



BP.401.5.2023.ŁA

**Protokół nr 5/2023  
z posiedzenia Rady Przejrzystości  
w dniu 30 stycznia 2023 roku  
w formie wideokonferencji**

Tomasz Pasierski otworzył posiedzenie o godzinie 10:02

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (kworum 7 osób):

1. Anna Gręziak
2. Tomasz Hryniewiecki
3. Maciej Karaszewski
4. Dorota Kilańska
5. Marcin Kołakowski
6. Bogusław Machaliński
7. Tomasz Pasierski
8. Anetta Undas

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej”.
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności przeniesienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną trastuzumab w postaci dożylniej z programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.
4. Przygotowanie opinii w sprawie zmiany dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję czynną octan abirateronu z programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.
5. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną octan abirateronu we wskazaniu: leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.
6. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Anetta Undas zgłosiła konflikt interesów w odniesieniu do punktów 2. i 3. porządku obrad, w związku z czym jej głosy liczone będą jako wstrzymujące. Żaden z pozostałych członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie (8 głosami „za”) przyjęła zaproponowany przez Prowadzącego posiedzenie porządek obrad, w którym po prezentacji do punktu 4 nastąpi prezentacja do punktu 5, a następnie omawiane będą obie propozycje uchwał Rady do tych punktów porządku obrad.

**Ad 2.** Analityk Agencji podsumował raport w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.47 dot. leczenia umiarkowanej i ciężkiej łuszczyicy plackowatej.

Projekt opinii Rady przedstawił Bogusław Machaliński.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji opinii głos zabrali: Maciej Karaszewski, Tomasz Pasierski i Bogusław Machaliński.

W związku z brakiem innych głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada większością głosów (6 głosów „za”, 1 głos „przeciw”; Anetta Undas zgłosiła konflikt interesów, wobec czego jej głos był „wstrzymujący”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad 3.** Analityk Agencji streścił raport w sprawie zasadności przeniesienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną trastuzumab w postaci dożylniej z programu lekowego B.58 dot. leczenia chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16), do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

W dyskusji głos zabrali: Anetta Undas, Tomasz Pasierski, Tomasz Pasierski, Tomasz Hryniewiecki.

Projekt opinii Rady przedstawił Marcin Kołakowski.

W związku z brakiem innych głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (7 głosów „za”, Anetta Undas zgłosiła konflikt interesów, wobec czego jej głos był „wstrzymujący”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

W tym miejscu Rada wysłuchała stanowiska przedstawiciela pacjentów w odniesieniu do 2 punktu porządku obrad. W ocenie Rady, stanowisko to nie wpłynęło na potrzebę modyfikacji pozytywnej opinii Rady.

**Ad 4. i 5.** Analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje z raportu w sprawie zmiany dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję czynną octan abirateronu z programu lekowego B.56 dot. leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61), do katalogu leków refundowanych w chemioterapii, a następnie omówił raport w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną octan abirateronu we wskazaniu: leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego

Projekt opinii Rady w odniesieniu do 4. punktu porządku obrad przedstawiła Anetta Undas.

W dyskusji głos zabrali: Anetta Undas, Tomasz Pasierski i Maciej Karaszewski.

W związku z brakiem innych głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

Projekt opinii Rady w odniesieniu do 5. punktu porządku obrad przedstawiła Anetta Undas.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

W tym miejscu Anetta Undas i Anna Gręziak zapytały o kwestię prowadzenia losowań składów Zespołów na kolejne posiedzenia oraz prowadzącego kolejne posiedzenia, na które składki już wylosowano. Tomasz Pasierski odpowiedział, że zgodnie z Regulaminem Pracy Rady Przejrzystości, do czasu wyboru nowego Przewodniczącego zastępuje go w obowiązkach starszy stażem Wiceprzewodniczący. Wybory Przewodniczącego wymagają zwołania posiedzenia Rady w pełnym składzie, co nastąpi w drugiej połowie lutego.

