



## Rekomendacja nr 19/2017

z dnia 27 marca 2017 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

### Xtandi, enzalutamidum, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kaps., w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”

**Prezes Agencji** rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamidum, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991080938 stosowanego w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, wytyczne kliniczne i rekomendacje refundacyjne oraz opinie eksperckie, stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest uzasadnione.

Analiza efektywności klinicznej enzalutamidu w porównaniu do octanu abirateronu wskazuje na brak różnic istotnych statystycznie pod względem wystąpienia: przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy), przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych i częstości zdarzeń kostnych oraz przewagę enzalutamidu nad komparatorem odnośnie: poprawy jakości życia, wydłużenia czasu do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia, wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji ocenianej wg stężenia PSA i na podstawie badania radiograficznego, większej szansy wystąpienia odpowiedzi na leczenie ocenianej wg stężenia PSA i tkanek miękkich.

W ocenie bezpieczeństwa nie wykazano różnic znamienych statystycznie między porównywanymi technologiami pod względem częstości występowania większości zdarzeń niepożądanych (tj. ogółem, ciężkich, prowadzących do zgonu). Enzalutamid w porównaniu z octanem abirateronu powodował istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia: ciężkiej kompresji rdzenia kręgowego, ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem, ciężkich zaburzeń układu nerwowego ogółem, Na korzyść ocenianej technologii przemawia natomiast zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, zakażeń dróg moczowych oraz nudności względem komparatora.



Należy mieć jednak na uwadze, że powyższe wnioski pochodzą z porównania pośredniego, którego wiarygodność jest ograniczona z uwagi na jego charakter, ale także ze względu na stwierdzoną heterogeniczność badań pod kątem populacji, metodyki i punktów końcowych. Jednocześnie populacja w badaniach nie w pełni odpowiada populacji kwalifikującej się do proponowanego programu lekowego.

Analiza ekonomiczna wskazuje na opłacalność kosztową ocenianej interwencji w wariancie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka, przy czym należy wspomnieć, że model nie uwzględniał ewentualnych różnic w bezpieczeństwie enzalutamidu i octanu abirateronu, a efekty zdrowotne zostały znacząco ekstrapolowane poza horyzont badania.

Objęcie enzalutamidu refundacją będzie się wiązało ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego, jednak interpretując wyniki należy mieć na uwadze, że analiza wrażliwości wykazała dużą zależność wyników od stopnia przejęcia rynku, które zostały przyjęte przez wnioskodawcę arbitralnie.

Opinie ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, są pozytywne w sprawie finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii lekowej, głównie ze względu na jej skuteczność, rekomendowanie jej do stosowania w międzynarodowych wytycznych oraz możliwość jej zastosowania, szczególnie gdy są przeciwwskazania do użycia aktualnie refundowanego octanu abirateronu, co znajduje również potwierdzenie w wytycznych praktyki klinicznej.

Także większość rekomendacji refundacyjnych zaleca finansowanie wnioskowanej technologii. Ewentualne ograniczenia dotyczyły kosztów terapii, które skutecznie redukuje proponowany instrument dzielenia ryzyka.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Xtandi, enzalutamidum, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991080938, dla którego wnioskowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Rak gruczołu krokowego (stercza) jest nowotworem złośliwym rozwijającym się z komórek gruczołu krokowego, najczęściej umiejscowiony w tzw. obwodowej strefie gruczołu.

Rak gruczołu krokowego (RGK) ustępuje pod względem częstości występowania u mężczyzn w Polsce jedynie rakowi płuca. Roczne tempo wzrostu zapadalności w Polsce wynosi ponad 2,5% (w wolniejszym tempie wzrasta wskaźnik umieralności). Dane epidemiologiczne dotyczące RGK w Polsce wskazują, iż liczba zachorowań na te nowotwory dynamicznie wzrastała w ostatnich trzech dekadach osiągając w 2010 roku ponad 9 000 przypadków. Zgodnie z szacunkami przedstawionymi w raporcie Centrum Onkologii w roku 2015 zachorowalność na raka gruczołu krokowego wyniesie 13 394 przypadków, zaś do 2020 roku nastąpi 2,5-krotny wzrost zachorowań na raka gruczołu krokowego w stosunku do 2006 roku.

