-депривационна терапия.
Начало - край на процедурата	16.07.2025 г. - 12.12.2025 г.
Окончателно решение	Добавяне на ново терапевтично показание в Приложение 2 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл. 5 от Закона за лечебните заведения 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 фармакоикономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт Nubeqa®

Здравен проблем

Клиничното състояние метастатичен хормончувствителен карцином на простатата (ПК) (mHSPC) е хетерогенно. То може да бъде диагностицирано като *de novo* (характеризира се с агресивен клиничен ход и е свързан с по-лоша преживяемост в сравнение с рецидивиращия mHSPC) или рецидивиращ mHSPC (включва пациенти, при които първоначално е установен локализиран ПК, проведено е начално лечение и впоследствие се наблюдава рецидив/ прогресия) в зависимост от времето на поява на метастазите и допълнително класифицирано като високообемно (наличие на ≥ 4 костни метастази, като ≥ 1 от тях е извън телата на прешлените или таза, или наличие на висцерални метастази (установени чрез конвенционални образни изследвания)) или нискообемно заболяване (заболяване, ограничено само до нерегионални лимфни възли или наличие на < 4 костни метастази без висцерални или други метастази (установени чрез конвенционални образни изследвания)). Спрямо риска може да бъде: високорисков *de novo* mHSPC (наличие на ≥ 2 от следните 3 прогностично неблагоприятни фактора: Gleason скала ≥ 8 (по скала 2-10), ≥ 3 костни метастази; наличие на висцерални метастази) и нискорисков *de novo* mHSPC (наличие на 0 или 1 от горепосочените прогностично неблагоприятни фактора).

Андрогенната стимулация е основен двигател на прогресията при ПК. Свърхекспресията и хиперсензитивността на андрогенния рецептор (AR) са фактори както за развитие на метастази, така и за резистентност към кастрация. Развитието, растежът и оцеляването на простатните клетки - както нормални, така и ракови - зависят от андрогените (напр. тестостерон) и AR път. Поради това, AR пътът е основна мишена за терапевтични агенти, използвани за лечение на ПК.

Пациентите с mHSPC изпитват значителна клинична тежест, свързана с придружаващи заболявания, симптоми, свързани със самото заболяване, както и токсичност, дължаща се на лечението, включително възможни лекарствени взаимодействия (DDIs).

Независимо от подгрупата, mHSPC може да прогресира само към метастатичен кастрационно-резистентен ПК (mCRPC) в рамките на спектъра на заболяването. Повечето пациенти с mHSPC преживяват прогресия на заболяването към mCRPC в рамките на медиана от 12 до 20 месеца. mCRPC представлява крайното клинично състояние при ПК и е свързано с лоша преживяемост, влошено качество на живот, свързано със здравето (HRQoL) и значителна икономическа тежест. Поради това, забавянето на прогресията от mHSPC към mCRPC е важна терапевтична цел.

Честотата, смъртността и разпространението на ПК (включително mHSPC) варират в международен план. Очаква се честотата на ПК да се увеличи > 2 пъти, като смъртността



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



също ще се увеличи почти двойно. Освен това, общите тенденции показват нарастване на честотата на de novo mHSPC, включително при по-млади пациенти.

Данни за ефикасност

Доказателствата за клиничната ефикасност и безопасност на darolutamide + ADT (андроген-депривационна терапия) при пациенти с mHSPC се основават на проучването ARANOTE - рандомизирано, плацебо-контролирано, фаза III проучване при мъже с mHSPC и предназначено да оцени ефикасността на darolutamide + ADT спрямо плацебо + ADT при тези пациенти.

ARANOTE постига първичната си крайна цел със значимо намаляване на риска от прогресия или смърт с 46% (HR: 0,54; 95% CI: 0,41, 0,71; $P < 0,0001$). Медианата на rPFS (радиографска прогресия) не е достигната в рамото darolutamide + ADT спрямо 25,0 месеца в рамото с плацебо + ADT. На 24-тия месец процентът на rPFS е 70,3% в рамото с darolutamide + ADT спрямо 52,1% в рамото с плацебо + ADT. Крайният анализ на общата преживяемост (10 януари 2025 г.) отчита общо 185 събития (25,8% в групата с darolutamide + ADT и 31,4% в групата с плацебо + ADT). Наблюдава се положителна тенденция в полза на darolutamide + ADT по отношение на OS, с коефициент на риск (HR) 0,78 (95% CI: 0,58 - 1,05; едностранна стойност на $P = 0,0473$). Резултатът обаче не достига предварително зададеното ниво на статистическа значимост за $\alpha = 0,0202$. Медианната обща преживяемост не е достигната и в двете групи; към 42-ия месец процентът на обща преживяемост е 68,7% в групата с darolutamide + ADT спрямо 61,0% в групата с плацебо + ADT. Данните се подкрепят от числено превъзходство в полза на darolutamide + ADT спрямо плацебо + ADT по всички останали вторични крайни точки, включително време до развитие на кастрационно-резистентен рак на простатата (CRPC) и време до прогресия на PSA.

