



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 11/2023 z dnia 30 stycznia 2023 roku  
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną  
octan abirateronu we wskazaniach: innych niż określone w ChPL

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną octan abirateronu we wskazaniu pozarejestryjnym: leczenie dorosłych pacjentów na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestryjnego wymienionych w załączniku C.XX.a, w połączeniu z deprawacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaksel.*

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną octan abirateronu w wskazaniu pozarejestryjnym: leczenie dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT  $\leq$  10 mies.).*

**Uzasadnienie**

*Rak gruczołu krokowego stanowi 21% wszystkich nowotwór rozpoznawanych w Polsce u mężczyzn ze standaryzowanym wskaźnikiem zachorowalności szacowanym na ok. 50 przypadków na 100 000 mieszkańców. Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (zwany także wrażliwym na kastrację), stanowiący ok. 75% przypadków raka gruczołu krokowego, rozpoznaje się u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii hormonalnej lub odpowiadali na leczenie hormonalne, a także u tych, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii hormonalnej. Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego rozpoznaje się, gdy po kastracji obserwuje się zwiększone stężenia PSA i/lub progresję choroby przy obecności kastracyjnego stężenia testosteronu  $<1.7$  nmol/L. Ok. 20% ma przerzuty odległe najczęściej do kości. Czas przeżycia chorych z nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami wynosi około 1-3 lat.*

*Octan abirateronu, inhibitor biosyntezy androgenów, poddano ocenie w celu ujednoczenia wskazań refundacyjnych dla tej substancji czynnej względem apalutamidu, darolutamidu, enzalutamidu, w 2 wskazaniach pozarejestryjnych, przedstawionych w załączniku C.XX.b.*

Dane z badań klinicznych dotyczących stosowania octanu abirateronu w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami, w tym jednego badanie RCT metodą próby otwartej w modelu czynnikowym 2 x 2 - PEACE-1 (Fizazi 2022), podsumowano w 2 meta-analizach sieciowych: Jian 2022 (5 badań) i Mandel 2022 (10 badań). W badaniu PEACE-1 stwierdzono, że w czasie obserwacji trwającej przeciętnie 4,4 roku (mediana) abirateron dodany do standardowego leczenia z lub bez docetakselu lub radioterapii, w porównaniu z leczeniem bez abirateronu, poprawiał przeżycie bez progresji radiologicznej lub zgonu (skorygowany HR 0,54, 99,9% CI 0,41-0,71) oraz poprawiał całkowite przeżycie (skorygowany HR 0,82, 95% CI 0,69-0,98). Subanaliza badania PEACE-1 ograniczona do chorych leczonych docetakselem i terapią antyandrogenową wykazała, że zastosowanie abirateronu, w porównaniu z standardowym leczeniem, w tym docetakselem, wiązało się poprawą przeżycia bez progresji radiologicznej lub zgonu (skorygowany HR 0,50, 99,9% CI 0,34-0,71) oraz poprawą całkowitego przeżycia (skorygowany HR 0,75, 95% CI 0,59-0,95). W odniesieniu do dużego obciążenia przerzutami w takiej podgrupie chorych zaobserwowano, że stosowanie abirateronu zmniejszyło ryzyko progresji radiologicznej lub zgonu o 53% (mediana przeżycia 1,6 vs 4,1 lat bez abirateronu; skorygowany HR 0,47, 99,9% CI 0,30-0,72) oraz całkowitego przeżycia (mediana 5,14 vs 3,47 lat bez abirateronu; skorygowany HR 0,72, 95% CI 0,55-0,95).

Dane na temat stosowania octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów pochodzą z badania jednoramiennego IMAAGEN (Ryan 2018), jednego retrospektywnego, wieloośrodkowego badania fazy 2 (Zhu 2022) oraz jednej meta-analizy sieciowej 5 badań z udziałem ponad 4000 chorych (Wang 2021). W tej analizie mniejsze ryzyko zgonu obserwowano u stosujących darolutamid (HR = 0,69, 95% CrI = 0,53–0,90), enzalutamidem (HR=0,73, 95% CrI=0,61-0,87) i apalutamidem (HR=0,75, 95% CrI=0,59-0,95). We wszystkich podgrupach pacjentów, stosowanie apalutamidu i enzalutamidu było związane z niższymi współczynnikami ryzyka wystąpienia przerzutów lub zgonu, a stosowanie darolutamidu było związane z niższym współczynnikiem ryzyka zgonu w porównaniu z placebo.

Profil bezpieczeństwa octanu abirateronu jest akceptowalny. Częściej obserwowano u leczonych octanem abirateronu nadciśnienie (np. w badaniu PEACE-1 22% vs 13% w grupie bez abirateronu), ale bez zwiększenia częstości neutropenii, gorączki, neuropatii w czasie terapii skojarzonej. Meta-analiza Wang 2021 wykazała, że stosowanie octanu abirateronu (iloraz szans OR = 1,94, 95% CrI = 1,17–3,22) wiązało się z najwyższym ryzykiem poważnych działań niepożądanych, a mniejsze u stosujących darolutamidem (OR=1,32, 95% CrI=1,02–1,70), enzalutamidem (OR=1,43, 95% CrI=1,08–1,89), czy apalutamidem (OR = 1,58, 95% CrI = 1,23–2,03).

*Aktualne zalecenia ESMO 2020 nie rekomendują stosowania octanu abirateronu w żadnym z 2 ocenianych wskazań pozarejestacyjnych. Jedynie w zaleceniach AUA/ASTRO/SUO 2021 wymieniono stosowanie octanu abirateronu wraz z terapią antyadrogenową lub chemioterapię docetakselem w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami, nie precyzując czasu leczenia docetakselem. Co do drugiego ocenianego wskazania pozarejestacyjnego, jedynie amerykańskie zalecenia NCCN 2022 zawierają rekomendację, aby dodać abirateronu do terapii antyadrogenowej, a wytyczne ESMO 2020 w leczeniu chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów (PSA-DT ≤ 10 miesięcy) zalecają stosowanie jedynie apalutamid, darolutamid lub enzalutamid. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania octanu abirateronu we żadnym z ocenianych 2 wskazań pozarejestacyjnych.*

*Analiza ekonomiczna wykazała, że włączenie do refundacji octanu abirateronu zmniejszy koszty leczenia w omawianych 2 wskazaniach w porównaniu z wyłączną refundacją apalutamidu, enzalutamidu i darolutamidu (tylko w drugim wskazaniu) może przynieść oszczędności z jednoczesnym wzrostem kosztów diagnostyki, monitorowania oraz wydawania leków.*

### **Główne przesłanki decyzji**

*Dane z badania randomizowanego i wytyczne towarzystw naukowych wspierają stosowanie octanu abirateronu u pacjentów na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami. Nie odnaleziono przekonujących danych wspierających stosowanie octanu abirateronu u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. Wytyczne europejskie rekomendują w tym ostatnim wskazaniu darolutamid, enzalutamid lub apalutamid. Wprowadzenie tej technologii pozwala na prawdopodobne oszczędności w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego w 2 ocenianych wskazaniach.*

### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561, z późn. zm.), z uwzględnieniem Opracowania na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.4221.52.2022 „Octan abirateronu we wskazaniach: innych niż określone w ChPL”; data ukończenia 26 stycznia 2023 r.