Obserwowany jest wzrost odsetka przeżyć 5-letnich: w latach 2003-2005 wskaźnik ten wynosił 76,4%, co stanowi wyższą wartość w porównaniu z danymi z lat 2000 - 2002 r., kiedy 5-letnie przeżycie

wynosiło 65,2%. Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych gruczołu krokowego wynosiła w 2010 roku 3 940.

W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór może być ograniczony do narządu i pozostawać niemy klinicznie. W fazie choroby inwazyjnej nacieka sąsiadujące tkanki i narządy, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonercowych. Przerzuty powstają drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Dochodzi do zajmowania regionalnych węzłów chłonnych, a przerzuty odległe zazwyczaj występują w kościach, rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu.

Przeżycie pacjentów zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Osoby z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczone zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem od roku do trzech lat.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wybór strategii leczenia raka gruczołu krokowego jest uzależniony od stopnia zaawansowania nowotworu, przynależności do grupy ryzyka, a także oczekiwanej długości życia. Możliwe do zastosowania metody leczenia obejmują:

- radykalne leczenie chirurgiczne, radioterapię (RTH: brachyterapia i/lub teleradioterapia) – u chorych na RKG ograniczonego do stercza (zgodnie z klasyfikacją TNM: cT1–2 N0 M0), u których spodziewany czas przeżycia naturalnego nie jest krótszy niż 10 lat;
- leczenie hormonalne, zabiegi poprawiające jakość życia (np. elektroresekcja przezcewkowa stercza) oraz rzadziej – paliatywną radioterapię - u chorych na RKG w bardziej zaawansowanych stadiach, u których niemożliwe jest zastosowanie leczenia radykalnego (o zaawansowaniu cT1–T3 N0 M0 i w wybranych przypadkach T4 oraz N(+)).

Po uniezależnieniu się nowotworu od androgenów występuje hormonooporność (tzw. oporność na kastrację) – stosuje się wówczas: chemioterapię paliatywną (CHT), leki hormonalne nowej generacji (np. octan abirateronu) i/lub RTH przerzutów. Leczenie stosowane jest wtedy w celu wydłużenia przeżycia całkowitego i poprawy jakości życia pacjentów.

Interwencją zalecaną do stosowania w opornym na kastrację RGK z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia docetakselem w polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej jest m.in. octan abirateronu.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2017 r. poz. 17), octan abirateronu jest finansowany ze środków publicznych (w ramach programu lekowego: Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Enzalutamid, substancja czynna produktu leczniczego Xtandi, jest inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów:

- wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym,
- przemieszczenie aktywnego receptora do jądra,
- wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA,

nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xtandi, enzalutamid jest zarejestrowany w dwóch wskazaniach:

- leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana
- leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.

Wnioskowane do objęcia refundacją wskazanie obejmuje leczenie dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, enzalutamid ma być stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”, do którego kwalifikują się dorośli pacjenci, z rozpoznaniem histologicznego raka gruczołu krokowego, w stadium oporności na kastrację, w stanie sprawności 0-1 według ECOG, z progresją choroby podczas lub po zakończeniu leczenia z udziałem docetakselu, definiowaną jako spełnienie co najmniej jednego spośród trzech poniższych kryteriów:

- wzrastające wartości PSA w trzech kolejnych badaniach wykonywanych w odstępach nie krótszych niż tygodni. Minimalny wzrost stężenia PSA wynosi przynajmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej >2ng/ml,
- wystąpienie objawów progresji zmian w tkankach miękkich ocenianych wg kryteriów RECIST,
- wystąpienie objawów progresji zmian w kościach definiowanych jako co najmniej dwie nowe zmiany w badaniach obrazowych kości wg Prostate Cancer Working Group 2 (pojawienie się co najmniej 2 nowych ognisk wzmożonego wychwytu w scyntygrafii kości).

