



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego

Xtandi (enzalutamid)

w ramach programu lekowego:

„Leczenie opornego na kastrację raka
gruczołu krokowego z przerzutami
(ICD-10 C61)”.

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-29/2014

Data ukończenia: 13.11.2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Astellas Pharma Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Astellas Pharma Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Astellas Pharma Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

<p>ABI – octan abirateronu</p> <p>AE – Analiza Ekonomiczna</p> <p>Agencja / AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>AKL – Analiza Kliniczna</p> <p>AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji</p> <p>AWB – Analiza Wpływu na Budżet</p> <p>bd – brak danych</p> <p>BPI-SF – (ang. Brief Pain Inventory-Short Form) – kwestionariusz nasilenia bólu, skrócona wersja</p> <p>BSC – (ang. best supportive care) – najlepsze leczenie wspomagające /leczenie objawowe</p> <p>CD – cena detaliczna</p> <p>CR – (ang. complete response) odpowiedź całkowita</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CHT – chemioterapia</p> <p>CI – (ang. confidence interval) – przedział ufności</p> <p>CZN – cena zbytu netto</p> <p>DDD – (ang. defined daily dose) – zdefiniowana dawka dzienna</p> <p>ENZ – enzalutamid</p> <p>FACT-P – (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate) – funkcjonalna ocena terapii nowotworów gruczołu krokowego, kwestionariusz oceny jakości życia</p> <p>HR – (ang. hazard ratio) – hazard względny</p> <p>HTA – (ang. Health Technology Assessment) – ocena technologii medycznych</p> <p>ICD – (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych</p> <p>ICUR – (ang. incremental cost-utility ratio) – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów</p> <p>ITT – (ang. intention-to-treat analysis) – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>mCRPC - (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer) – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami</p> <p>MD – (ang. mean difference) – średnia różnica</p> <p>nd – nie dotyczy</p> <p>NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p>OS – (ang. overall survival) – przeżycie całkowite</p> <p>OR – (ang. odds ratio) – iloraz szans</p> <p>p.o. – (łac. per os) – doustnie</p> <p>PFS – (ang. progression-free survival) – przeżycie wolne od progresji choroby</p> <p>PKB p.c. – Produkt Krajowy Brutto per capita</p> <p>PLC – placebo</p> <p>PO – poziom odpłatności</p> <p>PR – (ang. partial response) odpowiedź częściowa</p> <p>QALY – (ang. quality-adjusted life year) – lata życia skorygowane o jakość</p> <p>RCT – (ang. randomized controlled trial) – kontrolowane badanie z randomizacją</p> <p>RD - (ang. risk difference) – różnica ryzyka</p> <p>RGK – rak gruczołu krokowego</p> <p>RK – Rada Konsultacyjna</p> <p>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka</p>
--

spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RP – Rada Przejrzystości

SD – (ang. standard deviation) – odchylenie standardowe

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

UCZ – urzędowa cena zbytu

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WLF – wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii.....	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych.....	9
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna.....	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej.....	13
2.5.2. Status rejestracyjny.....	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	13
2.5.3.1. Opis proponowanego programu lekowego.....	14
3. Ocena analizy klinicznej	15
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.....	15
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	17
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne.....	18
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	19
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	19
3.3.1.1. Kryteria włączenia/wykluczenia.....	19
3.3.1.2. Strategia wyszukiwania.....	19
3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	20
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności.....	26
3.3.3. Dodatkowe wyniki dotyczące skuteczności.....	28
3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa.....	29
3.3.5. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa.....	33
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej.....	34
4. Ocena analizy ekonomicznej	35
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne.....	35
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy.....	35
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	36
4.4. Wyniki analizy ekonomicznej.....	38
4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	38
4.4.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	38

4.4.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	38
4.4.4. Obliczenia własne agencji	38
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	40
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	40
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	41
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	42
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	42
5.3.2. Obliczenia własne agencji	43
6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	47
6.1.1. Obliczenia własne agencji	47
7. Uwagi do programu lekowego	48
8. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii	50
9. Opinie ekspertów.....	52
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	54
11. Kluczowe informacje i wnioski	55
12. Źródła.....	58
13. Załączniki	61

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (dd.mm.rrrr) i znak pisma zlecającego

- 09.09.2014 r; MZ-PLA-4610-50(1)/AD/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Xtandi, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938
- Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- Analiza problemu decyzyjnego
- Analiza kliniczna
- Analiza ekonomiczna
- Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- Analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Holandia

Wnioskodawca

Astellas Pharma Sp. z o.o.
ul. Osmańska 14
02-823 Warszawa

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 09.09.2014 r., znak MZ-PLA-4610-50(1)/AD/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Xtandi, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938

Wskazanie zawarte we wniosku refundacyjnym to: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby”

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami”.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 29.09.2014 r., znak AOTM-OT-4351-29(4)/ER/2014, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 02.09.2014 r. Ministerstwo Zdrowia wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 24.10.2014 r., pismem Ministerstwa Zdrowia znak MZ-PLR-4610-142/MG/14 z dnia 21.10.2014 r., do Agencji wpłynęły uzupełnienia. Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna wersja 1.0. [REDACTED]. Warszawa, 15 maja 2014 r.
- Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem. Analiza ekonomiczna wersja 1.1. [REDACTED]. Warszawa, 15 października 2014 r.
- Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wersja 1.1. [REDACTED]. Warszawa, 15 października 2014 r.
- Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem. Analiza racjonalizacyjna wersja 1.1. [REDACTED]. Warszawa, 15 października 2014 r.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Xtandi (enzalutamid) nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Poniżej przedstawiono stanowiska Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące technologii alternatywnej – octanu abirateronu:

Tabela 1. Stanowiska Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
Octan abirateronu	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2013 z dnia 13 maja 2013 r.</p>	<p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 51/2013z dnia 13 maja 2013 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją 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 C61).</p> <p>Jednocześnie wskaźnik efektywności kosztowej wnioskowanej terapii wielokrotnie przekracza ustawowy próg efektywności kosztowej przyjęty w Polsce.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że leczenie chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego octanem abirateronu w II linii po terapii docetaksemem jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, przy jednoczesnej znacznej częstości występowania działań niepożądanych. Eksperti kliniczni podkreślają korzyści wynikające z doustnej drogi podania leku, dzięki czemu nie są generowane koszty związane hospitalizacją pacjenta w tym celu.</p> <p>Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że dla tej grupy chorych leczenie alternatywne sprowadza się w większości przypadków do leczenia paliatywnego, zasadne jest finansowanie technologii ze środków publicznych. Korzystnym rozwiązaniem jest finansowanie terapii w ramach programu lekowego dedykowanego zdefiniowanej grupie pacjentów z określonym algorytmem monitorowania stanu pacjenta.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia „Podanie octanu abirateronu 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 docetaxelu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do poziomu zapewniającego nieprzekroczenie progu koszt-efektywności.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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 powinien być program lekowy dedykowany zdefiniowanej grupie pacjentów z określonym algorytmem monitorowania stanu pacjenta. Ze względu na wskaźnik efektywności kosztowej terapii wielokrotnie przekraczający przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej warunkiem finansowania technologii w tym wskazaniu jest obniżenie ceny do wartości gwarantujących uzyskanie efektywności kosztowej.</p>

<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 47/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania octanu abirateronu 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 poziomu zapewniającego nieprzekroczenie ustawowego progu efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa, że leczenie chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego octanem abirateronu w II linii po terapii docetakselem jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, przy jednoczesnej znacznej częstotliwości występowania działań niepożądanych. Eksperti kliniczni podkreślają korzyści wynikające z doustnej drogi podania leku, dzięki czemu nie są generowane koszty związane hospitalizacją pacjenta w tym celu. Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że dla tej grupy chorych leczenie alternatywne sprowadza się w większości przypadków do leczenia paliatywnego, zasadne jest finansowanie technologii ze środków publicznych.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznała, że docelowo technologia powinna być finansowana w ramach programu lekowego, który będzie dedykowany zdefiniowanej grupie pacjentów z określonym algorytmem monitorowania stanu pacjenta, a warunkiem finansowania technologii w tym wskazaniu jest obniżenie ceny do wartości gwarantujących uzyskanie efektywności kosztowej, gdyż obecnie wskaźnik efektywności kosztowej terapii wielokrotnie przekracza ustawowy próg efektywności kosztowej przyjęty w Polsce.</p>
Kabazytaksel	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r.</p>	<p>Rada uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem wykazuje skuteczność kliniczną w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, który uległ progresji w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Jednakże z powodu wartości wskaźników efektywności/żyteczności kosztowej powyżej przyjętego w Polsce progu opłacalności, należy uznać terapię kabazytaksem za kosztowo nieefektywną.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 28/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za zasadne usunięcie, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Jedyne dostępne badanie kliniczne (niezaślepienie) dowodzące skuteczności kabazytakselu wykazało wydłużenie mediany przeżycia całkowitego, ale także wysoki odsetek występowania działań niepożądanych. Wyniki analiz ekonomicznej i wpływu na budżet wskazują na wysokie koszty ich leczenia. Niewielkie wydłużenie wskaźników przeżycia wobec wysokiego ryzyka działań niepożądanych (pow. kłania o znacznym nasileniu i stanowiące zagrożenie życia) oraz wysoki koszt terapii uzasadniają usunięcie przedmiotowej technologii medycznej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Również nie widzi podstaw do finansowania ze środków publicznych przedmiotowej technologii, podkreślając niski profil bezpieczeństwa terapii kabazytaksem oraz brak udokumentowania korzystnego wpływu kabazytakselu na wskaźniki jakości życia chorych. Ponadto odnalezione, opublikowane rekomendacje finansowe poszczególnych krajów w większości są negatywne z powodu braku efektywności kosztowej przedmiotowej terapii.</p>

2.4. Problem zdrowotny

Epidemiologia

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% (wzrost umieralności jest jednak mniejszy). W tabeli poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne z ostatnich lat, dotyczące RGK w Polsce.

