



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 71/2013 z dnia 13 maja 2013 r.

w sprawie objęcia refundacją leku Zytiga (octan abirateronu, tabletki, 250 mg, 120 szt., kod EAN 5909990896363), w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego: Zytiga (octan abirateronu, tabletki, 250 mg, 120 szt., kod EAN 5909990896363) w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61) we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel” (II linia leczenia po docetakselu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do progu efektywności kosztowej w ramach odrębnej grupy limitowej. Rada nie akceptuje przedstawionego instrumentu dzielenia ryzyka i ocenia go jako całkowicie niespełniający warunku rekomendacji, tj. osiągnięcia progu efektywności kosztowej.

Uzasadnienie

Leczenie chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego w II linii jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, obarczone jest jednak znaczną częstością występowania działań niepożądanych. Docelowym modelem finansowania tej technologii medycznej jest program lekowy dedykowany zdefiniowanej grupie pacjentów - dorosłym mężczyznom z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel” (II linia leczenia po docetakselu), z określonym algorytmem monitorowania stanu pacjenta. Ze względu na koszt terapii wielokrotnie przekraczający przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej warunkiem finansowania technologii w tym wskazaniu jest obniżenie ceny do wartości gwarantujących uzyskanie progu efektywności kosztowej.

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Zytiga (octan abirateronu, tabl. 250 mg, 120 szt. kod EAN: 5909990896363) w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61).



Aktualnie octan abirateronu jest finansowany w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. AOTM dwukrotnie oceniała świadczenie opieki zdrowotnej we wskazaniu: „podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel”. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 27/2012 r. nie rekomendowała usuwania przedmiotowej technologii medycznej z aktualnego sposobu finansowania – programu chemioterapii niestandardowej (do czasu uruchomienia odpowiedniego programu lekowego), podobnie jak Rekomendacja Prezesa nr 47/2013 r. (pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny leku do poziomu nieprzekraczającego progę opłacalności). Agencja oceniała również abirateron we wskazaniu: „podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie”. Rekomendacja Prezesa nr 48/2013 r. rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (RGK) to złośliwy rozrost komórek gruczołu krokowego wywodzący się z obwodowej strefy gruczołu krokowego. W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór ograniczony jest do narządu i niemy klinicznie. Dopiero w fazie inwazyjnej rozprzestrzenia się poza gruczoł krokowy i nacieka sąsiednie struktury, takie jak: pęcherzyki nasienne, szyja pęcherza moczowego oraz mięśnie dźwigacze jąder. Znacznemu zaawansowaniu miejscowemu na ogół towarzyszy obecność przerzutów do węzłów chłonnych oraz przerzutów narządowych. Przerzuty RGK powstają w wyniku rozprzestrzenienia komórek nowotworowych drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. W pierwszej kolejności zostają zajęte węzły chłonne zastłonowe oraz węzły znajdujące się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Przerzuty krwiopochodne stwierdza się najczęściej w kościach, rzadziej w innych narządach (płuca, mózg, wątroba). Przerzuty do kości mają z reguły charakter osteoblastyczny lub osteoblastyczno-lityczny i występują zwykle w kręgosłupie, żebrach, kościach miednicy i czaszki oraz w nasadach kości długich. Przerzuty szerzą się w obręb przestrzeni wypełnionych przez szpik kostny i powodują zmniejszenie jego ilości z następową niedokrwistością.

W Polsce rak ten plasuje się na 2. miejscu wśród zachorowań na nowotwory złośliwe i stanowi 12,7% wszystkich nowotworów. Natomiast w Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na RGK w latach 2009/2010 w Polsce wyniosła odpowiednio 9 142 i 9 273, a liczba zgonów 4 042 i 3 940. Prognoza Zakładu Epidemiologii CO w Warszawie przewiduje 13 394 nowych zachorowań na RGK w 2015 roku oraz wzrost zapadalności w latach 2010-2015 na poziomie 6,7% rocznie.