### **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.*

*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 oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej względem komparatora wykorzystano następujące dowody naukowe:

- Dla enzalutamidu (ENZ): 1 badanie kliniczne z randomizacją (RCT, ang. randomized controlled trial) porównujące enzalutamid podawany wraz z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. best supportive care) do placebo (PLC) z BSC:
  - AFFIRM (opisane w 6 publikacjach pełnotekstowych: Cella 2015, Merseburger 2015a, Fizazi 2014, Saad 2014a, Sternberg 2014a, Scher 2012; 8 posterach konferencyjnych: de Bono 2013a, de Bono 2013b, Loriot 2013a, Miller 2013, Scher 2013a, Scher 2013b, Sternberg 2013a, ASCO 2012 oraz 2 dokumentach: EMA 2013 i FDA 2012)
    - Liczba pacjentów wynosiła w grupie ENZ+BSC: 800 osób i PLC+BSC: 399 osób.

- Mediana okresu leczenia wynosiła 8,3 m-ca dla ENZ+BSC vs 3,0 m-ce+okres obserwacji dla PLC+BSC; mediana okresu obserwacji wynosiła 14,1 m-ca (profil bezpieczeństwa oceniono w czasie leczenia+60 dni).
- Wiarygodność metodologiczną oceniono w skali Jadad na 5/5 punktów. Ocena wg zaleceń Cochrane wskazuje generalnie na niskie ryzyko wystąpienia błędów (wyjątkiem jest błąd utraty pacjentów (attrition bias), dla którego wskazano na niskie-wysokie ryzyko).
- Dla octanu abirateronu (ABI): 2 RCT porównujące ABI z BSC do PLC z BSC:
  - COU-AA-301 (7 publikacji pełnotekstowych: Montgomery 2015, Goodman 2014, Mulders 2014, Harland 2013, Fizazi 2012, Logothetis 2012, de Bono 2011; 1 abstrakt konferencyjny: Saad 2011 oraz 2 dokumenty: EMA 2012 i ChPL Zytiga)
    - Liczba pacjentów wynosiła w grupie ABI+BSC: 797 osób i PLC+BSC: 398 osób.
    - Okres obserwacji: mediana dla okresu wstępnego wynosiła 12,8 m-ca (rozstęp ćwiartkowy, ang. interquartile range, IQR 10,9; 14,4); dla ostatecznego 20,2 m-ca (IQR 18,4; 22,1).
    - Wiarygodność metodologiczną oceniono w skali Jadad na 5/5 punktów. Ocena wg zaleceń Cochrane wskazuje generalnie na niskie ryzyko wystąpienia błędów (wyjątkiem jest błąd utraty pacjentów (attrition bias), dla którego wskazano na niskie-wysokie ryzyko).
  - Sun 2016
    - Badanie przeprowadzono wśród chorych rasy azjatyckiej, liczba pacjentów wynosiła odpowiednio: 143 osób w grupie badanej i 71 osób w grupie kontrolnej.
    - Mediana okresu leczenia wyniosła w grupie ABI+BSC około 8 m-cy, w grupie PLC+BSC około 4,2 m-ca. Mediana okresu obserwacji wynosiła 12,9 m-ca.
    - Wiarygodność metodologiczną oceniono w skali Jadad na 4/5 punktów (brak opisu zaślepienia).

Do oceny skuteczności praktycznej enzalutamidu vs octan abirateronu wykorzystano 1 badanie obserwacyjne: Caffo 2015b. Liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła odpowiednio 143 osób w grupie ABI i 28 w grupie ENZ. Mediana okresu obserwacji w wynosiła 6 m-cy (IQR 4; 11). Wiarygodność badania oceniono w skali NOS na odpowiednio: 4 punkty za dobór próby, 2 za porównywalność i 3 za punkt końcowy.

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa stosowania enzalutamidu wykorzystano 1 badanie jednoramienne: Joshua 2015. Liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 508. Mediana czasu leczenia ENZ wynosiła ogółem 2,6 m-ca (zakres 0,03; 9,07). Wiarygodność badania oceniono w skali NICE na 6/8 punktów (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak wyników w podziale na podgrupy chorych).

