



Rekomendacja nr 16/2024

z dnia 22 lutego 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Nubeqa (darolutamid)

**w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu
krokowego (ICD-10 C61)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Nubeqa (darolutamid), 112 tabl. powł. à 300 mg, GTIN 05908229303337 we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” pod warunkiem

Uzasadnienie rekomendacji

W ocenie klinicznej pod uwagę wzięto wyniki randomizowanego badania ARASENS dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania darolutamidu (DAR) w skojarzeniu z docetakselem (DOC) i terapią depriwacji androgenów (ADT) w porównaniu z placebo (PLC) dodanym do DOC i ADT, w populacji dorosłych mężczyzn z przerzutowym hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego (mHSPC).

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z pozostałymi komparatorami przeprowadzono porównanie pośrednie z zastosowaniem metaanalizy sieciowej (NMA).

Analiza wyników badania ARASENS wykazała, że terapia DAR + DOC + ADT prowadziła do statystycznie istotnego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego oraz czasu do progresji choroby do stadium opornego na kastrację w porównaniu z terapią PLC + DOC + ADT.

Wyniki NMA w zakresie skuteczności wykazały

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących darolutamid z niektórymi wybranymi komparatorami, tj. ABI + ADT, ABI + DOC + ADT oraz opcjonalnie ENZ + ADT. Analizę kliniczną częściowo oparto na wynikach porównań pośrednich, które cechują się metodologicznie niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie.

Ponadto ograniczeniem wnioskowania na podstawie wyników przeprowadzonej metaanalizy jest fakt, że

Podkreślenia wymaga również fakt, że do badania ARASENS włączono pacjentów z ECOG ≤ 1 , co nie odpowiada w pełni charakterystyce pacjentów włączanych do ocenianego programu lekowego, tj. pacjentów, których stan sprawności wynosi 0-2 według ECOG. W związku z powyższym istnieje niepewność co do możliwości uogólnienia wyników badania na populację pacjentów we wnioskowanym programie lekowym.

Zgodnie z oceną ekonomiczną stosowanie DAR + DOC + ADT w miejsce DOC + ADT, ABI + ADT, ENZ + ADT lub ABI + DOC + ADT,

Oszacowany ICUR dla porównania DAR + DOC + ADT z DOC + ADT lub ENZ + ADT w wariacie uwzględniającym RSS znajduje się progu opłacalności, dla pozostałych porównań oszacowane wartości ICUR znajdują się progu opłacalności.

Należy mieć również na uwadze, że analiza wpływu na budżet wskazuje na obciążenie budżetu płatnika. Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą z wątpliwości dotyczących liczebności populacji włączanej do terapii wnioskowaną technologią, a także z przyjętych w modelowaniu szacunkowych udziałów w rynku leków.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Nubeqa (darolutamid), 112 tabl. powł. à 300 mg, GTIN 05908229303337, proponowana cena zbytu leku:

w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.
[redacted]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej: 1241.0, Darolutamid. [redacted]

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (rak prostaty/rak stercza, ICD-10: C61) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (HSPC, ang. *hormone-sensitive / castrate-sensitive / noncastrate / endocrine-sensitive / hormone-naïve / hormone-dependent prostate cancer*) jest podtypem raka gruczołu krokowego, którego progresja związana jest z obecnością męskich hormonów (np. testosteronu).

Natomiast przerzutowy hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (mHSPC, ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*) jest zaawansowanym stadium HSPC, w którym komórki nowotworowe rozprzestrzeniły się poza pierwotne miejsce występowania, dając przerzuty głównie do pozaregionalnych węzłów chłonnych, kości lub innych narządów.

Rokowanie u pacjentów z mHSPC jest zróżnicowane i zależy od wielu czynników, m.in. od: ogólnego stanu zdrowia, rozpoznania w momencie diagnozy (pierwotnie rozpoznany mHSPC lub progresja po terapii miejscowej), lokalizacji oraz liczby przerzutów czy ewentualnej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie.

Analiza danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN 2020) pokazuje, że liczba nowo zdiagnozowanych przypadków nowotworu gruczołu krokowego wyniosła 14 244, co daje wskaźnik standaryzowany wiekiem (ASR) na poziomie 38,7/100 tys. mężczyzn.

Według danych NFZ w I połowie 2023 r. do PL B.56 zostało włączonych 4501 pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 rak gruczołu krokowego.