**Ad 6.** Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 11:52.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 8/2023 z dnia 30 stycznia 2023 roku  
w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w opisie programu  
lekowego B.47 dotyczącego leczenia chorych z łuszczycą plackowatą

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.*

*Rada zgłasza następujące uwagi do programu lekowego:*

- *leki biologiczne nie powinny być stosowane u kobiet w ciąży w tym wskazaniu,*
- *stosowanie innych leków niż adalimumab i etanercept w populacji pediatrycznej powinno być ograniczone.*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Łuszczycza zaliczana jest do najczęstszych przewlekłych schorzeń zapalnych skóry. Występuje u 1-3% populacji, równie często u obu płci. Występują dwa szczyty zachorowań (ok. 20. i ok. 60. roku życia). U ok. 30% chorych łuszczycza występuje rodzinie, a dziedziczenie definiuje się jako autosomalne dominujące. Istota choroby polega na nadmiernej proliferacji i czynnościowym pobudzeniu keratynocytów, a ważną rolę w tym procesie odgrywają cytokiny (m.in. IL-1, IL-6, IL-12, IL17, IL-23, TNF) uwalniane przez limfocyty T, komórki naskórka, skóry właściwej.*

*Propozycja zmian w Programie będąca przedmiotem oceny obejmuje:*

- *włączenie do refundacji w ramach programu bimekizumabu (p.ciało anti-IL-17);*
- *obniżenie kryterium wiekowego dla adalimumabu (inhibitor TNFα) (zmiana z 18 na 4 lata), ustekinumabu (inhibitor podjednostki p40 IL-12/IL-23), iksekizumabu (p.ciało anti-IL-17) i sekukinumabu (p.ciało anti-IL-17) (zmiana z 18 na 6 lat);*
- *ujednoczenie kryteriów włączenia, odejście od podziału substancji czynnych w zależności od wejściowej punktacji PASI (umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy);*

- dopuszczenie leczenia kobiet w ciąży;
- usunięcie zapisów uniemożliwiających zmianę terapii, jeżeli podczas kwalifikacji pacjent nie spełnił kryterium wartości PASI powyżej 10 lub 18;
- zniesienie obowiązku wydawania decyzji Zespołu Koordynującego w przypadku leczenia sekukinumabem, iksekizumabem, ustekinumabem, guselkumabem (anty-IL-23), risankizumabem (anty-IL-23) lub tyltrakizumabem (anty-IL-23) powyżej 96 tyg.;
- uproszczenie kryteriów ponownego włączenia do programu.

#### Dowody naukowe

W zakresie obniżenia kryterium wiekowego dla adalimumabu (zmiana z 18 na 4 lata), badanie NCT01251614, w którym kwalifikowano pacjentów między 4. a 18. rokiem życia z PASI >10, przeprowadzono w populacji pacjentów pediatrycznych zarówno z umiarkowaną, jak i ciężką postacią łuszczycy plackowatej. Odzwierciedla ono propozycję stosowania adalimumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej zarówno pod względem kryteriów wiekowych jak i stopnia nasilenia choroby. Odnośnie obniżenia wieku dla ustekinumabu, iksekizumabu i sekukinumabu (zmiana z 18 na 6 lat) uwzględniono trzy badania, jednak nie odzwierciedlają one całkowicie proponowanych założeń; w przypadku ustekinumabu w badaniu NCT0109042 kwalifikowano pacjentów w wieku 12-17 lat z PASI  $\geq$  12; w przypadku iksekizumabu w badaniu NCT03073200 włączano pacjentów w wieku 6-17 lat z PASI  $\geq$  12; dla sekukinumabu badanie NCT02471144 z dwoma badanymi schematami dawkowania, w którym kryteria kwalifikacji dotyczyły pacjentów ze stwierdzoną ciężką postacią łuszczycy plackowatej PASI  $\geq$  20, w wieku 6-17 lat. W metaanalizie Sbidian 2022 średnia wartość PASI w momencie włączenia pacjentów do badań wyniosła 20,4 (rozstęp 9,5 do 39), zaś ocenianą populację stanowią pacjenci z wyjściowym PASI pomiędzy 10 a 18, co stanowi ograniczenie dla wnioskowania.