### *Skuteczność kliniczna*

W niniejszej rekomendacji zaprezentowano wyłącznie wyniki z analizy podstawowej, odstąpiono od prezentacji wyników z analizy w podgrupach ze względu na zidentyfikowane ograniczenia tych porównań oraz wyników porównania ENZ+BSC względem PLC+BSC z uwagi na dostępność do aktywnego leczenia w polskiej praktyce klinicznej.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego ENZ vs ABI wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pod względem:

- czasu przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy),
- czasu przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych,
- częstości zdarzeń kostnych.

Odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji względem komparatora odnośnie:

- jakości życia (w wyniku ogółem) – szansa na uzyskanie poprawy jakości życia wg skali FACT-P (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, narzędzie do samooceny jakości życia chorych na raka gruczołu krokowego, wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia) była ponad dwukrotnie większa w przypadku ENZ; iloraz szans (ang. odds ratio, OR) wynosił OR (95% CI) = 2,17 (1,33; 3,55); różnica ryzyk (ang. risk difference, RD) wynosiła (95% CI) = 0,12 (0,03; 0,21)
- czasu do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia – prawdopodobieństwo że czas ten będzie dłuższy było o 26% większe przy stosowaniu ENZ; iloraz hazardów (ang. hazard ratio, HR) wynosił HR (95% CI) = 0,74 (0,56; 0,98)
- czasu do przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS):
  - ocenianego wg stężenia PSA – prawdopodobieństwo wydłużenia PFS było o 61% większe w przypadku ENZ; HR (95% CI) = 0,39 (0,30; 0,52)
  - ocenianego na podstawie badania radiograficznego – prawdopodobieństwo wydłużenia PFS było o 39% większe w przypadku ENZ; HR (95% CI) = 0,61 (0,50; 0,75)
- odpowiedzi na leczenie:
  - ocenianej wg stężenia PSA (spadek  $\geq 50\%$  względem wartości początkowych) – szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie była prawie 11-krotnie wyższa dla ENZ; OR (95% CI) = 10,88 (3,99; 29,73); RD (95% CI) = 0,29 (0,24; 0,34)
  - ocenianej na podstawie tkanek miękkich – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi było ok. 0,1 dla stosowania ENZ; RD (95% CI) = 0,14 (0,08; 0,20).

#### *Skuteczność praktyczna*

W badaniu Caffo 2015b w II linii leczenia w grupie enzalutamidu nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, a w grupie abirateronu wyniosła ona 20 miesięcy. Przy porównaniu enzalutamidu do octanu abirateronu obserwowano krótszą medianę przeżycia wolnego od progresji o 2 miesiące. Między porównywanymi grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA oraz oceny tkanek miękkich.

W III linii leczenia dla porównania enzalutamidu do octanu abirateronu obserwowano krótszą medianę przeżycia całkowitego o 5 miesięcy oraz krótszą medianę przeżycia wolnego od progresji o 1 miesiąc. Między porównywanymi grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA oraz oceny tkanek miękkich.

#### *Bezpieczeństwo*

Wyniki porównania pośredniego nie wykazały różnic znamienych statystycznie między technologiami pod względem częstości występowania większości zdarzeń niepożądanych (tj. ogółem, ciężkich, prowadzących do zgonu).

Enzalutamid w porównaniu z octanem abirateronu powodował istotne statystycznie:

- zwiększenie

- ryzyka względnego i bezwzględnego wystąpienia ciężkiej kompresji rdzenia kręgowego; OR (95% CI) = 2,59 (1,07; 6,24); RD (95% CI) = 0,04 (0,004; 0,08)
- ryzyka względnego i bezwzględnego ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem; OR (95% CI) = 2,40 (1,18; 4,90); RD (95% CI) = 0,05 (0,01; 0,10)
- ryzyka bezwzględnego wystąpienia ciężkich zaburzeń układu nerwowego ogółem, RD (95% CI) = 0,05 (0,001; 0,10)
- zmniejszenie
  - bezwzględnego ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, RD (95% CI) = -0,05 (-0,09; -0,01)
  - bezwzględnego ryzyka zakażeń dróg moczowych; RD (95% CI) = -0,05 (-0,010; -0,004)
  - bezwzględnego ryzyka nudności; RD (95% CI) = -0,09 (-0,17; -0,005).