Tabela 2. Dane liczbowe KRN dla rozpoznania ICD-10 C.61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego)

Wskaźnik epidemiologiczny	2009 r.	2010 r.	2011 r.	2012 r.
Zachorowania	9 142	9 273	10 318	bd
Zgony	4 041	3 940	4 085	4 045

[Źródła: PTOK 2013; <http://epid.coi.waw.pl/krn> (dostęp dnia: 06.10.2014 r.)]

Zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ całkowita liczba pacjentów, w programie lekowym „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami” w okresie od stycznia do sierpnia 2014 roku wyniosła 328 pacjentów.

Tabela 3. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego

Wskazanie	Okres	Liczba pacjentów
Leczenie opornego na kastrację RGK z przerzutami	styczeń – sierpień 2014	328

Tabela 4. Oszacowanie populacji wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	<ul style="list-style-type: none"> „Zachorowalność RGK w Polsce około 11 000/rok” „Ocenia się, że roczna chorobowość – w odniesieniu do chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego w stadium oporności na kastrację – wynosi w Polsce około 6 000 (oszacowanie własne)” „Liczba chorych z potencjalnymi wskazaniami do zastosowania enzalutamidu po niepowodzeniu terapii docetakselem i uwzględnieniu klinicznej charakterystyki w przedmiotowym stadium choroby wynosi około 800 rocznie (oszacowania własne)”
Prof. dr hab. n med. Marek Sosnowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii	<ul style="list-style-type: none"> „rocznie około 10 000 nowych zachorowań. U 8%-10% z nich występuje progresja choroby w postaci raka przerzutowego, wymagająca leczenia systemowego. U połowy z nich w ciągu roku wystąpi postać raka opornego na terapię hormonalną(...) (oszacowania własne)” „przychyłam się również do stanowiska Rady Przejrzystości nr 67 z dnia 29 kwietnia 2013 roku(...), która oszacowała liczbę pacjentów z wskazaniem do tego rodzaju leczenia na około 755 osób”
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> „około 600-700 rocznie”
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> „rocznie odnotowuje się około 9 000 zachorowań i 4 000 zgonów” „około 18% pacjentów z rakiem prostaty w chwili zdiagnozowania znajduje się w stadium zaawansowanej choroby. Natomiast u 38% mężczyzn ze zdiagnozowanym rakiem prostaty choroba przejdzie w stan zaawansowania”

Etiopatogeneza

Do najważniejszych czynników ryzyka należą wiek (RGK rozpoznaje się zazwyczaj po 65. roku życia) oraz uwarunkowania genetyczne (kilkukrotnie większe ryzyko zachorowania dotyczy mężczyzn, których krewni I stopnia chorowali lub chorują na RGK). Dziedziczny RGK dotyczy około 9% zachorowań i jest rozpoznawany, jeśli nowotwór występuje u przynajmniej 3 krewnych pierwszej linii lub u przynajmniej 2 w wieku poniżej 55 lat.

[Źródło: PTOK 2013]

Obraz kliniczny

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego lub we wczesnych stadiach rozwoju na ogół nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości takie jak w łagodnym rozroście gruczołu krokowego (częstomocz, nykturia, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego opróżnienia, wąski strumień moczu). Niekiedy pierwszym objawem raka uogólnionego są bóle kostne wywołane przez przerzuty.

[Źródło: PTOK 2013]

Diagnostyka

U części chorych RGK można wykryć na podstawie badania palcem przez odbytnicę (DRE, digital rectal examination). Dodatkowo, ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS, transrectal ultrasonography) pozwala uwidocznienie granice i strukturę wewnętrzną gruczołu krokowego. Zasadnicze znaczenie przy rozpoznawaniu RGK ma określenie stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) w surowicy (jednak marker ten nie jest swoisty dla RGK – podwyższone stężenie PSA może występować przy łagodnym przeroście oraz zapaleniu

stercza). Rozpoznanie RGK określa się na podstawie badania histologicznego materiału uzyskanego podczas biopsji przezodbytniczej stercza wykonanej pod kontrolą TRUS.

[Źródło: PTOK 2013]

Leczenie i cele leczenia

Możliwe do zastosowania metody leczenia obejmują: leczenie chirurgiczne (jedynie u chorych na raka ograniczonego do stercza (cT1–2 N0 M0, u których spodziewany czas przeżycia naturalnego nie jest krótszy niż 10 lat.), radioterapię (brachyterapia i/lub teleradioterapia; u chorych na raka o zaawansowaniu cT1–T3 N0 M0 i w wybranych przypadkach T4 oraz N(+)), leczenie hormonalne. Leczenie hormonalne oraz zabiegi poprawiające jakość życia (np. elektroresekcja przezcewkowa stercza), oraz rzadziej – paliatywna radioterapia dotyczą chorych w bardziej zaawansowanych stadiach (często brak możliwości leczenia radykalnego). Chemioterapia paliatywna stosowana jest na wyłącznie u chorych z przerzutowym RGK opornym na kastrację.

[Źródło: PTOK 2013, Kordek 2007]

Przebieg naturalny i rokowanie

W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór jest ograniczony do narządu i niemy klinicznie. W fazie choroby inwazyjnej nacieka sąsiadujące tkanki i narządy, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonерwowych. 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 leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem 1-3 lat.

[Źródło: Krzemieniecki 2012]

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN	Xtandi, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938
Kod ATC	bd
Postać	kapsułki miękkie
Substancja czynna	enzalutamid
Droga podania	doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i odpowiada na hamowanie przekazywania sygnałów przez receptory androgenowe. Pomimo małego lub nawet niewykrywalnego stężenia androgenów w osoczu, przekazywanie sygnałów przez receptory androgenowe powoduje dalszy postęp choroby. Pobudzenie wzrostu komórek nowotworowych poprzez receptor androgenowy wymaga jego umiejscowienia w jądrze komórkowym i związania z DNA.</p> <p>Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokując on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Enzalutamid kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami. Leczenie enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. W badaniach nieklinicznych enzalutamid nie wykazywał aktywności agonisty receptorów androgenowych.</p>

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna (EMA)
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	21/06/2013
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Xtandi jest wskazany w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Dawkowanie	Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej.
Status leku sierocego	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	13 186,00 zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program Lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

2.5.3.1. Opis proponowanego programu lekowego

Poniżej przedstawiono wybrane założenia uzgodnionego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C 61)”.