Alternatywna technologia medyczna

Wśród opcji terapeutycznych zalecanych przez wytyczne kliniczne w leczeniu mHSPC *de novo* u pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii wymienia się terapię 3-lekową składającą się z DOC + ADT w skojarzeniu z DAR lub ABI (z/bez prednizonu). W przypadku braku możliwości lub braku kwalifikacji do leczenia z wykorzystaniem chemioterapii, głównie u pacjentów z mHSPC low-volume, zaleca się terapię 2-lekową, tj. ADT z ABI lub APA.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2024 roku obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w programie lekowym B.56: apalutamid, darolutamid, enzalutamid, kabazytaksel, olaparyb;
- w chemioterapii: octan abirateronu, docetaksel;
- w refundacji aptecznej: degarelix, leuprorelina, goserelina, triptorelina.

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii wskazał terapie:

- docetaksel (DOC) + terapia deprywacji androgenów (ADT, ang. *androgen-deprivation therapy*);
- octan abirateronu (ABI) + terapia deprywacji androgenów (ADT);
- octan abirateronu (ABI) + docetaksel (DOC) + terapia deprywacji androgenów (ADT);
- enzalutamid (ENZ)¹ + terapia deprywacji androgenów (ADT).

Wybór uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Darolutamid jest inhibitorem szlaku receptora androgenowego (ARPI) z elastyczną strukturą pirazolu z podstawieniem biegunowym, wiążącą się z dużym powinowactwem bezpośrednio z domeną receptora wiążącą ligandy. Darolutamid konkurencyjnie hamuje wiązanie się androgenów, translokację kompleksu receptora androgenowego do jądra komórkowego i transkrypcję zależną od receptora androgenowego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Nubeqa jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych mężczyzn:

- z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC) z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów;
- z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) w skojarzeniu z docetakselem i deprywacją androgenową.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

¹ Komparator uzupełniający - lek Xtandi (enzalutamid, ENZ) jest obecnie przedmiotem prac Agencji (OT.423.1.45.2023).

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie z randomizacją ARASENS dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa darolutamidu (DAR) w skojarzeniu z docetakselem (DOC) i terapią deprivacji androgenów (ADT) względem placebo (PLC) dodanym do DOC i ADT, w populacji dorosłych mężczyzn z mHSPC. Do badania włączono 651 pacjentów do grupy DAR i 654 do grupy PLC. Mediana *follow up* wynosiła 303 tygodnie. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration w badaniu ARASENS zostało ocenione na niskie we wszystkich domenach.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących DAR + DOC + ADT z pozostałymi technologiami opcjonalnymi, w związku z powyższym przedstawiono wyniki porównania pośredniego DAR + DOC + ADT z komparatorami, na podstawie metaanalizy sieciowej NMA. Metaanaliza uwzględniała 9 badań RCT (ARASENS, PEACE-1, LATITUDE, STAMPEDE-2, STAMPEDE-3, STAMPEDE-4, CHARTED, GETUG-AFU 15, ARCHES).

Skuteczność kliniczna

Badanie ARASENS

Analiza wyników badania ARASENS wykazała, że terapia DAR + DOC + ADT prowadziła do istotnego wydłużenia czasu:

- przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) względem PLC + DOC + ADT (HR = 0,68 [95%CI: 0,57; 0,80]). Mediana OS w grupie DAR nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie PLC wyniosła 48,9 mies.;
- do progresji choroby do stadium opornego na kastrację (CRPC, ang. *time to development of castration-resistant disease*) względem PLC + DOC + ADT (HR = 0,36 [95%CI: 0,30; 0,42]). Mediana czasu do progresji do CRPC została osiągnięta tylko dla grupy kontrolnej PLC + DOC + ADT (tj. 19,1 mies.).

Przeprowadzona analiza dla OS w podgrupach według wybranych cech badanej populacji (umiejscowienia i obecności przerzutów, stężenia fosfatazy zasadowej ALP, wieku, rasy, regionu pochodzenia, stężenia PSA, stanu wg ECOG, zróżnicowania nowotworu) nie wykazała interakcji w żadnej z wyodrębnionych podgrup.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w zakresie oceny jakości życia ocenianej z wykorzystaniem kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17² oraz kwestionariusza BPI-SF³. Wyjściowo jakość życia pacjentów była wysoka zarówno w grupie badanej DAR + DOC + ADT, jak i w grupie kontrolnej PLC + DOC + ADT. W okresie obserwacji czas do pogorszenia jakości życia był porównywalny w obu grupach.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

² NCCN-FACT FPSI-17 (ang. *National Comprehensive Cancer Network / Functional Assessment of Cancer Therapy prostate cancer symptom index 17-item questionnaire*) – kwestionariusz do oceny czasu do pogorszenia objawów fizycznych związanych z chorobą;

³ BPI-SF (*Brief Pain Inventory - Short Form*) - kwestionariusz do oceny czasu do progresji bólu.