Wyniki badania Joshua 2015 wskazują, że:

- u 0,8% pacjentów wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu.
- u 88,2% chorych obserwowano działania niepożądane ogółem, a u 42,8% w  $\geq 3$ . stopniu ciężkości (najczęściej zmęczenie).
- u 55,2% chorych wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem w jakimkolwiek stopniu ciężkości, a u 14,2% w  $\geq 3$ . stopniu ciężkości.
- u 28,2% pacjentów raportowano poważne działania niepożądane ogółem, a u 25,2% w  $\geq 3$ . stopniu ciężkości (najczęściej progresja choroby).
- u 3,7% chorych wystąpiło przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z lekiem (np. zmęczenie, napady drgawkowe, duszności).

Według ChPL Xtandi najczęstszymi działaniami niepożądanymi enzalutamidu są: astenia/zmęczenie, uderzenia gorąca, ból głowy i nadciśnienie tętnicze, zaś inne ważne działania niepożądane obejmują: upadki, złamania niepatologiczne, zaburzenia funkcji poznawczych i neutropenię.

Ponadto w dodatkowych informacjach odnalezionych na stronach European Medicines Agency (EMA) i Food and Drug Administration (FDA) zwracano uwagę na raportowanie po zastosowaniu enzalutamidu: bólu mięśni, trombocytopenii, niedokrwistości, biegunki, nudności, wymiotów, hepatotoksyczności, wysypki, obrzęku języka, warg, gardła, napadów drgawkowych, zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii.

Produkt leczniczy Xtandi znajduje się pod dodatkowym nadzorem (jest intensywniej monitorowany niż inne leki). Podmiot odpowiedzialny jest zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania leku.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących ocenianą technologię medyczną z komparatorem, w związku z tym zdecydowano o wykonaniu porównania pośredniego, które cechuje się niższą wiarygodnością z uwagi na jego charakter. Badania AFFIRM i COU-AA-301 nie są homogeniczne, natomiast badanie Sun 2016 jest heterogeniczne względem COU-AA-301 (utrudnione wykonanie wiarygodnej metaanalizy) oraz względem AFFIRM (utrudnione wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego). Heterogeniczność zaobserwowano w zakresie: populacji, metodyki oraz punktów końcowych.

- w protokołach badań AFFIRM i COU-AA-301 zaplanowano przeprowadzenie analiz w podgrupach wyłącznie dla OS, analizy w podgrupach dla innych punktów końcowych zostały przeprowadzone post-hoc w związku z czym ich wyniki należy traktować z ostrożnością.
- populacje włączone do badania AFFIRM i COU-AA-301 różnią się od tej, która może być zakwalifikowana do programu lekowego, np. względem stanu pacjentów wg ECOG (w badaniach odpowiednio 8,5% i 10,6% pacjentów miało 2 stopień sprawności, natomiast zapisy programu przewidują stan 0-1 ). Dodatkowo kryteria wyłączenia pacjentów do badań były bardziej restrykcyjne niż te podane w programie lekowym np. w odniesieniu do stosowanego wcześniej leczenia czy chorób współistniejących. Tym samym trudno wnioskować, czy efekty uzyskane w badaniach będą miały przełożenie na wyniki leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej.
- badanie Caffo 2015b cechują ograniczenia metodologiczne wynikające ze sposobu oceny wyników leczenia, której dokonywano z różną częstotliwością, w związku z czym mogło dojść do błędnej ich interpretacji przez poszczególnych lekarzy (powodować skrócenie lub wydłużenie PFS i wpływać na wykrycie odpowiedzi lub progresji radiologicznej).

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS), w którym



### **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 zł wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*



Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z użyciem analizy użyteczności kosztów, przyjmując dożywni (10 letni) horyzont czasowy z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta). Uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków finansowanych w ramach przedmiotowego programu lekowego (PL): ENZ i ABI;
- koszty leczenia wspomagającego obejmującego leki i świadczenia opieki zdrowotnej;
- koszty diagnostyki obejmujące: kwalifikację, monitorowanie oraz ocenę skuteczności terapii prowadzonej w ramach przedmiotowego PL;
- koszty leczenia po wystąpieniu progresji (po leczeniu ENZ lub ABI) ponoszone poza przedmiotowym PL: leków, świadczeń oraz diagnostyki obejmującej monitorowanie i ocenę skuteczności terapii.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie ENZ w miejsce ABI jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) dla porównania ENZ vs ABI wyniósł:

- z perspektywy NFZ: 844 097 PLN/QALY bez RSS i ██████████ PLN/QALY z RSS,
- z perspektywy wspólnej: 844 022 PLN/QALY bez RSS i ██████████ PLN/QALY z RSS.