Tabela 8. Wybrane elementy wnioskowanego programu lekowego

1. Kryteria kwalifikacji do leczenia enzalutamidem	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) rozpoznanie histologiczne raka gruczołu krokowego; 3) stadium oporności na kastrację (stężenie testosteronu w surowicy wynoszące poniżej 50 ng/dl (tj. wynoszące mniej niż 1,7 nmol/l); 4) stan sprawności 0-1 według ECOG; 5) progresja choroby podczas lub po zakończeniu leczenia z udziałem docetakselu, definiowana jako spełnienie co najmniej jednego spośród trzech poniższych kryteriów, określonych w lit. a-c: <ol style="list-style-type: none"> a) minimum trzy kolejne wzrosty stężenia PSA łącznie o co najmniej o 50% w stosunku do wartości wyjściowych (oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, przy uwzględnieniu wartości początkowej wynoszącej co najmniej 2 ng/ml), b) wystąpienie objawów progresji zmian w tkankach miękkich ocenianych wg kryteriów RECIST c) 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). <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
2. Kryteria uniemożliwiające włączenie chorego do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) ciężka niewydolność nerek ciężka niewydolność wątroby (klasa C wg skali Child - Pugh); 3) choroby układu sercowo-naczyniowego: zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub niestabilna dusznicza bolesna (w ostatnich miesiącach) lub niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA lub istotne i niekontrolowane zaburzenia rytmu lub przewodnictwa serca (w tym QTcF > 470 ms) lub nielezione albo niepoddające się leczeniu znaczne nadciśnienie tętnicze; 4) dziedziczna nietolerancja fruktozy; 5) należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu enzalutamidu pacjentom z napadami padaczkowymi w wywiadzie lub innymi opisanymi w wywiadzie czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia.
4. Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby w trakcie stosowania enzalutamidu, zdefiniowana jako spełnienie co najmniej jednego spośród trzech poniższych kryteriów, podanych w pkt. a-c: <ol style="list-style-type: none"> a) minimum trzy kolejne wzrosty stężenia PSA łącznie o co najmniej o 50% w stosunku do wartości wyjściowych (oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, przy uwzględnieniu wartości początkowej wynoszącej co najmniej 2 ng/ml), b) wystąpienie objawów progresji zmian w tkankach miękkich ocenianych wg kryteriów RECIST c) 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. W przypadku ich stwierdzenia w pierwszym badaniu w trakcie leczenia dodatkowo konieczne jest stwierdzenie co najmniej dwóch kolejnych nowych ognisk w kolejnej scyntygrafii wykojanej po co najmniej 6 tygodniach); 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL; 4) rezygnacja świadczeniobiorcy.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Treść rekomendacji (zalecane interwencje)
EAU 2014	<p><u>U pacjentów z progresją opornego na kastrację RGK, po niepowodzeniu terapii docetakselem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie jest możliwe wskazanie jednoznacznej strategii w zakresie wyboru leczenia (od której terapii rozpocząć); - kabazytaksel, abirateron oraz enzalutamid są skuteczne po niepowodzeniu docetakselu; - terapia alfaradynem (chlorek radu-223) poprawia przeżycie u mężczyzn, u których występują przerzuty do kości, bez przerzutów do narządów wewnętrznych.
NCCN 2014	<p><u>Leczenie drugiej linii opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami</u></p> <p>Brak jest porozumienia w sprawie najlepszej dodatkowej terapii u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami po niepowodzeniu leczenia docetakselem. Opcje terapeutyczne obejmują octan abirateronu, enzalutamid, kabazytaksel, rad-223, chemioterapię ratunkową, mitoksantron, wtórną terapię supresji androgenów, sipuleucel-T, udział w badaniach klinicznych.</p> <p>Zarówno octan abirateronu/prednizon oraz enzalutamid wykazały korzyść kliniczną i w związku z tym są nowym standardem leczenia po niepowodzeniu chemioterapii docetakselem, pod warunkiem iż nie były stosowane przed terapią docetakselem.</p> <p>Kabazytaksel jest uwzględniony w rekomendacji jako opcja po niepowodzeniu docetakselem, jednakże wydłużenie przeżycia jest względnie małe, a działania niepożądane względnie częste. Rad-223 jest opcją u pacjentów z objawowymi przerzutami do kości, ale nie u pacjentów z przerzutami do narządów wewnętrznych lub otrzymujących powtórne leczenie docetakselem lub inną ratunkową chemioterapię.</p> <p>Przy wyborze terapii należy wziąć pod uwagę preferencje pacjenta, wcześniejsze leczenie, obecność przerzutów do narządów wewnętrznych, objawy choroby, możliwą działania niepożądane. Leczenie sekwencyjne wydaje się racjonalne u pacjentów którzy są kandydatami do dalszego leczenia systemowego.</p>
ASCO, CCO 2014	<p><u>Zalecenia dotyczące opornego na kastrację RGK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zaleca się kontynuowanie terapii supresji androgenów (farmakologicznej lub chirurgicznej) przez jak najdłuższy czas („indefinitely”), niezależnie od stosowania dodatkowych terapii; <p>Możliwe do zastosowania terapie dodatkowe do terapii supresji androgenów wykazują:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poprawę przeżycia oraz jakości życia, zaleca się stosowanie następujących: octan abirateronu + prednizon, enzalutamid, alfardin (w przypadku przerzutów do kości), docetaksel + prednizon; - poprawę przeżycie i niepewną poprawę jakości życia, można zastosować: sipuleucel-T (u pacjentów bezobjawowych lub z minimalnymi objawami), kabazytaksel + prednizon (po progresji w trakcie docetakselu); - poprawę jakości życia, bez poprawy przeżycia, można zastosować: mitoksantron + prednizon; - aktywność biologiczną oraz nieznaną wpływ na przeżycie i jakość życia, można zastosować: antyandrogeny (bikalutamid, flutamid, nilutamid), ketokonazol, monoterapia niskodawkowymi kortykosteroidami). <p>Nie zaleca się stosowania bewacizumabu, estramustyny oraz sunitynibu.</p> <p>Opieka paliatywna jest zalecana u wszystkich pacjentów, w szczególności tych, u których występują objawy choroby lub u których występuje pogorszenie jakości życia.</p>
AUA 2014	<p><u>U pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, po wcześniejszej terapii docetakselem, w dobrym stanie sprawności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zaleca się abirateron+prednizon, kabazytaksel lub enzalutamid (jeśli pacjent otrzymał abirateron w połączeniu z prednizonem przed terapią docetakselem, wówczas zalecane są kabazytaksel lub enzalutamid), - można zastosować ketokonazol+steroid w przypadku, gdy terapia abirateronem w połączeniu z prednizonem, kabazytakselem lub enzalutamidem jest niedostępna, <p>-można zastosować ponowne leczenie docetakselem u chorych, u których terapia przynosiła efekty, ale przerwali leczenie z powodu wystąpienia odwracalnych działań niepożądanych.</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku pacjentów z objawowymi przerzutami do kości, bez przerzutów do narządów wewnętrznych zaleca się podanie alfaradynu (chlorek radu-223) <p><u>U pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, po wcześniejszej terapii docetakselem, w złym stanie sprawności (rekomendacje na podstawie opinii eksperckiej):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zalecana jest opieka paliatywna. Alternatywą dla wybranych chorych jest stosowanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, enzalutamidu, ketokonazolu + steroidu lub terapia radionuklidami - nie zaleca się stosowania systemowej chemioterapii lub immunoterapii

PTOK 2013	<p>Chemioterapia paliatywna stosowana jest na wyłącznie u chorych z przerzutowym RGK opornym na kastrację. „Przyjętą zasadą jest kontynuowanie – w trakcie CTH lub HTH z zastosowaniem nowych leków – wcześniej rozpoczętej ablacyjnej HTH analogiem LHRH. Dostępne są 3 leki cytotoksyczne o udowodnionej skuteczności: mitoksantron, docetaksel i kabazytaksel. Cele paliatywnej CTH obejmują wydłużenie czasu przeżycia (docetaksel, kabazytaksel) i zmniejszenie dolegliwości bólowych (mitoksantron, docetaksel).”</p> <p>W drugiej linii leczenia u chorych wcześniej otrzymujących docetaksel można rozważyć stosowanie innego taksoidu, kabazytakselu, w dawce 25 mg/m² i.v. co 3 tygodnie, skojarzonego z prednizonem, co wydłuża czas przeżycia ogólnego w porównaniu z terapią mitoksantronem i prednizonem (mediana: 15 wobec 12 miesięcy). Lek nie jest jednak skuteczny u chorych, którzy wcześniej otrzymali mniej niż 225 mg/m² docetakselu (tzn. mniej niż 3 cykle). Objawy niepożądane występują częściej u chorych leczonych kabazytaksel – około 5% z nich umiera z powodu powikłań. Nie są dostępne dane dotyczące jakości życia chorych leczonych kabazytaksel.</p> <p>Rekomendacje PTOK wskazują, iż korzyść w leczeniu chorych z opornym na kastrację przerzutowym RGK może przynieść zastosowanie nowych leków hormonalnych, do których należą abirateron, będący inhibitorem CYP17 (enzym biorący udział w syntezie androgenów), i enzalutamid (antyandrogen nowej generacji, który poza blokowaniem samego receptora androgenowego hamuje także jego przemieszczanie się do jądra komórkowego i interakcję z DNA).</p>
ESMO 2013	<p>Wg rekomendacji ESMO w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację RGK powinno się kontynuować terapię supresji androgenów, a także rozważyć dodatkową terapię hormonalną. Chemioterapia może być preferowaną opcją u osób z niezadowalającą wstępną odpowiedzią na terapię hormonalną lub u chorych z ostrymi objawami (symptomami) choroby</p> <p>U pacjentów z progresją choroby po terapii docetaksel, należy rozważyć leczenie abirateronem lub enzalutamidem – jeśli nie były wcześniej stosowane.</p>

Przegląd interwencji wg opinii ekspertów klinicznych

Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg opinii ekspertów klinicznych i organizacji pacjenckich

Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Marek Sosnowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu			
<ul style="list-style-type: none"> oetan abirateronu chemioterapia (mitoksantron lub kabazytaksel) leczenie kortykosteroidami leczenie objawowe 	<ul style="list-style-type: none"> oetan abirateronu 	<ul style="list-style-type: none"> oetan abirateronu hormonoterapia/kastracja farmakologiczna, kastracja chirurgiczna „brak aktywnego leczenia stosuje się u wybranych chorych, u których brak jest objawów klinicznych lub istnieją przeciwwskazania do chemioterapii” 	<ul style="list-style-type: none"> „Jest kilka technologii medycznych stosowanych w terapii wa ki z rakiem prostaty” „Jest wiele terapii hormonalnych – ADT obniżających poziom androgenów we krwi albo blokujących ich oddziaływanie na komórki rakowe.” lek ZYTIGA (oetan abirateronu)
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię			
<ul style="list-style-type: none"> oetan abirateronu chemioterapia (mitoksantron lub kabazytaksel) 	<ul style="list-style-type: none"> oetan abirateronu 	<ul style="list-style-type: none"> „oetan abirateronu lub jako opcja do wyboru” 	<p>trudno (...) wskazać taką technologię medyczną, która mogłaby być całkowicie zastąpiona. Każda ze stosowanych technologii medycznych na jakimś etapie leczenia raka prostaty</p>
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu			
<ul style="list-style-type: none"> „chemioterapia mitoksantronem w skojarzeniu z prednizonem” 	<ul style="list-style-type: none"> „brak” 	<ul style="list-style-type: none"> bd 	<ul style="list-style-type: none"> „(...) moim zdaniem nie ma takich technologii”

Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu			
<ul style="list-style-type: none"> enzalutamid 	<ul style="list-style-type: none"> octan abirateronu, enzalutamid. „Nie przeprowadzono badań porównujących skuteczność działania tych dwóch leków. Należy przypuszczać, że oba leki są o podobnej skuteczności, natomiast enzalutamid nie wymaga równoczesnego podawania prednizonu, co może wpływać na lepszą tolerancję leczenia tym lekiem (...)” 	<ul style="list-style-type: none"> „obecnie w Polsce (...) stosuje się u wybranych chorych octan abirateronu. Enzalutamid posiada inny mechanizm działania, bowiem jest antyandrogenem” 	<ul style="list-style-type: none"> enzalutamid
Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce			
<ul style="list-style-type: none"> (w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej) enzalutamid lub octan abirateronu oraz chemioterapia mitoksantronem i prednizonem 	<ul style="list-style-type: none"> octan abirateronu, enzalutamid, kabazytaksel 	<ul style="list-style-type: none"> „Brak polskich wytycznych. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Urologicznego 2013 abirateron, alfaradin i enzalutamid określają jako leki równoważne” 	<ul style="list-style-type: none"> enzalutamid

Przegląd interwencji refundowanych w Polsce

Obecnie produkt leczniczy Xtandi jest nie refundowany (zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71).

Interwencją refundowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu jest produkt leczniczy Zytiga zawierający substancję czynną: octan abirateronu, dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD- 10 C61)”. Poniższa tabela przedstawia koszt refundacji leku Zytiga.

Tabela 11. Refundacja produktu leczniczego Zytiga (grupa limitowa 1121.0, Octan abirateronu)

Nazwa, postać, dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	WLF [zł]	PO
Zytiga, tabl., 250 mg	120 tabl.	5909990896363	14 644,8	15 377,04	bezpłatne

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem	<p>„Na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w grudniu ubiegłego roku, ustalono, iż terapiami stosowanymi w leczeniu chorych na mCRPC po niepowodzeniu leczenia docetakselem są: octan abirateronu oraz BSC. Terapie te stanowiły standardy leczenia do końca roku 2013. Octan abirateronu stosowany był u niewielkiego odsetka chorych ponieważ nie funkcjonował wówczas program lekowy leczenia chorych na raka gruczołu krokowego. Z dniem 1 stycznia 2014 roku octan abirateronu finansowany jest w ramach Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C.61). Od bieżącego roku stanowi zatem aktualną praktykę kliniczną w Polsce.” (s. 67 AKL wnioskodawcy)</p> <p>„U chorych, u których nastąpiła wznowa po leczeniu docetakselem, lekami z wyboru w leczeniu drugiej linii jest octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, enzalutamid i kabazytaksel. Kabazytaksel został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 17 marca 2011 r. (...) Jednak żadna z odnalezionych rekomendacji dla tego leku nie była pozytywna. Ponadto, kabazytaksel nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce, nie będzie więc brany pod uwagę jako komparator dla enzalutamidu.” (s.68 AKL wnioskodawcy)</p>	Wybór zasadny. Komentarz pod tabelą.

Komentarz analityków Agencji:

Opisane przez wnioskodawcę negatywne rekomendacje dla kabazytakselu dotyczą rekomendacji refundacyjnych – wg decyzji instytucji dokonujących oceny leku pod kątem opłacalności, koszty ponoszone na leczenie chorych kabazytaksem przewyższają korzyści wynikające z podjęcia nim leczenia. Zastrzegają jednak, że jeżeli chorzy podjęli już terapię kabazytaksem, powinni mieć możliwość jej kontynuowania. Dodatkowo, wg dostępnych rekomendacji klinicznych, kabazytaksel nie jest skuteczny u chorych, którzy wcześniej otrzymali < 225 mg/m² docetakselu (tj. mniej niż 3 cykle), a więc w przypadku tych chorych nie jest on stosowany. Kabazytaksel nie znajduje się obecnie na wykazie leków refundowanych.

Octan abirateronu, jako kolejna opcja terapeutyczna rekomendowana we wnioskowanym wskazaniu, jest interwencją obecnie refundowaną w Polsce, dostępną w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C 61). Wnioskowany lek, jakim jest enzalutamid miałby być dostępny w ramach programu lekowego, którego zgodnie z projektem zapisy są zbieżne z tymi dla octanu abirateronu. Tym samym możliwe byłoby refundowanie obu leków w ramach jednego programu lekowego. W związku z powyższym, wybrany przez wnioskodawcę komparator – octan abirateronu (stosowany w skojarzeniu z prednizonem) w opinii analityków AOTM wydaje się słuszny.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne**Tabela 13. Opublikowane przeglądy systematyczne dot. stosowania enzalutamidu we wnioskowanym wskazaniu**

Badanie	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Tan 2014</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak</p>	<p>Cel: Przegląd literatury i przeprowadzenie porównania pośredniego w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii hormonalnych (enzalutamid vs octan abirateronu) u chorych na mCRPC.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: bd</p>	<p>Włączone badania: 2 badania RCT (faza III); były to badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: AFFIRM i COU-AA-301.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Na podstawie wyników porównania pośredniego nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w OS między enzalutamidem i octanem abirateronu: HR=0,85 (95%CI: 0,68-1,07). Jednakże, enzalutamid może w porównaniu do octanu abirateronu, w większym stopniu wydłużać czas przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie na podstawie PSA: HR=0,40 (95%CI: 0,30; 0,53) jak i radiologicznej: HR=0,61 (95%CI: 0,50-0,74). Ponadto enzalutamid może mieć korzystniejszy profil bezpieczeństwa u chorych na mCRPC leczonych po niepowodzeniu terapii docetaksem - mniejsza częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale wynik nieistotny statystycznie OR=0,56 (95%CI: 0,31; 1,01). Wynik porównania pośredniego może służyć jako hipoteza mająca na celu sporządzenie badania porównującego bezpośrednio obie terapie.</p>

W AKL wnioskodawcy oprócz wyników przeglądu Tan 2014, opisano również wyniki dwunastu innych przeglądów systematycznych (Rozdz. 7.8 i Rozdz. 11.7 AKL wnioskodawcy). Porównanie enzalutamidu z aktywnym komparatorem znalazło się jedynie w przeglądzie Tan 2014, stąd tylko ten przegląd został opisany w niniejszej analizie weryfikacyjnej.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby	niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy niestosujący wcześniej chemioterapii	populacja zgodna z ChPL dla enzalutamidu (Xtandi)
Interwencja	enzalutamid (ENZ) p.o. w postaci kapsułek w dawce 160 mg/dobę	inna niż wymieniona obok, np. inne dawkowanie leku	dawkowanie zgodne z ChPL dla enzalutamidu (Xtandi)
Komparatory	octan abirateronu (ABI) p.o. w postaci tabletek w dawce 1000 mg/dobę (lek należy przyjmować z małą dawką prednizonu lub prednizolonu, czyli 10 mg/dobę) *	niezgodny z wymienionym obok *	zgodnie z ChPL Zytiga
Punkty końcowe	brak ograniczeń w badaniach z grupą kontrolną; profil bezpieczeństwa w przypadku badań jednoramiennych	brak ograniczeń w badaniach z grupą kontrolną; inne niż profil bezpieczeństwa w przypadku badań jednoramiennych	-
Typ badań	badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (dodatkowa ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji), abstrakty konferencyjne stanowiące uzupełnienie opublikowanych badań włączonych do analizy	badania wtórne, opisy przypadków	-
Inne kryteria	publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski	-

* nie dotyczy w przypadku badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego lub w przypadku badań jednoramiennych włączanych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa

3.3.1.2. Strategia wyszukiwania

W analizie przedłożonej przez wnioskodawcę przeszukiwanie bez danych przeprowadzono w trzech etapach. Etapy I i II dotyczyły interwencji ocenianej – enzalutamidu (etap I – opracowania wtórne, etap II – badania pierwotne), etap III dotyczył komparatora – octanu abirateronu (badania pierwotne).