#### Wytyczne kliniczne

Europejskie wytyczne EuroGuiDerm 2022 zalecają włączenie terapii ogólnoustrojowej u pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim. W łuszczycy pospolitej o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim leki pierwszego wyboru to: acytreina, cyklosporyna, metotreksat, fumarany. W przypadku, gdy powyższe leki są nieskuteczne, źle tolerowane lub istnieją przeciwwskazania do ich zastosowania, poleca się jako leczenie pierwszej linii: adalimumab, bimekizumab, brodalumab, certolizumab, guselkumab, iksekizumab, ryzankizumab, sekukinumab, tyltrakizumab, jako leczenie drugiej linii: apremilast, etanercept, infliksymab, ustekinumab.

Polskie wytyczne PTD z 2020 r. zalecają zastosowanie leków ogólnoustrojowych u pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim. Wytyczne PTD

odnoszą się również do czasu terapii, zalecając jej kontynuowanie w celu uzyskania długotrwałej kontroli choroby, pod warunkiem, że u chorego nie obserwuje się istotnych działań niepożądanych.

Brytyjskie wytyczne zalecają leczenie lekami biologicznymi u chorych na łuszczycę, u których: leczenie układowe metotreksatem i cyklosporyną jest nieskuteczne, źle tolerowane lub przeciwwskazane, choroba ma znaczny wpływ na funkcje fizyczne, psychiczne oraz społeczne, zmiany łuszczycowe są rozległe (definiowane jako BSA >10% lub PASI ≥10) lub gdy łuszczycyca ma miejscowo ciężkie nasilenie i jest związana z upośledzeniem funkcjonowania i/lub znacznym dyskomfortem (np. łuszczycyca paznokci, zmiany na twarzy, łuszczycyca skóry głowy, dłoni i stóp, zmiany w miejscach zgięć oraz na genitaliach).

W odniesieniu do dzieci wytyczne PTD 2020 wskazują, że leczenie nie odbiega od leczenia osób dorosłych, u pacjentów z PASI ≥10 obok leczenia miejscowego należy włączyć fototerapię lub leczenie systemowe. Brytyjskie wytyczne BAD 2020 w zależności od wieku pacjenta wskazują adalimumab, etanercept lub ustekinumab jako leki biologiczne pierwszego wyboru.

U kobiet w ciąży wytyczne zgodnie zalecają certolizumab pegol jako lek pierwszego wyboru. Zwraca się ponadto uwagę, że w każdym przypadku zastosowania leku u kobiety w ciąży należy rozważyć, czy spodziewane korzyści dla matki przewyższają ewentualne ryzyko dla płodu.

#### Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Proponowana zmiana modyfikuje kryteria kwalifikacji do programu, w związku z czym liczebność populacji włączanej do programu najprawdopodobniej będzie się zwiększać, głównie w odniesieniu do pacjentów pediatrycznych. Jednak globalnie, liczbę pacjentów pediatrycznych estymuje się jako znacząco mniejszą od dorosłych. Wprowadzenie proponowanych zmian w opisie programu lekowego może przyczynić się zatem do nieznacznego wzrostu wydatków płatnika publicznego o około 1% (1,2 mln zł) zarówno w pierwszym roku obowiązywania decyzji, jak i w kolejnym roku w odniesieniu do populacji pacjentów dorosłych. W populacji pediatrycznej może natomiast dojść do zwiększenia łącznego obciążenia o 18% w pierwszym roku oraz 25% w roku kolejnym. Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że wyniki analizy są stabilne, różnica w scenariuszu SA\_5 wynika ze znacznych zmian założeń – struktura modelu uwzględniająca tylko pacjentów ogółem bez podziału na nowowłączanych i leczonych uprzednio oraz koszty przyjęte na podstawie kosztów uśrednionych. Nie przeprowadzono pełnej oceny farmakoekonomicznej, w szczególności analizy efektywności/ użyteczności kosztowej w populacjach pediatrycznych. Nieznany pozostaje wskaźnik ICER/ICUR.