Данните за качеството на живот на пациентите се подкрепят от числено превъзходство в полза на darolutamide + ADT спрямо плацебо + ADT и по отношение на вторичната крайна точка - време до прогресия на болката (измерено чрез кратката форма на Индекса за интензивност на болката - BPI-SF). Медианното време до прогресия на болката не е достигнато в рамото с darolutamide + ADT спрямо 29,9 месеца (95% CI: 29,7 - NE) в рамото с плацебо + ADT; коефициент на риск (HR): 0,72 (95% CI: 0,54 - 0,96).

Наблюдава се значително намаляване на риска от прогресия или смърт, както и положителна тенденция в полза на darolutamide + ADT по отношение на OS и намаление на умората.

Данни за безопасност

Darolutamide се характеризира с относително благоприятен профил на безопасност.

Най-често наблюдаваните нежелани събития от всякаква степен са: анемия, артралгия, инфекции на пикочните пътища и болки в гърба. Най-често наблюдаваните



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



нежелани събития от степен 3 или 4 са: анемия, повишени стойности на AST и ALT и костна болка.

Данни за сравнителни алтернативи

Сравнителни алтернативи са:

- ADT (андроген-депривационна терапия);
- Enzalutamide + ADT;
- Apalutamide + ADT.

Фармакоикономически показатели

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

Публикувана е една положителна оценка от NICE (Великобритания).

Приложен анализ

Проведени са фармакоикономически анализи от типа разход-ползност (CUA) и разход-ефективност (CEA) за оценка на разходната ефективност на здравната технология darolutamide + ADT за лечение на пациенти с mHSPC. Перспективата е тази на заплащащата институция - НЗОК, с доживотен времеви хоризонт - 25 години. Сравнителни алтернативи са: ADT, enzalutamide/ apalutamide + ADT. Здравните ползи за пациентите в приложения модел са измерени като добавени години живот с добро здраве (QALY) и добавени години живот (LY). Резултатите (здравни ползи и разходи) са дисконтирани с 3,5%. Разработен е модел на Марков с 5 здравни състояния - mHSPC, „първото състояние на прогресирало заболяване“ (mCRPC PD1), mCRPC PD2, mCRPC PD3) и „смърт“. Разходната ефективност на сравняваните терапии е оценена посредством изчисляване на ICUR (лв./ QALY) и ICER (лв./ LY). Метод за оценка на несигурността е детерминистичен анализ на чувствителността.

Според резултатите, комбинацията enzalutamide + ADT е свързана с по-високи разходи за лечение, но с по-добра ефикасност (изразена като LY и QALY). Стойностите на инкременталните съотношения се разполагат над препоръчителния праг на разходната ефективност, което означава, че здравната технология е стойностно-неефективна.

Разходи, включени в анализа

В модела са включени разходи за:

- Лекарствена терапия (включително приложение);
- Проследяване на пациентите;
- Палиативни грижи.

Анализ на подгрупи

-



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледна точка на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт за анализа на бюджетно въздействие е 5 години. Броят на пациентите е 143 за първата година и достига 350 за петата година. Анализът на бюджетното въздействие е разработен в 2 сценария: Сценарий 1 - „Свят с“ новата технология, и Сценарий 2 - „Свят без“ новата технология. Включените разходи са за фармакотерапия и приложение на оценяваната терапия и сравнителните алтернативи.

Според резултатите, реимбурсирането на Nubeqa® за оценяваната индикация води до добавени разходи за заплащащата институция за 5-годишния период на анализа, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Пациентите с mHSPC изпитват значителна клинична тежест, свързана с придружаващи заболявания, както и със симптоми, свързани със самото заболяване. Забавянето на прогресията от mHSPC към mCRPC е важна терапевтична цел.

Комбинацията enzalutamide + ADT е свързана с по-високи разходи за лечение и стойностите на инкременталните съотношения се разполагат над препоръчителния праг на разходната ефективност, което означава, че здравната технология е стойностно-неефективна. От друга страна, комбинацията се свързва с по-добра ефикасност (изразена като LY и QALY), по-добър профил на безопасност и подобрения в HRQoL.

Анализът на бюджетно въздействие показва повишаване на бюджета за прогнозния брой пациенти в следващите 5 години.