Powyższe wyniki wskazują, że oceniana technologia jest opłacalna w porównaniu do ABI w przypadku zastosowania RSS, a przy braku uwzględnienia RSS jest nieopłacalna względem ustawowego progu dla technologii medycznych.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wartość progowa ceny zbytu netto leku Xtandi, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, jest znacząco niższa od ceny wnioskowanej i wynosi:

- z perspektywy NFZ – 6 094,28 PLN,
- z perspektywy wspólnej – 6 095,24 PLN.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki miało:

- wykorzystanie alternatywnej metody określenia kosztu ABI – ENZ staje się opcją dominującą ( ██████████ B
- przyjęcie wartości z zakresu 95% CI oszacowanych HR dla OS, wykorzystanych w modelowaniu skuteczności klinicznej – zmiana ICUR od spadku ██████████ (wariant z RSS) / 63% (wariant bez RSS) do zdominowania ENZ przez ABI (w obu wariantach)
- uwzględnienie założenia o braku różnic w krzywych OS dla ENZ i dla ABI – wzrost ICUR o ██████████ (wariant z RSS) do ok 278% (wariant bez RSS)

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii, mają zastosowanie do oceny efektywności kosztowej i wpływają na jej precyzję.

Uzyskane wyniki mogą nie znaleźć odzwierciedlenia w rzeczywistej praktyce klinicznej, a w konsekwencji mogą nie mieć przełożenia na opłacalność terapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej z uwagi na następujące aspekty:

- wnioskodawca przyjął założenie o braku różnic w bezpieczeństwie porównywanych interwencji, nie przedstawił wariantu oszacowań, który uwzględniałby różnice w profilu bezpieczeństwa wykazane w analizie klinicznej.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty takie jak:

- efekty zdrowotne ekstrapolowano na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy;

**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 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu 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.*

Analiza kliniczna nie zawiera RCT, wskazującego na wyższość zastosowania wnioskowanej terapii medycznej w populacji docelowej nad refundowanym komparatorem, wobec czego zachodzą okoliczności wymienione w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej i przeprowadzono stosowne obliczenia (z uwzględnieniem perspektywy NFZ).

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego ENZ, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (ABI) wynosi:

- 4 436,57 PLN – w horyzoncie czasowym analizy podstawowej, przy uwzględnieniu całkowitych wydatków ponoszonych na leczenie pacjenta;
- ████████ PLN – w horyzoncie czasowym analizy podstawowej, przy uwzględnieniu jedynie wydatków ponoszonych na porównywane technologie lekowe;
- ████████ PLN – w horyzoncie czasowym obejmującym 1 cykl leczenia (21 dni), przy uwzględnieniu wydatków ponoszonych na porównywane technologie lekowe.

**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 przeznaczenia 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 płatnika publicznego rozpoczęcia refundacji leku Xtandi w ramach proponowanego programu lekowego przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem perspektywy płatnika oraz wspólnej (płatnika i pacjenta), przy czym wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do perspektywy NFZ. W oszacowaniach uwzględniono te same kategorie kosztowe co w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji stosującej wnioskowaną technologię określono na 200 osób (min: 131; max: 272) w pierwszym roku oraz 400 osób (min: 263; max: 545) w drugim roku refundacji.

Objęcie refundacją produktu Xtandi z perspektywy NFZ będzie wiązało się ze zwiększeniem wydatków

- przy braku uwzględnienia RSS o 14,95 mln PLN w roku I i 38 mln PLN w roku II
- przy uwzględnieniu RSS [REDACTED] w roku I [REDACTED] w roku II.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, iż spośród parametrów obarczonych znaczną niepewnością, największy wpływ na wyniki inkrementalne ma odsetek pacjentów, u których będzie stosowany enzalutamid (udział enzalutamidu w rynku).