Bezpieczeństwo

W badaniu ARASENS zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi wystąpiły łącznie u 53 chorych, tj. 27 z 652 pacjentów w grupie leczonej DAR + DOC + AD oraz 26 z 650 badanych w grupie kontrolnej (porównywalnie ok. 4% pacjentów w obu grupach). Zgony związane z leczeniem odnotowano u jednego pacjenta w grupie DAR (0,2%) i dwóch pacjentów w grupie PLC (0,3%).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (AE), zdarzeń niepożądanych powyżej 3 stopnia i ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) była podobna w obu grupach badania. Większość odnotowanych AE stanowiły zdarzenia powyżej 3 stopnia (ok. 70%) i były związane głównie z terapią DOC (ok. 88%, z nieznaczną przewagą w grupie PLC). SAE wystąpiły u 44,8% pacjentów w grupie DAR i u 42,3% pacjentów w grupie PLC. Niewielu pacjentów przerwało leczenie DAR (13,5%) lub PLC (10,6%) ze względu na AE.

Do najczęstszych (>10% przypadków) zdarzeń niepożądanych związanych z terapią ADT lub inhibitorem szlaku receptora androgenowego należą:

- zmęczenie (DAR 33,1% vs PLC 32,9%);
- rozszerzenie naczyń i zarumienienie (DAR 20,4% vs PLC 21,7%);
- wysypka (DAR 16,6% vs PLC 13,5%);
- cukrzyca i hiperglikemia (DAR 15,2% vs PLC 14,3%);
- nadciśnienie (DAR 13,7% vs PLC 9,2%);
- zaburzenia czynności serca (DAR 10,9% vs PLC 11,9%).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Nubeqą do najczęstszych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia DAR u pacjentów z nmCRPC zalicza się: zmęczenie / stany osłabienia (15,8%), natomiast u pacjentów z mHSPC to wysypka (16,6%) i nadciśnienie (13,8%).

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Nubeqą. Dotychczas zostało zgłoszonych 1 129 działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to zmęczenie (222), użycie poza wskazaniem (94) oraz astenia (63).

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- brak randomizowanych badań bezpośrednich porównujących wnioskowaną technologię lekową z niektórymi wybranymi komparatorami, tj. ABI + ADT, ABI + DOC + ADT oraz opcjonalnie ENZ + ADT, w związku z czym ocenę skuteczności dla części porównań oparto o wyniki metaanalizy sieciowej;
- do badania ARASENS włączono pacjentów z ECOG ≤ 1 , co nie odpowiada w pełni charakterystyce pacjentów włączanych do ocenianego programu lekowego, tj. pacjentów, których stan sprawności

wynosi 0-2 według ECOG. W związku z powyższym istnieje niepewność co do możliwości uogólnienia wyników badania na populację pacjentów we wnioskowanym programie lekowym;

- na wnioskowanie NMA wpływać może heterogeniczność uwzględnionych prób klinicznych.

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł (3 x 63 460 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. *Cost-utility analysis*, CUA) w dożywotnym horyzoncie (34-letnim) z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia). Stosowanie darolutamid (DAR) w skojarzeniu z docetakselem (DOC) oraz deprawacją androgenową (ADT) porównano ze stosowaniem terapii:

- docetaksel + deprawacja androgenowa (DOC + ADT);
- octan abirateronu + deprawacja androgenowa (ABI + ADT);
- octan abirateronu + docetaksel + deprawacja androgenowa (ABI + DOC + ADT);
- enzalutamid + deprawacja androgenowa (ENZ + ADT).

W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia w kolejnych liniach, koszty działań niepożądanych oraz opieki terminalnej.

Zgodnie z oszacowaniami stosowanie DAR + DOC + ADT w miejsce DOC + ADT, ABI + ADT, ENZ + ADT lub ABI + DOC + ADT jest [redacted] z perspektywy NFZ.

Oszacowany ICUR wyniósł dla porównania DAR + DOC + ADT:

- vs DOC + ADT: [redacted]

- vs ABI + ADT: [REDACTED]
- vs ENZ + ADT: [REDACTED]
- vs ABI + DOC + ADT: [REDACTED]

Wartość ICUR dla porównania DAR + DOC + ADT z DOC + ADT lub ENZ + ADT [REDACTED] znajduje się [REDACTED] progu opłacalności, a w pozostałych przypadkach znajduje się [REDACTED] j progu.