Wnioskodawca w oparciu o jedną strategię wyszukiwania dla enzalutamidu, dokonał analizy abstraktów w dwóch etapach, stosując w analizie odrębne kryteria włączenia i wykluczenia dla I i II etapu przeglądu. „Zastosowano czułą strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (rak gruczołu krokowego) oraz interwencji badanej (enzalutamid, Xtandi). Nie zastosowano ograniczeń do komparatora, punktów końcowych ani metodyki badań, co umożliwiło wykorzystanie tej samej strategii w I, jak i w II etapie przeglądu systematycznego” (s. 75 AKL wnioskodawcy).

„W II etapie przeglądu odnaleziono badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo enzalutamidu z BSC. Zdecydowano więc o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu [etap III – przyp. analityka] w celu odnalezienia badań umożliwiających porównanie pośrednie z wybranym komparatorem – octanem abirateronu” (s. 86 AKL wnioskodawcy).

W ocenie analityków Agencji strategia wyszukiwania przeprowadzona w AKL wnioskodawcy była odpowiednio czuła, zarówno pod względem zastosowanych haseł i sposobu ich połączenia, jak i pod

względem przeszukanych baz danych (Embase, Medline, The Cochrane Library oraz - w przypadku I etapu przeglądu – CRD), przeszukanych serwisów internetowych (strony EMA, FDA, URPLW MiPB, The U.S. National Institutes of Health, Current Controlled Trials Register – wyszukiwanie wg nazwy substancji czynnej i nazwy handlowej), czasowego zakresu wyszukiwania (do 3-9.04.2014 r. w zależności od etapu wyszukiwania). W trakcie wyszukiwania nie stosowano filtrów. W przypadku wyszukiwania dla interwencji ocenianej (I i II etap przeglądu) typ publikacji i język uwzględniano dopiero w trakcie analizy odnalezionych abstraktów, w kryteriach włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego. W przypadku wyszukiwania dla komparatora (III etap przeglądu) typ badań określono w strategii wyszukiwania. Analitycy Agencji nie wykryli błędów obniżających czułość zastosowanej strategii. Strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie.

W wyniku wyszukiwania kontrolnego i aktualizującego, przeprowadzonego przez Agencję w ramach analizy weryfikacyjnej, odnaleziono publikację Fizazi 2014, która ukazała się we wrześniu 2014 czyli po złożeniu wniosku refundacyjnego. Autorzy publikacji przeanalizowali wyniki wybranych punktów drugorzędowych badania AFFIRM (co zostało przedstawione w dalszej części niniejszej AWA).

3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa badania pierwotne z randomizacją: badanie AFFIRM porównujące enzalutamid (ENZ) z placebo (PLC) i badanie COU-AA-301 porównujące octan abirateronu (ABI) z placebo (PLC).

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – enzalutamid

ID badania	Metodyka / interwencje:	Populacja	Punkty końcowe
<p>AFFIRM Scher 2012</p> <p>[ASCO 2012*, De Bono 2013a*, De Bono 2013b*, EMA 2013, FDA 2012, Fizazi 2012b*, Lorient 2013*, Merseburger 2013*, Miller 2013*, Saad 2013*, Scher 2013a*, Scher 2013b*, Sternberg 2014]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Medivation i Astellas Pharma Global Development</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie**, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ENZ 160 mg/dobę p.o. w pojedynczej dawce (4 x 40 mg) ▪ PLC *** <p>W obydwu ramionach leczenie wspomagające (BSC): dopuszczano stosowanie prednizonu lub innych gl kokortykosteroidów. Dawki przyjmowanego wcześniej bisfosfonianu i analogów LHRH powinny być utrzymane na stałym poziomie podczas trwania badania</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzony histologicznie lub cytologicznie gruczolakorak gruczołu krokowego bez neuroendokrynnego zróżnicowania lub cech małych komórek; • trwająca terapia, polegająca na inaktywacji androgenów poprzez ciągłe ograniczenie uwalniania GnRH lub orchitektomię (kastrowanie chirurgiczne lub medyczne); u chorych bez przeprowadzonej orchitektomii w okresie leczenia konieczne jest zapewnienie efektywnego utrzymania stężenia GnRH; • stężenie testosteronu w surowicy krwi <50 ng/dl (<1,7 nmol/l) podczas wizyty przesiewowej; • utrzymanie stałego dawkowania bisfosfonianem w okresie ≥4 tyg. u chorych, przyjmujących te leki; • progresja CRPC (oznaczona za pomocą stężenia PSA lub obrazowania po chemioterapii opartej na docetakselu) [<i>Kryteria definiowania progresji CRPC – AKL Wnioskodawcy s. 393</i>] • ≤2 cykle chemioterapii opartej na ≥1 dawce docetakselu; • stan sprawności 0-2 wg ECOG; • szacowana długość życia ≥6 mies.; • chorzy będący w stanie polykać i zgadzający się z wymaganiami badania; • chorzy skłonni i zdolni do wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> [patrz_AKL Wnioskodawcy s. 394]</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ENZ: 800, PLC: 399</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego (OS) **** <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA; • czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie badania radiograficznego (rPFS); • czas przeżycia wolny od zdarzeń kostnych; • odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA (spadek PSA ≥50%); • odpowiedź na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich; • odpowiedź na leczenie na podstawie oceny jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P; • nasilenie bólu; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane)

* abstrakt konferencyjny

** Po przeprowadzeniu planowej analizy okresowej dla 520 zgonów z założonych 650 wymaganych dla przeprowadzenia analizy końcowej (mediana okresu obserwacji 14,4 m-ca, max. 24,0 m-ca), ze względu na wykazanie statystycznie istotnego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w grupie przyjmującej enzalutamid, badanie AFFIRM zostało „odślepienie” i pacjentom z grupy przyjmującej placebo umożliwiono przyjmowanie enzalutamidu (nastąpiło to w momencie osiągnięcia 576 zgonów, mediana okresu obserwacji wynosiła 15 m-cy). Ponadto pacjenci przyjmujący enzalutamid zostali przesunięci do otwartej fazy badania.

*** Według AKL wnioskodawcy ENZ porównywano względem BSC (s. 397), jednakże z treści publikacji wynika, że było to porównanie względem PLC, a leczenie wspomagające (BSC) można było stosować w obu ramionach badania (patrz dyskusja w Rozdz. 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy).

**** Wg raportu CHMP Xtandi (EMA 2013) wyniki dotyczące OS pochodzące z planowej analizy okresowej dla 520 zgonów zostały uznane za niepewne (ang. „borderline maturity”), gdyż 520 zgonów stanowiło tylko 43% populacji pacjentów biorących udział w badaniu. Podmiot odpowiedzialny został poproszony o przedstawienie wszelkich możliwych informacji odnośnie OS, mimo potencjalnego ograniczenia wiarygodności wyników pochodzących z późniejszego etapu badania, tj. z fazy otwartej. W związku z tym przekazał dwie dodatkowe analizy: dla 645 zgonów, tj. 54% populacji (dane zebrane w momencie aktualizacji dla FDA informacji dotyczących bezpieczeństwa) i dla 734 zgonów, tj. 61,2% populacji (zakończenie zbierania danych). Wg raportu CHMP przeżycie całkowite jest na tyle mocnym punktem końcowym, że fakt, iż w momencie osiągnięcia 645 zgonów badanie było już odślepienie, nie powinien mieć wpływu na wynik OS, tym bardziej, że żaden z pacjentów z grupy ENZ nie przeszedł do grupy PLC. Wyniki dla 734 zgonów mogą być obciążone pewnym błędem, gdyż w czasie, w którym zaraportowano 734 zgony, 22 chorych z grupy PLC rozpoczęło terapię enzalutamidem, jednakże wydaje się on być minimalny.