Analiza wrażliwości wskazała na oszczędności jedynie przy uwzględnieniu RSS przy koszcie opakowania ABI na podstawie obwieszczenia MZ.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy ma wpływ kilka aspektów:

- przyjęcie założenia o nieuwzględnianiu kosztów leczenia działań niepożądanych dla technologii wnioskowanej i komparatora; ewentualne działania niepożądane wg wnioskodawcy byłyby leczone są w ramach BSC, jakie pacjent otrzymuje w czasie trwania aktywnej terapii octanem abirateronu lub enzalutamidem.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy mają wpływ:

- brak dokładnych danych dotyczących RSS dla leku Zytiga (octan abirateronu), gdyż nie wszystkie umowy podziału ryzyka mogą znaleźć odzwierciedlenie w wysokości kosztów publikowanych przez Departament Gospodarki Lekiem NFZ.
- arbitralne założenie dot. przejmowania rynku przez produkt Xtandi, które wnioskodawca przyjął na poziomie 30% w pierwszym roku oraz 60% w drugim roku finansowania.

#### **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 w ocenianych wskazaniach.*

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

Proponowane rozwiązanie polega na obniżeniu ceny urzędowej każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii, przy obejmowaniu refundacją tych leków, w drodze wydawania kolejnej decyzji refundacyjnej. Kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 1,0% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej.

Prognozowane oszczędności z tytułu wdrożenia powyższego rozwiązania oszacowano na poziomie 18,9 mln PLN, co pokrywa wydatki płatnika wskazane w analizie wpływu na budżet, ale wyłącznie w wariantcie uwzględniającym RSS.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Oceniana technologia lekowa miałyby wejść do już istniejącego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, który jednak różni się zapisami od ocenianego projektu programu lekowego. W związku z czym istnieje potrzeba ich ujednoczenia, np. pod względem wykonywanych badań czy definicji progresji choroby.

Dodatkowo do zapisów projektu programu lekowego proponuje się dopisać:

- w badaniach przy kwalifikacji - badania w kierunku wykrycia encefalopatii wątrobowej, które są potrzebne do określenia ciężkiej niewydolności wątrobowej w skali Child, która stanowi jedno z kryteriów uniemożliwiających udział w programie (oprócz uwzględnionych już w programie pomiarów bilirubiny, albuminy, INR);
- w monitorowaniu leczenia - badania krwi co 2-3 miesiące oraz tomografia komputerowa co 6 miesięcy, nawet w przypadku braku wskazań klinicznych (np. nowych objawów czy bólu), zgodnie z wytycznymi EAU-ESTRO-SIOG 2016,
- w badaniach przy kwalifikacji i w monitorowaniu leczenia - ocenę jakości życia, która pozwoli na zebranie danych rzeczywistych w polskiej praktyce klinicznej.

W kryteriach uniemożliwiających włączenie chorego do programu w pkt. 6 podano niejednoznaczny zapis, że „należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu enzalutamid pacjentom z napadami padaczkowymi w wywiadzie lub innymi opisanymi w wywiadzie czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia”. Z jednej strony umieszczenie tego zapisu wskazuje, że wystąpienie tych okoliczności uniemożliwi włączenie chorego do programu, a z drugiej jego zapis mówi o zachowaniu ostrożności przy podawaniu niniejszego leku pacjentom. W związku z czym proponuje się zmianę tego zapisu na „napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia”.

Ponadto można rozważyć propozycję z wytycznych EAU-ESTRO-SIOG 2016, że leczenie nowymi lekami nie powinno być przerywane w momencie wystąpienia samej progresji PSA, co będzie mieć miejsce zgodnie z zapisami programu lekowego. Zamiast tego wytyczne sugerują przyjęcie do zaprzestania leczenia co najmniej dwóch z trzech kryteriów, tj.: progresja PSA, progresja radiograficzna i pogorszenie kliniczne.