### Główne argumenty decyzji

*Proponowane kryterium wiekowe jest zasadne dla adalimumabu, w przypadku ustekinumabu, iksekizumabu i sekukinumabu brak jest adekwatnych badań potwierdzających precyzyjnie przyjęte założenia.*

*Ujednolicenie kryteriów włączenia, odejście od podziału substancji czynnych w zależności od wejściowej punktacji PASI jest zasadne z punktu widzenia rekrutacji pacjentów.*

*Proponowane zniesienie obowiązku wydawania decyzji Zespołu Koordynującego w przypadku leczenia sekukinumabem, iksekizumabem, ustekinumabem, guselkumabem, risankizumabem lub tyldrakizumabem powyżej 96 tyg. potencjalnie naraża płatnika na wyższe koszty, jednak porządkuje kryteria w stosunku do innych leków, u których nie był wymagany ten obowiązek (adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol). Uproszczone kryteria ponownego włączenia do programu przekładają się na korzyść dla pacjenta.*

### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 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 nr: OT.4220.43.2022 „Zmiany w opisie programu lekowego B.47 dotyczącego leczenia chorych z łuszczycą plackowatą propozycja ujednolicenia i rozszerzenia kryteriów włączenia”; data ukończenia 25.01.2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.



## Opinia Rady Przejrzystości

nr 9/2023 z dnia 30 stycznia 2023 roku

w sprawie zasadności zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających trastuzumab w postaci dożylniej

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne przeniesienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną trastuzumab w postaci dożylniej z programu lekowego B.58 Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16) do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.*

### Uzasadnienie

#### *Problem decyzyjny*

*Przeniesienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną „trastuzumab” w postaci dożylniej z programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii. Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii C.XX: w skojarzeniu z cisplatyną i fluorouracylem lub cisplatyną i kapecytabiną:*

- potwierdzenie histologiczne gruczołowego raka żołądka lub połączenia przełykowo- żołądkowego;*
- nadekspresja białka HER2 3+ w badaniu IHC;*
- zaawansowanie w stadium uogólnienia z wskazaniami do leczenia paliatywnego zgodnymi z ChPL i wytycznymi PTOK;*
- sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;*
- nieobecność przeciwwskazań zgodnie z ChPL i wytycznymi PTOK;*
- nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;*
- monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa zgodnie z ChPL i wytycznymi PTOK.*

*Leczenie powinno być stosowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań ograniczających możliwość kontynuowania.*

#### Problem zdrowotny

##### *Rak żołądka*

*Nowotwór może rozwinąć się w każdej z nich, jednak najczęściej do jego powstania dochodzi w części odzwiernikowej (ok. 50%), rzadziej w obrębie trzonu*

(20%) lub wpustu (25%). Zwykle nowotwór tworzy się obrębie błony śluzowej, która wyściela żołądek od wewnątrz i stanowi jedną z czterech warstw tworzących jego ścianę.

Najczęstszym nowotworem złośliwym żołądka, bo występującym aż w 95% przypadków, jest gruczolakorak (adenocarcinoma). Wywodzi się on z komórek błony śluzowej wyścielającej żołądek. Inne, rzadsze nowotwory, to: chłoniaki, guzy neuroendokrynne, mięsaki czy też guzy podścieliska przewodu pokarmowego (GIST).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2019 r. rozpoznano nieco ponad 5 tys. przypadków raka żołądka oraz niecałe 1,5 tys. przypadków raka przełyku.

Dane KRN wskazują, że rak żołądka stanowi piątą najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworów (po raku płuca, prostaty, okrężnicy i pęcherza moczowego) u mężczyzn w Polsce. U kobiet rak żołądka plasuje na odpowiednio 8. miejscu pod względem umieralności z powodu nowotworów.

#### Dowody naukowe

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami europejskimi (ESMO 2022) i polskimi (PTOK 2015, Polski konsensus 2022) trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnej platyny i fluoropirymidyny stanowi standard I linii leczenia zaawansowanego raka żołądka z ekspresją HER2+.

#### Problem ekonomiczny

Prognozowana liczba chorych leczonych trastuzumabem po zmianie kategorii refundacyjnej wynosi 283 pacjentów w 2023 roku oraz 301 osób w 2024 roku.

Wyniki analizy w wariancie podstawowym wskazują, że przeniesienie trastuzumabu z programu lekowego do katalogu chemioterapii spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o około 950 tysięcy złotych w 2023 i około 1 mln złotych w 2024 roku. Niezależnie od wariantu oszczędności wynikają z różnicy kosztów monitorowania oraz podania leków.