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – octan abirateronu

ID badania	Metodyka / interwencje:	Populacja	Punkty końcowe
<p>COU-AA-301 De Bono 2011, Fizazi 2012a</p> <p>[EMA 2012, Goodman 2013, Harland 2013, Logothetis 2012, Montgomery 2013*, Mulders 2013)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Cougar Biotechnology</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie**, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ABI 1000 mg/dobę p.o. w pojedynczej dawce (4 x 250 mg) ▪ PLC *** <p>Leczenie wspomagające: wraz z ABI lub PLC chorzy przyjmowali 5 mg PRE p.o. 2 razy na dobę.</p> <p>Ponadto, dopuszczalne było stosowanie: analogów LHRH w celu utrzymania kastracyjnego stężenia androgenów <50 ng/dl (stosowane przez wszystkich chorych), suplementacji multiwitaminowej, selenem lub soją; dodatkowe dawki gl kokortykosteroidów, bisfosfonian mogły być przyjmowane tylko w przypadku, gdy chory stosował je wcześniej, dopuszczano także transfuzję hematopoetycznych czynników wzrostu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy skłonni i zdolni do wyrażenia pisemnej zgody; • podpisanie: zgody o ochronie danych (Europa), zgody na wykorzystanie i ujawnianie informacji o badaniu i zdrowiu chorego (Stany Zjednoczone); • mężczyźni ≥ 18 lat; • chorzy z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie gruczolakorakiem gruczołu krokowego; • brak neuroendokrynnego zróżnicowania lub cech małych komórek; • 1 lub 2 cykle chemioterapii cytotoksycznej: co najmniej 1 z nich oparty na docetakselu (docetaksel podany >1 w schemacie chemioterapii uznano za 1 dawkę); • udokumentowana progresja CRPC oceniona przez badacza na jeden z następujących sposobów: wzrost stężenia PSA wg kryteriów PSAWG (...) [<i>Kryteria opisane w AKL Wnioskodawcy s. 398-399</i>]; • kontynuowanie terapii kastracyjnej w celu utrzymania stężenia androgenów wraz z testosteronem w surowicy <50 ng/dl (<2,0 nM); • wyn k skali sprawności ECOG ≤ 2; • stężenie hemoglobiny $\geq 9,0$ g/dl (niezależnie od transfuzji); • liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$; • stężenie albuminy w surowicy $\geq 3,0$ g/dl; • stężenie kreatyniny <1,5 x ULN (ang. upper limit of normal, górna granica normy) lub obliczony klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min; • stężenie potasu $\geq 3,5$ mmol/l; • konieczność rozwiązania wszystkich klinicznie istotnych pooperacyjnych następstw przed 1. dniem 1. cyklu; • chorzy będący w stanie połączyć całą tabletkę. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> [patrz_AKL Wnioskodawcy s. 399]</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ENZ: 797, PLC: 398</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego (OS); <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P; • progresja choroby; • czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA; • czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie badania radiograficznego (rPFS), w tym analiza w podgrupach; • czas przeżycia wolny od zdarzeń kostnych; • odpowiedź na leczenie; • odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA; • odpowiedź na leczenie na podstawie tkanek miękkich (obiektywna odpowiedź na leczenie); • nasilenie bólu; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane).

* abstrakt konferencyjny

** Po przeprowadzeniu analizy okresowej dla 552 zgonów z założonych 797 wymaganych dla przeprowadzenia analizy końcowej (mediana okresu obserwacji 12,8 m-ca), ze względu na wykazanie statystycznie istotnego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w grupie przyjmującej octan abirateronu, badanie COU-AA-301 zostało „odślepienie” i pacjentom z grupy przyjmującej placebo umożliwiono przyjmowanie octanu abirateronu (nastąpiło to w momencie osiągnięcia 775 zgonów, mediana okresu obserwacji wynosiła 20,2 m-ca).

*** Według AKL wnioskodawcy ABI porównywano względem BSC (s. 397), jednakże z treści publikacji wynika, że było to porównanie względem PLC, a leczenie wspomagające (BSC) można było stosować w obu ramionach badania (patrz dyskusja w Rozdz. 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy).

Tabela 17. Opis wybranych punktów końcowych w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie AFFIRM	Badanie COU-AA-301
Czas przeżycia całkowitego (OS)	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny.	
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-P	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia – patrz opis kwestionariusza Tabela 18.	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA	Czas od randomizacji do wystąpienia progresji ocenianej za pomocą stężenia PSA. Progresja choroby była definiowana przez 25% wzrost stężenia PSA ponad:	
	najniższą odnotowaną wartość - u chorych z obniżonym stężeniem PSA w 13. tygodniu badania lub wartość początkową - u chorych, u których nie odnotowano spadku PSA, pod warunkiem, że wzrost wynosił co najmniej 2 ng/ml i został potwierdzony po co najmniej 3 tygodniach (wyjątek: odnotowanie progresji PSA podczas ostatniej oceny)	najniższą odnotowaną wartość – u chorych ze spadkiem stęż. PSA, którzy nie osiągnęli kryteriów odpowiedzi na leczenie lub wartość początkową - u chorych, u których nie nastąpił spadek stężenia PSA, pod warunkiem że wzrost wynosił co najmniej 5 ng/ml (wzrost przez dwie kolejne wizyty w odstępach co najmniej 2-tygodniowych) i został potwierdzony przez kolejny pomiar po co najmniej 4 tygodniach. Progresja PSA była możliwa do określenia tylko u chorych, u których zastosowano co najmniej 3 cykle terapii. Nie uznawano za progresję choroby wzrostu stężenia PSA bez towarzyszącej progresji radiologicznej przez pierwsze 3 cykle.
Czas przeżycia wolny od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS)	Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby, ocenionej na podstawie radiografii lub zgonu. Progresja choroby była określana przy pomocy kryteriów RECIST (narzędzia, służącego do oceny zmienionych chorobowo tkanek miękkich)	
	RECIST 1.1. lub poprzez wystąpienie co najmniej dwóch zmian wykrytych podczas badania kości. Stwierdzenie progresji choroby podczas pierwszej zaplanowanej oceny w 13. tygodniu badania, wymagało potwierdzenia w obrazie RTG po co najmniej 6 tygodniach.	zmodyfikowane RECIST (modyfikacja: uwzględnienie węzłów chłonnych ≥ 2 cm jako zmian głównych) lub poprzez obrazowanie kości (wystąpienie co najmniej dwóch zmian, potwierdzonych co najmniej 6 tygodni później wraz z wykryciem co najmniej jednej dodatkowej zmiany). Nie uwzględniano wyników dla chorych, u których nie zaobserwowano zmian lub chorych żyjących, których nie poddano ocenie na początku lub podczas badania.

Tabela 18. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach

Skala / kwestionariusz	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
FACT-P – funkcjonalna ocena terapii nowotworów gruczołu krokowego, kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate).	Kwestionariusz FACT-P jest wielowymiarowym narzędziem przeznaczonym do samooceny jakości życia chorych na raka gruczołu krokowego. Składa się z 27 punktów, podzielonych na 4 grupy, oceniających: funkcjonowanie chorego w obszarze fizycznym, emocjonalnym, społeczno-rodzinnym i w życiu codziennym, uzupełnionych o ocenę dolegliwości związanych z chorobą (w sumie 39 punktów). Każdy element kwestionariusza jest oceniany w skali 0-4 (0 = w ogóle, 4 = bardzo). Punkty są sumowane w obrębie poszczególnych grup oraz dla całego kwestionariusza łącznie. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.	W badaniu AFFIRM pacjenci wypełniali kwestionariusz w momencie rozpoczęcia badania, po 13, 17, 21 i 25 tygodniach, a następnie co 12 tygodni aż do przerwania leczenia. W badaniu COU-AA-301 pacjenci wypełniali kwestionariusz w momencie rozpoczęcia badania, w pierwszym dniu pierwszego, czwartego, siódmego i dziesiątego 4-tygodniowego cyklu leczenia, a następnie co 6 cykli aż do zakończenia leczenia.
BPI-SF – kwestionariusz nasilenia bólu, skrócona wersja (ang. Brief Pain Inventory-Short Form)	Kwestionariusz składa się z 4-elementowych skal oceniających „najgorszy”, „najmniejszy”, „średni” i „obecny” ból, gdzie każdy element jest oceniany w skali od 0 do 10 (0 = brak bólu, 10 = najgorszy ból, jaki można sobie wyobrazić), oraz z 7-elementowej skali wpływu bólu na codzienne funkcjonowanie, oceniającej ogólną aktywność, chodzenie, pracę, nastrój, zadowolenie z życia, relacje z innymi osobami, sen (0 = brak wpływu, 10 = całkowity wpływ).	W badaniu AFFIRM do uwzględnienia danych z kwestionariusza w wynikach badania wymagano skompletowania oceny wszystkich elementów skali 4-elementowej i skompletowania oceny 4 z 7 elementów skali 7-elementowej. Pacjenci wypełniali kwestionariusz w momencie rozpoczęcia badania i po 13 tygodniach.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badania pierwotne włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy (AFFIRM oraz COU-AA-301) były badaniami RCT wysokiej jakości – w AKL wnioskodawcy zostały ocenione 5 punktów w skali Jadad, jest to zgodne z oceną analityków Agencji. W obu badaniach testowano hipotezę superiority, co jest podejściem prawidłowym, biorąc pod uwagę, że w obu badaniach interwencję ocenianą porównywano z placebo. Wyniki dotyczące efektywności klinicznej analizowane były dla populacji ITT, tj. wszystkich zrandomizowanych pacjentów, z tym że analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została dla zmodyfikowanej populacji ITT, tj. pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ograniczenia wg wnioskodawcy (Rozdz. 8, s. 275-276, 278 AKL wnioskodawcy):

1. „Nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do analizy, więc odniesienie wyników z niniejszej analizy do praktyki klinicznej jest utrudnione”.
2. „Homogeniczność badań zakwalifikowanych do porównania pośredniego oceniono jako średnią; założono konserwatywnie, iż wspólna referencja (BSC) jest wystarczająco spójna do przeprowadzenia porównania pośredniego ENZ vs ABI, pomimo, iż w badaniach przedstawione są informacje, że chorzy mogli stosować dane leczenie (np. prednizon w badaniu AFFIRM lub bisfosfonian w badaniu COU-AA-301), co nie jest jednoznaczne z tym, że wszyscy chorzy dane leczenie przyjmowali”.