Uwagi przekazane przez ekspertów klinicznych obejmują następujące kwestie:

- doprecyzowania w badaniach przy kwalifikacji o jakie badania obrazowe chodzi: tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednic mniejszej.
- doprecyzowania kryteriów uniemożliwiających włączenie chorego do programu poprzez dodanie do ppkt 5 „wcześniejsze leczenie abirateronem” dodatkowego zapisu „po progresji choroby podczas lub po zakończeniu leczenia z udziałem docetakselu” - eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazywali, że zastosowanie octanu abirateronu przed enzalutamidem przynosi małą korzyść kliniczną (ze względu na oporność krzyżową); podobnie wytyczne praktyki klinicznej wskazywały na słabą korzyść kliniczną u pacjentów, stosujących sekwencyjnie nowe leki hormonalne, aczkolwiek niektóre z nich dopuszczały takie postępowanie u wybranych grup pacjentów.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 16 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia docetakselem:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013 (Polska),
- International Society of Geriatric Oncology (ISGO) 2017 (Świat),
- Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015 (Świat),

- European Association of Urology, European Society for Radiotherapy & Oncology, International Society of Geriatric Oncology (EAU-ESTRO-SIOG) 2016 (Europa-Świat),
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015 (Europa),
- European Expert Consensus Panel (EECP) 2014 (Europa),
- Grupa ekspertów 2016 (Austria),
- Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGG) 2015 (Hiszpania),
- Urological Tumour WorkingGroup of Spanish Society of Radiation Oncology (URONCOR SEOR) 2015 (Hiszpania),
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2014 (Hiszpania),
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017 (Stany Zjednoczone),
- American Urological Association (AUA) 2015 (Stany Zjednoczone),
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2014 (Stany Zjednoczone),
- Cancer Care Ontario (CCO) 2014 (Kanada),
- Canadian Urological Association, Canadian Urologic Oncology Group (CUA CUOG) 2015 (Kanada),
- Alberta Health Services (AHS) 2015 (Kanada),
- Saudi Oncology Society and Saudi Urology Association (SOS SUA) 2016 (Arabia Saudyjska).

Najczęściej zalecano w nich następujące opcje leczenia: octan abirateronu, enzalutamid, kabazytaksel, rad-223 (u osób z objawowymi przerzutami do kości i bez przerzutów do trzewi lub dużych węzłów limfatycznych), udział w badaniu klinicznym. Niektóre z wytycznych proponowały zastosowanie także mitoksantronu (5 z nich), ale przy rozważeniu jego korzyści do ryzyka lub reterapii docetakselem, np. gdy pacjenci odnosili korzyść w czasie jego stosowania (10 z nich).

Odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych (w tym 2 z ograniczeniem) oraz 1 rekomendację negatywną. Rekomendacje pozytywne wydały:

- Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2014,
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2014,
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2013,
- pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) 2013,
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014 ,
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2013.

W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na istotne zwiększenie przeżycia całkowitego według badania RCT oraz porównywalną kosztową efektywność enzalutamidu do abirateronu. Ograniczenia (NICE, SMC) polegały na wprowadzeniu Patient Access Scheme (PAS) bądź zapewnieniu ceny na takim poziomie.

National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) w swojej negatywnej rekomendacji z 2014 r. wskazuje, że przy obecnej cenie enzalutamid nie jest efektywny kosztowo w omawianym wskazaniu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Xtandi jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 6 krajach enzalutamidu stosowany jest w ramach lecznictwa szpitalnego, a w pozostałych bez dodatkowych warunków i ograniczeń refundacyjnych. W żadnym z podanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 4.01.2017 r. (znak pisma: PLA.4600.433.2016.7.MB), dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia

refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Xtandi, enzalutamidum, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991080938 stosowanego w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C.61)”, 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 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 28/2017 z dnia 20 marca 2017 roku w sprawie oceny leku XTANDI (enzalutamid) kod EAN: 5909991080938, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem, w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka ruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2017 z dnia 20 marca 2017 roku w sprawie oceny leku XTANDI (enzalutamid) kod EAN: 5909991080938, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem, w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka ruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”.
2. Raport: OT.4351.1.2017. Wniosek o objęcie refundacją leku Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”. Analiza weryfikacyjna.