#### Główne argumenty decyzji

- Zaproponowana zmiana ma uzasadnienie kliniczne – trastuzumab jest lekiem stosowanym w HER2 dodatnim raku żołądka od wielu lat, dostępność i spadek ceny warunkuje rezygnację z programu lekowego na rzecz wpisania preparatu do katalogu chemioterapii.
- Zaproponowana zmiana może przyczynić się do zmniejszenia wydatków płatnika publicznego przy zachowaniu właściwego poziomu leczenia.
- Zmiana może zwiększyć dostępność leku dla chorych ponieważ: zgodnie z obecnymi i proponowanymi zapisami, aby otrzymać leczenie wymagane jest udokumentowanie nadekspresji HER2 3+ za pomocą badania IHC. Jednak zapisy ChPL dopuszczają również wykazanie HER2 2+ w badaniu IHC



*i amplifikację genu HER2 w badaniu FISH (zgodne z kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego ToGA i propozycją ekspertów).*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 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 nr: OT.4220.40.2022 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających trastuzumab w postaci dożylniej”; data ukończenia 25 stycznia 2023 r.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 10/2023 z dnia 30 stycznia 2023 roku  
w sprawie zasadności wprowadzenia zmiany dostępności  
refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję  
czynną octan abirateronu z programu lekowego B.56: „Leczenie  
chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10  
C61)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmiany dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję czynną octan abirateronu z programu lekowego B.56: „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.*

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją we wskazaniu „nowo zdiagnozowanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami” (utrzymanie określenia „wysokie ryzyko”).*

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wykreślenia zapisu „leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT ≤ 10 mies.)”.*

**Uzasadnienie**

*Rada Przejrzystości w swojej opinii nr 174/2022 z dnia 05. grudnia 2022 roku uznała za zasadne wprowadzenie kompleksowej zmiany polegającej na utworzeniu nowej treści programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61). Prezes AOTMiT wydał stanowisko zgodne z opinią Rady nr 174/2022.*

*Minister Zdrowia przekazał AOTMiT w dniu 01. grudnia 2022 roku zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w programie lekowym B.56 polegających na dostępności produktów leczniczych zawierających substancję czynną octan abirateronu w ramach katalogu leków refundowanych w chemioterapii. Propozycja Ministra Zdrowia zawiera załączniki: C.XX.a. (on-label) oraz C.XX.b. (off-label) dla, odpowiednio, rejestracyjnych i pozarejestracyjnych wskazań do stosowania octanu abirateronu w hormonowrażliwym raku gruczołu krokowego, w tym nowe rejestracyjne wskazanie, tj. leczenie dorosłych pacjentów na nowo rozpoznanego*

hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami. Dodatkowo w zleceniu Ministra Zdrowia zwrócono uwagę, że jeden z ekspertów zmienił propozycję zapisu w załączniku C.XX. a (on-label) we wskazaniu „nowo zdiagnozowanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami”, określonego zgodnie z ChPL poprzez usunięcie zapisu i definicji raka „wysokiego ryzyka” oraz wyraził opinię, że zapis „leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT  $\leq$  10 mies.)” w załączniku C.XX.b (off-label) nie odpowiada zaleceniom towarzystw naukowych.

Nowe wskazanie w programie lekowym B.56, dotychczas nieoceniane przez Agencję, tj. „nowotwór złośliwy gruczołu krokowego w przypadku leczenia dorosłych pacjentów na nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej; wysokie ryzyko definiowane jest jako występowanie co najmniej 2 z 3 czynników: wskaźnik Gleasona  $\geq$  8, obecność  $\geq$  3 przerzutów do kości, obecność przerzutów do narządów trzewnych (z wyłączeniem węzłów chłonnych). Czas trwania wcześniejszej terapii antyandrogenowej nie może być dłuższy niż 3 miesiące,” jest wskazaniem zarejestrowanym na podstawie wyników badania LATITUDE (n=1199). W tym badaniu, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonego leczenia: terapia deprivacji androgenów + abirateron + prednizon, z połączeniem terapii deprivacji androgenów i placebo stwierdzono poprawę przeżycia bez progresji radiologicznej w grupie z abirateronem (HR 0,466, 95% CI 0,394 - 0,550) z medianą czasu do wystąpienia progresji, odpowiednio, 33,02 vs 14,78 miesiąca, a także poprawę śmiertelności ogólnej (HR=0,66; 95%CI: 0,56-0,78).

