



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 68/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r.

w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego: „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”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia "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".*

**Uzasadnienie**

*Omawiana technologia nie ma jeszcze udokumentowanej w pełni skuteczności klinicznej w tym wskazaniu. Terapia obciążona jest znaczną toksycznością której nie równoważą potencjalnie możliwe do uzyskania korzyści zdrowotne. Koszt terapii wielokrotnie przekracza przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej.*

**Przedmiot wniosku**

Przedmiot zlecenia Ministra Zdrowia dotyczy wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej, obejmującego 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.

**Problem zdrowotny**

Rak gruczołu krokowego to złośliwy nowotwór wywodzący się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. W Polsce plasuje się on na 2. miejscu wśród zachorowań na nowotwory złośliwe i stanowi 12,7% wszystkich nowotworów.

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Octan abirateronu (preparat Zytiga 250 mg, tabletki) jest zamieniany in vivo w abirateron (inhibitor biosyntezy androgenów), który wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 $\alpha$ -



hydroksylazy i C17,20-liazy), który jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA (dehydroepiandrosteron) i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17 $\alpha$ -hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach.

Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenie androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie analogami LHRH lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego, Zytiga zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z analogami LHRH (lub orchidektomią).

### **Alternatywne technologie medyczne**

W polskich wytycznych nie określono postępowania w przedmiotowym wskazaniu.

Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych, materiałach EMA (Europejska Agencja Leków), MZ i URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) oraz stanowiskach eksperckich, alternatywnymi świadczeniami dla octanu abirateronu w ocenianym wskazaniu mogą być: obserwacja oraz manipulacje hormonalne, ew. ketokonazol.

Do manipulacji hormonalnych stosuje się antyandrogeny: niesteroidowe (bikalutamid, flutamid, nilutamid) oraz steroidowe (octan cyproteronu) [NCCN 2013, PUO 2011]. Aktualnie na liście leków refundowanych znajdują się produkty lecznicze zawierające następujące substancje czynne: flutamidum (we wskazaniu: nowotwory złośliwe – bezpłatny dla pacjenta), bicalutamidum (w chemioterapii we wskazaniu: nowotwory złośliwe gruczołu krokowego wg C61 wg ICD-10 – bezpłatny dla pacjenta), cyproteronum (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj.: m.in. u mężczyzn w leczeniu antyandrogenowym w przypadku nieoperacyjnego raka gruczołu krokowego – z 30% odpłatnością dla pacjenta).

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

Do przeglądu systematycznego przeprowadzonego w AOTM włączono 5 opracowań wtórnych (Agarwal 2012, Cersosimo 2012, Nandha 2012, Beltran 2011 i Sonpavde 2011) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne (COU-AA-302). Dodatkowo w analizie bezpieczeństwa wykorzystano 5 badań o niższej jakości (Attard 2012, Efsthathiou 2011, Ryan 2011, Ryan 2010, Attard 2009, Attard 2008).

Wyniki opracowań wtórnych oparto głównie na danych z badań o niskiej jakości, tylko w jednym z nich (Cersosimo 2012) podano wyniki z badania COU-AA-302.

W badaniu COU-AA-302 (Ryan 2013 – II analiza okresowa) w grupie pacjentów leczonych abirateronem z prednizonem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo z prednizonem wykazano istotny statystycznie spadek ryzyka: przeżycia wolnego od radiologicznej progresji choroby, zastosowania opiatów w związku z bólem nowotworowym, rozpoczęcia chemioterapii, pogorszenia stopnia sprawności (wg ECOG), progresji PSA i pogorszenia stanu funkcjonowania (FACT-P). Ponadto w grupie przyjmującej octan abirateronu z prednizonem w porównaniu z grupą placebo z prednizonem wykazano znamienne statystycznie wzrost prawdopodobieństwa odpowiedzi PSA, odpowiedzi obiektywnej (wg RECIST) oraz spadek prawdopodobieństwa progresji choroby (wg RECIST). Wykazano także pozytywny trend w stosunku do wydłużenia przeżycia całkowitego w grupie ocenianej interwencji (nie osiągnięto mediany, brak ostatecznych danych) w porównaniu z kontrolą. Pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wzrostu bólu oraz prawdopodobieństwa wystąpienia stabilnej choroby (wg RECIST).