Komentarz analityków Agencji:

W analizach wnioskodawcy „dla uproszczenia zapisu przyjęto” (s. 96 AKL wnioskodawcy), że w badaniach AFFIRM i COU-AA-301 interwencję badaną porównywano względem BSC. Należy jednak zwrócić uwagę, że w obu badaniach przeprowadzono porównanie względem placebo, a stosowanie BSC dopuszczalne było w obu ramionach (patrz rozdział 3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy). Z tego prednizon w badaniu COU-AA-301 był stosowany u wszystkich pacjentów (zgodnie z ChPL octanu abirateronu), natomiast w badaniu AFFIRM mógł być przyjmowany opcjonalnie. W rezultacie główną znaną różnicą w grupie referencyjnej (PLC) dla porównania pośredniego ENZ vs ABI jest odsetek pacjentów przyjmujących prednizon. W badaniu COU-AA-301 wszyscy pacjenci otrzymujący placebo otrzymywali również prednizon, w badaniu AFFIRM prednizon przyjmowało 45,6% pacjentów z grupy PLC.

Rozbieżności w BSC w badaniach AFFIRM i COU-AA-301 zmniejszają homogeniczność badań, co należy mieć na uwadze przy interpretacji wyników porównania pośredniego.

3. „W przypadku części punktów końcowych odnotowano nieznaczące różnice w definicjach, co może wpływać na jakość porównań pośrednich ENZ względem ABI”.

Komentarz analityków Agencji: Należy zwrócić uwagę, że oprócz różnic w części definicji (patrz Tabela 17), występują również różnice w okresie obserwacji, na co wnioskodawca zwraca uwagę przy interpretacji wyników.

4. „Analizę bezpieczeństwa ENZ względem BSC w głównej części dokumentu przedstawiono jedynie jakościowo ze względu na rozbieżności w okresach obserwacji; dodatkowo przedstawiono także analizę ilościową, którą zamieszczono w załączniku analizy, w tym przypadku odstąpiono od obliczania parametrów NNT i NNH, a parametry OR i RD dla tych porównań należy traktować z ostrożnością”
5. „W analizie skuteczności odstąpiono od obliczania parametrów NNT i NNH podczas analizy punktów końcowych, w których zidentyfikowano rozbieżności w okresie raportowania punktu końcowego (porównanie pośrednie ENZ vs ABI jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P), a parametry OR i RD dla tych porównań należy traktować z ostrożnością”
6. „Analiza wieloczynnikowa OS przedstawiona w porównaniu pośrednim ENZ względem ABI może być obciążona błędem ze względu na możliwe różnice w doborze czynników w obydwu badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; nie ma pewności co do spójności w czynnikach prognostycznych uwzględnianych w każdym z badań (...)”

Komentarz analityków Agencji: Ze względu na powyższe, w niniejszej AWA nie przedstawiano wyników analizy wieloczynnikowej OS. Wyniki te znajdują się w AKL wnioskodawcy s. 155-160

7. „Wyniki porównania pośredniego wskazują na wyższą skuteczność ENZ względem ABI w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (różnica istotna statystycznie), zarówno w ocenie na podstawie

PSA, jak i radiograficznej. Warto jednak nadmienić, że PFS na podstawie oceny PSA w grupach przyjmujących BSC różni się znacznie między badaniami AFFIRM i COU-AA-301, co może wynikać z rozbieżności w przyjmowanych terapiach w grupach BSC, z kolei PFS w grupach badanych jest zbliżony.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

1. W argumentacji przedstawionej w AKL wnioskodawcy główną rolę zdają się odgrywać czynniki, które mogły zaburzyć otrzymane wyniki, nie zaś same wyniki. W niektórych przypadkach wiąże się to z pewną niekonsekwencją wnioskowania. Przykładowo: w streszczeniu AKL wnioskodawcy początkowo pojawia się opinia, że wyniki porównania pośredniego ENZ vs ABI wykazujące, na przewagę ENZ pod względem poprawy jakości życia „należy traktować z ostrożnością ze względu na rozbieżności w okresach obserwacji”, zaraz potem jednak autorzy analizy wysnuwają wniosek, że „na podstawie oceny jakościowej (populacja badania AFFIRM była bardziej obciążona) można wnioskować, iż ENZ może skuteczniej poprawiać jakość życia niż ABI, a w opinii analityków różnice są klinicznie istotne” (s. 16 AKL wnioskodawcy).

W analizie bezpieczeństwa przy przedstawianiu wyników porównania ENZ vs PLC z badania AFFIRM, wnioskodawca kładzie nacisk na rozbieżności w okresie raportowania, co ma być argumentem przemawiający na korzyść ENZ względem PLC. Również przy interpretacji wyników porównania pośredniego ENZ vs ABI, w analizie wnioskodawcy podkreśla się, że w grupie ENZ czas obserwacji był trochę dłuższy, a stan zdrowia pacjentów gorszy, co zwiększało szansę na wystąpienie zdarzeń niepożądanych (s. 17 AKL wnioskodawcy). Sugeruje się, że ENZ jest bezpieczniejszy niż wynika z porównania pośredniego.

Rozbieżności w okresie raportowania i w charakterystyce pacjentów warte są odnotowania i każą traktować otrzymane wyniki z dużą ostrożnością. Wydaje się jednak, że wysnuwanie wniosków, co do skuteczności i bezpieczeństwa ENZ na podstawie tych różnic, zamiast w oparciu o otrzymane wyniki, nie jest właściwym podejściem analitycznym.

2. Należy zwrócić uwagę, że ocena skuteczności i bezpieczeństwa ENZ została przeprowadzona w AKL wnioskodawcy w oparciu o wyniki zamieszczone w kilku publikacjach dotyczących badania AFFIRM i zakładała, że „z każdego z odnalezionych dokumentów uwzględniano jedynie najdłuższy okres obserwacji, chyba że krótszy okres umożliwiał przeprowadzenie porównania pośredniego, wówczas uwzględniano także krótszy” (s. 125, 215, 245 AKL wnioskodawcy).
3. W analizie wnioskodawcy w przypadku punktu końcowego jakości życia, przedstawiono wyniki z dowodu o mniejszej wiarygodności, tj. z abstraktu konferencyjnego Miller 2013. Takie postępowanie prawdopodobnie wynika z tego, że „ze względu na fakt, iż enzalutamid jest innowacyjną technologią medyczną spodziewano się nowych, aktualniejszych danych zawartych np. w posterach konferencyjnych” (s. 15 streszczenie AKL wnioskodawcy). A także ze względu na to, że w abstrakcie Miller 2013 przedstawiono więcej wyników dotyczących jakości życia niż w pełnotekstowej publikacji Scher 2012. Wyniki dotyczące jakości życia pochodzące z abstraktu Miller były zbliżone z wynikami przedstawionymi w odnalezionej przez analityków publikacji pełnotekstowej Fizazi 2014, jednakże opieranie się na wynikach pochodzących z abstraktu budzi zastrzeżenia, tym bardziej, że nie zaznaczono tego wyraźnie.
4. Analiza wnioskodawcy jest mało przejrzysta ze względu na liczne powtórzenia. Przykładowo:

W przedstawionej w załączniku w Rozdz. 11.1 AKL wnioskodawcy „ilościowej ocenie bezpieczeństwa enzalutamidu względem BSC” wyniki przedstawione dla ENZ są powieleniem wyników przedstawionych w Rozdz. 7.14 „Ocena bezpieczeństwa enzalutamidu względem octanu abirateronu – porównanie pośrednie”. Dodano tam jedynie kolumnę „IS”, w której słownie zaznaczono istotność statystyczną wyników (co można było wywnioskować w rozdz. 7.14 z wartości OR i RD). Odsetki pacjentów z danymi zdarzeniami niepożądanymi oprócz Rozdz. 11.1 i 7.14 podane są też w Rozdz. 7.13 Ocena enzalutamidu względem BSC.