Wybór metody leczenia zależy od zaawansowania choroby, stanu ogólnego i wieku pacjenta. U chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (dawniej – hormonoopornego) z przerzutami stosuje się paliatywną chemioterapię oraz radioterapię przerzutów. W trakcie chemioterapii powinno się kontynuować wcześniej rozpoczęte leczenie hormonalne analogiem LHRH. W Europie w ramach chemioterapii paliatywnej stosuje się: mitoksantron, docetaksel, kabazytaksel i octan abirateronu. Celem leczenia jest wydłużenie czasu przeżycia (np. docetaksel, kabazytaksel, octan abirateronu) i zmniejszenie dolegliwości bólowych (mitoksantron, docetaksel, abirateron).

Osoby z nowotworem zaawansowanym z rozsiewem przeżywają średnio 1-3 lata.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Zytiga (Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne, Kod ATC: L02BX03) zawiera octan abirateronu, który jest zamieniany *in vivo* do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenie androgenów.

Produkt leczniczy Zytiga został dopuszczony do obrotu przez EMA we wrześniu 2011 r. Zalecana dawka wynosi 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawane jednorazowo raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z pokarmem. Przyjmowanie produktu leczniczego z pokarmem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron.

Zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym produkt leczniczy Zytiga jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Wskazanie rozpatrywane jest zatem szersze niż zarejestrowane (brak wymogu skojarzenia skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem).

Lek jest również zarejestrowany we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. W tym wskazaniu lek został dopuszczony do obrotu 18.12.2012.

Alternatywne technologie medyczne

Polskie (PUO 2011, CMKP 2009) i zagraniczne (NCCN 2013, EAU 2013, Prescrire 2012, CaUA 2010) wytyczne kliniczne zalecają stosowanie kabazytakselu lub docetakselu (po uzyskaniu dobrej odpowiedzi w I linii leczenia), dodatkowo w zagranicznych zaleceniach wymieniono także: mitoksantron (NCCN 2013, Prescrire 2012, CaUA 2010), antyandrogeny, np. flutamid (ESMO 2010) i enzalutamid (NCCN 2013).

Eksperti kliniczni jako komparatory, które mogą zastąpić oceniany lek, wskazali: MDV3100 – antyandrogen, kabazytaksel, manipulacje hormonalne, leczenie paliatywne przeciwbólowe, brak aktywnego leczenia lub obserwację. Jako technologie aktualnie stosowane w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wskazali: brak aktywnego leczenia, kabazytaksel, mitoksantron, ponowne leczenie docetakselem. Jako technologię najtańszą wskazali: obserwację lub brak aktywnego leczenia, natomiast jako technologię zalecaną w wytycznych klinicznych: kabazytaksel i ponowne leczenie docetakselem.

Antyandrogeny np. enzalutamid (wcześniej MDV3100) we wskazaniu: leczenie mężczyzn z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, po wcześniejszej chemioterapii opartej na docelakselu są w trakcie rejestracji centralnej, natomiast flutamid stosuje się w hormonoterapii raka gruczołu krokowego. Z tego powodu nie stanowią one komparatorów dla ocenianej technologii.

Skuteczność kliniczna

W badaniu COU-AA-301 wykazano, że zastosowanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do placebo z prednizonem istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia: zgonu, progresji radiologicznej, progresji PSA, progresji objawów bólowych (tj. progresji nasilenia bólu i progresji wpływu bólu na codzienną aktywność), progresji objawów zmęczenia (tj. progresji nasilenia zmęczenia, progresji wpływu zmęczenia na codzienną aktywność) oraz zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia: odpowiedzi PSA (ogólnej i potwierdzonej w kolejnym pomiarze), odpowiedzi obiektywnej (wg RECIST), odpowiedzi w ocenie objawów bólowych (tj. paliacji¹ objawów bólowych i paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność), odpowiedzi w ocenie objawów zmęczenia (tj. poprawy w nasileniu zmęczenia i poprawy wpływu zmęczenia na codzienną aktywność). W grupie badanej interwencji w porównaniu z kontrolną wykazano również znamienne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszych zdarzeń związanych z układem kostnym oraz trwania paliacji nasilenia bólu oraz nieistotne statystycznie różnice czasu do poprawy we wpływie zmęczenia na codzienną aktywność.