W grupie octanu abirateronu z prednizonem w porównaniu do placebo z prednizonem wykazano znamienne statystycznie zwiększenie ryzyka: jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego, zdarzenia niepożądanego prowadzącego do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia, nadciśnienia we wszystkich stopniach nasilenia, wzrostu ALT we wszystkich stopniach toksyczności i w 3-4 stopniu oraz wzrostu AST we wszystkich stopniach toksyczności i w 3-4 stopniu, a także istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka występowania skurczy mięśni. Pomiędzy grupami terapeutycznymi nie wykazano

różnic znamienne statystycznych odnośnie do: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia toksyczności, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, zdarzeń niepożądanych 1-4 stopnia toksyczności, tj.: zmęczenia, bólów pleców, bólów stawów, nudności, zaparć, uderzeń gorąca, biegunki, bólów kości, bólów mięśni, kaszlu oraz zdarzeń niepożądanych zarówno w 1-4 stopniu toksyczności, jak i w 3-4 stopniu toksyczności: zatrzymania płynów lub obrzęków, hipokaliemii, zaburzeń serca, migotania serca, a także nadciśnienia w 3-4 stopniu toksyczności.

Należy mieć na uwadze, że powyższe dane pochodzą z II analizy okresowej (gdzie wystąpiło 43% zgonów), a zakończenie zbierania ostatecznych danych przewidziano na luty 2014 r. (gdzie wystąpi 773 zdarzeń, czyli 100% zgonów).

W badaniach o niższej jakości po podaniu octanu abirateronu z prednizonem lub samego octanu abirateronu obserwowano najczęściej zdarzenia niepożądane związane z nadmiarem mineralokortykoidów: hipokaliemię (21-88%), nadciśnienie (18-40%), zastój płynów (5-31%), a także zmęczenie (46-67%), różnego rodzaju bóle (9,5-33%), uderzenia gorąca (9,5-30%) i zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym (12%-33%). W ChPL Zytiga do najczęstszych działań niepożądanych, oprócz tych związanych z nadmiarem mineralokortykoidów, zaliczono infekcje dróg moczowych.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie dotyczy.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie dotyczy

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W związku z faktem, że nie otrzymano danych z NFZ, nie przeprowadzono analizy wpływu na budżet.

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono dwie wytyczne kliniczne dotyczące wnioskowanego leku (europejską i amerykańską). Według European Association of Urology (EAU 2013) octan abirateronu jest ważną opcją w II linii ratunkowej terapii hormonalnej w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego z przerzutami. Niemniej jednak, EAU zwraca uwagę, iż nie ma jeszcze ostatecznych wyników dotyczących przeżycia całkowitego. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), USA, 2013 zaleca abirateron w przedmiotowym wskazaniu oraz wskazuje, iż może być rozważony do stosowania u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, przed podaniem docetakselu, bez objawów lub z małymi objawami jako jedna z opcji dodawana do wtórnej terapii hormonalnej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących ocenianej technologii medycznej. Przeszukano strony internetowe: PBAC, PTAC, CADTH, MHLTC, NICE, HAS, SMC.

Na stronie NICE w dniu 21.02.2013 r. poinformowano o zawieszeniu procesu oceny octanu abirateronu (z prednizolonem) w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty z przerzutami, wcześniej nie leczonych chemioterapią, z powodu niemożliwości złożenia przez podmiot odpowiedzialny dokumentów pozwalających na dokonanie oceny. Wytwórca poinformował, dołoży wszelkich starań, aby złożyć potrzebne, zaktualizowane materiały do końca 2013 r.

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



#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 h ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-431-6/2013 , "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", kwiecień 2013 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 29.04.2013r.