Terapia skojarzona z użyciem abirateronu wiązała się, w porównaniu z grupą placebo, z częstszym występowaniem działań niepożądanych stopnia 3-4 takich jak nadciśnienie (21% vs 10%) i hipokaliemia (12% vs 2%). Ogółem ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 32% pacjentów w grupie skojarzonego leczenia w porównaniu z 25% w grupie placebo, jednak bez zwiększenia ryzyka zgonu. Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej z użyciem abirateronu u chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego jest akceptowalny.

Menges i wsp. przeprowadzili w 2022 roku przegląd systematyczny z metaanalizą obejmujący 10 badań RCT, w tym 2 badania z zastosowaniem abirateronu (LATITUDE, STAMPEDE-G), w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami. Stosowanie abirateronu, w porównaniu z innymi technologiami tj. docetakselem, enzalutamidem, radioterapią, apalutamidem i darolutamidem nie wiązało się z większymi korzyściami klinicznymi ani z większym ryzykiem w odniesieniu do całkowitego przeżycia i jakości życia oraz podobnym profilem bezpieczeństwa.

Octan abirateronu jest rekomendowany w wytycznych ESMO 2020, EAU 2022, oraz NCCN 2022 w skojarzeniu z terapią antyandrogenową i prednizonem w leczeniu nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami, nie precyzując czasu trwania terapii antyandrogenowej. W wytycznych ESMO 2020 zdefiniowano wysokie ryzyko następująco: ocena zaawansowania guza  $\geq T2c$  lub wskaźnik Gleasona  $GS=8-10$  lub  $PSA > 20$  ng/mL. W odniesieniu do 2 kwestii podniesionych przez eksperta dostępne dane wskazują, że:

1. grupa wysokiego ryzyka jest wymieniona w ChPL octanu abirateronu zgodnie z protokołem badania LATITUDE; taka kategoria nie została uwzględniona w badaniu STAMPEDE z octanem abirateronu,
2. niezgodność zapisu programu dotyczącego stosowania abirateronu u chorych bez przerzutów z wytycznymi ESMO 2020, gdzie jedynie apalutamid, darolutamid lub enzalutamid zostały wymienione jako opcje terapeutyczne u chorych bez przerzutów i z wysokim ryzykiem progresji choroby. Jedynie taka kategoria pojawiła się w badaniu jednoramiennego IMAAGEN, (wskazanie off-label), do którego włączano pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i  $PSA_{DT} \leq 10$  miesięcy obserwując poprawę przeżycia. W wytycznych amerykańskich NCCN 2022 zaleca się w grupie ryzyka bez przerzutów dodanie abirateronu do terapii antyandrogenowej.

Ekspert kliniczny poparł dodatnie nowego wskazania do programu lekowego B.56 oraz utrzymanie zapisu o raku gruczołu krokowego wysokiego ryzyka w wskazaniu zarejestrowanym.

Analiza ekonomiczna opłacalności stosowania produktów leczniczych zawierających octan abirateronu w populacji chorych z hormonowrażliwym nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami wskazuje, że octan abirateronu jest technologią tańszą w porównaniu z enzalutamidem i apalutamidem, które są obecnie refundowane w tym wskazaniu. Wzrost populacji chorych w programie lekowym B56 a w konsekwencji wzrost wydatków płatnika będzie skutkiem włączenia do refundacji pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego wrażliwym na hormonoterapię. Jednak wprowadzenie octanu abirateronu znacznie zmniejszy koszty leczenia tej grupy chorych, zwłaszcza po pojawieniu się na liście refundacyjnej od listopada 2022 roku abirateronu jako leku generycznego. Zmiana organizacji leczenia zwłaszcza zniesieniu wymogu rejestracji pacjentów oraz monitorowania w systemie SMPT zwiększy populację chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, u których zastosowany zostanie octan abirateronu.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 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 nr: OT.4220.38.2022 „Opracowanie dotyczące zmiany dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję czynną octan abirateronu z programu lekowego B.56:» Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61) do katalogu leków refundowanych w chemioterapii«”; data ukończenia 26 stycznia 2023 r.



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.