¹Określenie „paliacja” rozumiane jest jako zmniejszenie intensywności np. objawów.

Wyniki porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa) wykazały brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy octanem abirateronu a kabazytakselem odnośnie przeżycia całkowitego. Należy mieć na uwadze, że 3 badania włączone do niniejszego porównania (Berry 2002, Tannock 1996, CALGB 9182) obejmowały populację, która nie do końca odpowiadała kryteriom przyjętym w analizie wnioskodawcy, ponieważ pacjenci nie przyjmowali wcześniej terapii docetakselem. Ponadto włączone badania charakteryzowały się niską jakością (1-2/5 punktów wg Jadad).

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu COU-AA-301 w medianie obserwacji 12,8 miesięcy stosowanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do placebo z prednizonem wiązało się z istotnym statystycznym wzrostem ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych: związanych z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów ogółem, zatrzymania płynów w organizmie i obrzęków ogółem, hipokaliemii ogółem i 3 stopnia toksyczności, zakażeń dróg moczowych ogółem i 3 stopnia toksyczności, zwiększonej aktywności fosfatazy alkalicznej 3 lub 4 stopnia toksyczności, redukcji dawki leków ogółem i redukcji dawki leków z powodu zdarzeń niepożądanych lub toksyczności, a także mniejszym ryzykiem występowania: bólu ogółem, bólu pleców 3 stopnia toksyczności i bólu w kończynach 3 stopnia toksyczności.

Pomiędzy grupami nie wykazano istotnie statystycznych różnic odnośnie do: zgonów (w okresie 30 dni po podaniu ostatniej dawki leków, w wyniku zdarzeń niepożądanych lub z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z sercem), zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; zdarzeń występujących ogółem, w 3 i 4 stopniu toksyczności, tj.: zmęczenia, nudności, wymiotów, bólu kości, duszności, astenii, niedokrwistości, trombocytopenii, zaburzeń czynności wątroby, zaburzeń pracy serca; zdarzeń występujących ogółem i w 3 stopniu toksyczności: zaparc, biegunki, bólów brzucha, zapalenia stawów, hematurii, gorączki, neutropenii, nadciśnienia tętniczego; zdarzeń występujących ogółem i w 4 stopniu toksyczności: bólu pleców, bólu w kończynach; w 4 stopniu toksyczności: zwiększenia aktywności aminotransferaz, hipokaliemii; zdarzeń występujących w 3 i 4 stopniu toksyczności: bólu, zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, zatrzymania płynów i obrzęków, leukopenii; zdarzeń występujących w 1 i 2 stopniu toksyczności: tachykardii, w ≤ 3 stopniu toksyczności: migotania przedsionków, a także ucisku rdzenia kręgowego, redukcji dawki leków z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych lub hospitalizacji i wznowienia wyjściowego dawkowania po wcześniejszej redukcji dawek leków.

W medianie obserwacji 20,2 miesiąca stosowanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z placebo z prednizonem wiązało się ze znamienne statystycznie większym ryzykiem występowania: zapalenia stawów ogółem, biegunki ogółem, zakażeń dróg moczowych ogółem, zatrzymania płynów i obrzęków ogółem, hipokaliemii ogółem i 3 stopnia toksyczności, zaburzeń serca 3 stopnia toksyczności, a także mniejszym ryzykiem: zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Pomiędzy grupami nie wykazano istotnie statystycznych różnic odnośnie: zgonów (w wyniku zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z sercem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem), zdarzeń niepożądanych ogółem i w 3 i 4 stopniu toksyczności, tj.: zmęczenia, bólu pleców, bólu kości, bólu, bólu w kończynach, nudności, wymiotów, duszności, astenii, niedokrwistości, trombocytopenii, zaburzeń czynności wątroby; zdarzeń niepożądanych ogółem i w 3 stopniu toksyczności: zaparc, bólu brzucha, hematurii, gorączki, neutropenii, nadciśnienia; zdarzeń niepożądanych ogółem i w 4 stopniu toksyczności: gorączki neutropenicznej, zaburzeń serca, w 3 stopniu toksyczności: zapalenia stawów, w 4 stopniu toksyczności: hipokaliemii, w 3 i 4 stopniu toksyczności: biegunki, zakażenia dróg moczowych, zatrzymania płynów i obrzęków oraz redukcji dawki leków z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych lub hospitalizacji.