Przy oszacowanej wartości ICUR wartość progowa ceny zbytu netto leku Nubeqa, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu wynosi:

- vs DOC + ADT: [REDACTED]
- vs ABI + ADT: [REDACTED]
- vs ENZ + ADT: [REDACTED]
- vs ABI + DOC + ADT: [REDACTED]

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. [REDACTED]

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że oszacowane prawdopodobieństwo [REDACTED]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczania wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie. Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji docelowej, u których będzie stosowany DAR oszacowano na [redacted] pacjentów w I. oraz [redacted] w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Nubeqą spowoduje z perspektywy NFZ wzrost kosztów o:

- [redacted] w I roku refundacji;
- [redacted] w II roku refundacji;
- [redacted] w I roku refundacji;
- [redacted] w II roku refundacji.

Koszt produktu Nebeqą, [redacted]

Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest niepewność związana z oszacowaniem populacji oraz przyjętych udziałów w rynku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Uwagi zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na [redacted]

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 dokumentów odnoszących się do wnioskowanego wskazania (APCCC 2023, PTOC/PTU 2023, ESMO 2023, EAU/ EANM/ ESTRO/ ESUR/ ISUP/ SIOG 2023, NCCN 2023 (ver. 4), ASCO 2023).

Wytyczne w leczeniu mHSPC *de novo* u pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii zalecają stosowanie terapii 3-składnikowej składającej się z DOC + ADT w skojarzeniu z DAR lub ABI (z/bez prednizonu) (PTOK/PTU 2023, ASCO 2023, NCCN 2023, ESMO 2023, EAU/EANM/ESTRO/ESUR-ISUP/SIOG 2023). Dodatkowo NCCN 2023 wskazują, że schemat DAR + DOC + ADT powinni otrzymywać pacjenci mHSPC high-volume, natomiast ESMO 2023, że ten schemat jest równie skuteczny u chorych z mHSPC z nawrotem po wcześniejszym leczeniu miejscowym. Wytyczne APCCC 2023 zalecają DOC + ADT w skojarzeniu z ARPI (np. DAR) dla pacjentów z mHSPC *high-volume* oraz z obecnością ≥ 2 patogennych zmian, a w przypadku pacjentów z mHSPC *low-volume* zalecana jest dodatkowo radioterapia.

Wytyczne praktyki klinicznej są zgodne co do zalecania terapii 2-składnikowych, tj. połączenia ADT z ABI lub APA lub ENZ, w przypadku braku możliwości lub braku kwalifikacji do leczenia z wykorzystaniem chemioterapii, głównie u pacjentów z mHSPC *low-volume*.

Monoterapia ADT nie jest zalecana, z wyjątkiem występowania przeciwwskazań do terapii skojarzonej, a radioterapię wykorzystuje się w ograniczonym zakresie.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje (PBAC 2023, HAS 2023, NICE 2023, SMC 2023) oraz 3 pozytywne warunkowe (CADTH 2023, ZN 2023, G-BA 2023).

Odnalezione rekomendacje refundacyjne wskazują na istotną dodatkową korzyść terapii darolutamidem (DAR) w skojarzeniu z docetakselem (DOC) i terapią deprywacji androgenów (ADT) w populacji dorosłych z mHSPC. Rekomendacje pozytywne warunkowo zwracają uwagę na konieczność negocjacji cenowych i zasadność obniżenia kosztów wnioskowanego produktu leczniczego. Ponadto wytyczne CADTH 2023 podkreślają, że terapia DAR+DOC+ADT powinna rozpoczynać się u pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii i w dobrym stanie ogólnym, a w trakcie terapii pacjenci powinni otrzymywać hormon uwalniający gonadotropinę lub przejść obustronną orchidektomię.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Nubeqą w leczeniu wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) jest finansowany w [] krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.12.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.1833.2023.13.MKO) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego: Nubeqą (darolutamid), 112 tabl. powł. à 300 mg, GTIN 05908229303337, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 15/2024 z dnia 19 lutego 2023 roku w sprawie oceny leku Nubeqą (darolutamid) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 15/2024 z 19 lutego 2023 roku w sprawie oceny leku Nubeqa (darolutamid) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.
2. Analiza weryfikacyjna nr OT.423.1.46.2023. Nubeqa (darolutamid) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. Data ukończenia: 06.02.2024 r.