W badaniach obserwacyjnych po podaniu octanu abirateronu+prednizon raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z układem pokarmowym (nudności, biegunki,

zaparcia, wymioty), zaburzeniami wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej) oraz hipokaliemię, obrzęk obwodowy, nadciśnienie tętnicze, duszności, zmęczenie, ucisk rdzenia kręgowego w 1 i/lub 2 stopniu toksyczności oraz zmęczenie, hiperglikemię, hipokaliemię, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, nadciśnienie tętnicze w 3 stopniu toksyczności.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/10$) wg ChPL Zytiga były: obrzęk obwodowy, hipokaliemia, nadciśnienie tętnicze i infekcje dróg moczowych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted content]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była ocena efektywności kosztów produktu leczniczego Zytiga (octan abirateronu) stosowanego w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) po niepowodzeniu uprzedniej chemioterapii docetakselem, w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej w 10-letnim horyzoncie czasowym. Wykonano analizę użyteczności kosztów oraz dodatkowo analizę efektywności kosztów. Interwencją, do której porównywano lek Zytiga, było BSC (prednizon).

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem leku Zytiga (abirateron) ze środków publicznych w ramach programu leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu.

W analizie oszacowano prognozowane wydatki płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Zytiga w ramach programu lekowego w terapii chorych z opornym na kastrację przerzutowym rakiem gruczołu krokowego z progresją w trakcie lub po wcześniejszej chemioterapii opartej na docetakselu (scenariusz nowy) i porównano je z istniejącą praktyką, tj. sytuacją braku realizacji programu lekowego z udziałem octanu abirateronu (scenariusz istniejący).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Jedynym zastrzeżeniem dotyczącym BIA wnioskodawcy jest metoda szacowania populacji docelowej i udziału poszczególnych terapii w oparciu o opinie jedynie dwóch ekspertów; autorzy analizy uzasadnili takie podejście brakiem dostępu do danych NFZ. Taka liczba ekspertów może nie być wystarczająca do określenia rzeczywistych wartości odnoszących się zarówno do populacji, jak i udziału poszczególnych terapii, stąd wyniki analizy BIA mogą być obarczone błędem niedoszacowania lub przeszacowania.

[Redacted text block]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące wnioskowanego leku (polską, francuską, amerykańską oraz europejską). Każda z nich rekomenduje octan abirateronu jako opcję w terapii w przedmiotowym wskazaniu. Prescrire (Francja) podkreśla przy tym konieczność utrzymywania stałej i dokładnej kontroli nad pacjentem w celu monitorowania skutków niepożądanych terapii. Aby je zredukować, zalecane jest skojarzenie octanu abirateronu z prednizolonem.

Odnaleziono cztery rekomendacje zalecające finansowanie ze środków publicznych substancji czynnej octan abirateronu w przedmiotowym wskazaniu (australijską i 3 brytyjskie). Wszystkie organizacje rekomendują refundację wnioskowanego leku ze środków publicznych w drugiej linii leczenia. Decyzja jest uzasadniana wysoką skutecznością połączoną z istotnym wzrostem jakości życia chorego (dogodny sposób podania oraz minimalizacja zdarzeń niepożądanych).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada proponuje doprecyzowanie częstości wykonywania badań kontrolnych innych niż PSA oraz kryteriów progresji choroby w trakcie stosowania leku (zdefiniowanie kryteriów wznowy biochemicznej i klinicznej), wyłączających z udziału w programie lekowym.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr: AOTM-OT-4351-27/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leku Zytiga (octan abirateronu), tabletki, 250 mg, 120 szt., kod EAN 5909990896363 w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61), kwiecień 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.