5. W analizach wnioskodawcy znaleziono kilka błędów, m.in. błąd w charakterystyce badania COU-AA-301: W AKL wnioskodawcy w tabelach z charakterystyką badań na s. 98 i 401 błędnie podano, iż „chorzy otrzymywali PLC p.o. w formie tabletek (4 razy na dobę)”. Tymczasem wg publikacji źródłowej PLC było przyjmowane tak jak ABI, tj. raz na dobę 4 tabletki, co zresztą jest prawidłowo podane na s. 95 AKL wnioskodawcy w treści Rozdz. 7.9 opisującego włączone badania, czy też na s. 117 AKL wnioskodawcy w tabeli podsumowującej homogeniczność badań.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki porównania pośredniego enzalutamid (ENZ) vs octan abirateronu (ABI) nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. czasu przeżycia całkowitego. Istotne statystycznie różnice na korzyść ENZ wykazano dla punktów końcowych: poprawa jakości życia wg FACT-P, czas przeżycia wolny od progresji choroby (zarówno oceniany za pomocą stężenia PSA jak i za pomocą badania radiograficznego) oraz odpowiedź na leczenie (zarówno określana przy pomocy spadku PSA $\geq 50\%$ jak i na podstawie oceny tkanek miękkich). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w czasie przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych ani w częstości zdarzeń kostnych (Tabela 19).

W badaniu AFFIRM wykazano przewagę enzalutamidu względem placebo dla następujących punktów końcowych: czas przeżycia całkowitego, zgony z powodu progresji choroby, jakość życia wg FACT-P, czas przeżycia wolny od progresji choroby, odpowiedź na leczenie, czas przeżycia wolny od zdarzeń kostnych. Natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przypadku odsetka pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia kostne (Tabela 19).

Tabela 19. Wyniki porównania pośredniego ENZ vs ABI wg AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie AFFIRM (Scher 2012, FDA 2012, EMA 2013)				Badanie COU-AA-301 (de Bono 2011, Fizazi 2012a, Harland 3013, Logothetis 2012)				Porównanie pośrednie (ENZ vs ABI)		
	Okres obserwacji	ENZ	PLC	HR/OR/RD (95%CI)	Okres obserwacji	ABI	PLC	HR/OR/RD (95%CI)	HR/OR/RD (95%CI)	IS	
Przeżycie całkowite OS – mediana [m-ce]	dane dla 645 zgonów*	bd	bd	HR 0,672 (0,573; 0,788)	dane dla 775 zgonów** - mediana 20,2 m-ca	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)	HR 0,74 (0,64; 0,86)	HR 0,91 (0,73; 1,13)	NIE	
	dane dla 734 zgonów*	bd	bd	HR 0,696 (0,599; 0,809)					HR 0,94 (0,76; 1,16)	NIE	
Poprawa jakości życia wg FACT-P [% pacjentów]	mediana 14,4 m-ca	42,1	14,4	OR 4,33 (2,97; 6,31)	mediana 20,2 m-ca	48,1	31,9	OR 1,98 (1,46; 2,69)	OR 2,19 (1,35; 3,55)	TAK	
				RD 0,28 (0,22; 0,33)				RD 0,16 (0,09; 0,23)	RD 0,12 (0,03; 0,21)	TAK	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby – mediana [m-ce]	wg stężenia PSA	bd	8,3 (5,8; 8,3)	3,0 (2,9; 3,7)	bd	8,5 (8,3; 11,1)	6,6 (5,6; 8,3)	HR 0,63 (0,52; 0,78)	HR 0,39 (0,30; 0,52)	TAK	
	wg badania radiograficznego			8,3 (8,2; 9,4)				2,9 (2,8; 3,4)	HR 0,404 (0,350; 0,466)	HR 0,66 (0,58; 0,76)	HR 0,61 (0,50; 0,75)
Odpowiedź na leczenie [% pacjentów]	Spadek PSA ≥50%***	mediana 14,4 m-ca	54,0	1,5	mediana 12,8 m-ca	29,1	5,5	OR 7,02 (4,45; 11,8)	OR 10,88 (3,99; 29,73)	TAK	
				RD 0,53 (0,49; 0,56)				RD 0,24 (0,20; 0,27)	RD 0,29 (0,24; 0,34)	TAK	
	na podst. oceny tk. miękkich		28,9	3,8		OR 10,17 (4,87; 21,23)	14,0	2,8	OR 5,75 (3,06; 10,82)	OR 1,97 (0,77; 5,06)	NIE
						RD 0,25 (0,20; 0,30)			RD 0,11 (0,08; 0,14)	RD 0,14 (0,08; 0,20)	TAK
Czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych – mediana [m-ce]	bd	16,7 (14,6; 19,1)	13,3 (9,9; n/o)	HR 0,688 (0,566; 0,835)	bd	25,0 (25,0; n/o)	20,3 (16,9; n/o)	HR 0,615 (0,478; 0,791)	HR 1,12 (0,82; 1,54)	NIE	
Częstość zdarzeń kostnych [% pacjentów]	mediana 14,4 m-ca	36,0	40,1	OR 0,84 (0,66; 1,08)	mediana 20,2 m-ca	22,6	24,6	OR 0,89 (0,67; 1,18)	OR 0,94 (0,65; 1,37)	NIE	
				RD -0,04 (-0,10; 0,02)				RD -0,02 (-0,07; 0,03)	RD -0,02 (-0,10; 0,06)	NIE	

* Wg raportu CHMP Xtandi (EMA 2013) wyn ki dla 645 zgonów zebrano, kiedy badanie AFFIRM było już udłone. W opinii EMA przeżycie całkowite jest na tyle mocnym punktem końcowym, że nie powinno to mieć wpływu na wynik, tym bardziej, że żaden z pacjentów z grupy ENZ nie przeszedł do grupy PLC. Wyniki dla 734 zgonów mogą być obarczone pewnym błędem, gdyż w czasie, w którym zaraportowano 734 zgony, 22 chorych z grupy PLC rozpoczęło terapię enzalutamidem, jednakże wydaje się on być minimalny.

** Wg publikacji Fizazi 2012a wyniki dla 775 zgonów pochodzą z analizy końcowej badania COU-AA-301, wykonanej zanim nastąpiło przejście pacjentów przyjmujących PLC do grupy przyjmującej ABI.

*** Względem wartości początkowych.

3.3.3. Dodatkowe wyniki dotyczące skuteczności

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności, badanie AFFIRM (ENZ vs PLC), publikacja Fizazi 2014

Punkt końcowy		ENZ	PLC	MD (95%CI)	HR (95%CI)	IS
Czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych – mediana [m-ce]		16,7 m-ca (14,6; 19,1)	13,3 m-ca (9,9; n/o)	MD: 3,4 m-ca	0,688 (0,566; 0,835)	TAK p<0,001
Wystąpienie zdarzeń kostnych [% pacjentów]		36%	40%	-	-	-
1-roczyzny czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych – mediana [m-ce]		62,0% (58,0; 65,7)	52,9% (46,8; 58,7)	-	-	-
Ocena bólu wg BPI-SF w 13-tym tyg. leczenia*	nasilenie – średnia zmiana punktacji względem wartości początkowej	-0,15 (-0,28; -0,02)	0,50 (0,39; 0,70)	-0,65 (-0,89; -0,41)	-	p<0,0001
	wpływ na codzienne funkcjonowanie – średnia zmiana punktacji względem wartości początkowej	-0,01 (-0,18; 0,16)	0,74 (0,47; 1,00)	-0,74 (-1,06; -0,43)	-	p<0,0001
	progresja bólu [% pacjentów]	28%	39%	-11,2% (-18,1; -4,3)	-	p=0,0018
Ocena bólu wg FACT-P w dowolnym momencie follow-up**	progresja bólu [% pacjentów]	18%	14%	-	-	-
	czas przeżycia wolnego od progresji bólu – mediana [m-ce]	n/o (n/o; n/o)	13,8 m-ca (13,8; n/o)	-	0,56 (0,41; 0,78)	p=0,004
Jakość życia wg FACT-P	Poprawa [% pacjentów]	42,2%	14,5%	-	-	P<0,0001
	czas do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia – mediana [m-ce]	9,0 m-ca (8,3; 11,1)	3,7 m-ca (3,0; 4,2)	-	0,45 (0,37; 0,55)	P<0,0001

n/o – nie osiągnięto

* Ocena bólu wg skali BPI-SF w 13-tym tygodniu leczenia została dokonana przez następujące odsetki pacjentów: nasilenie i wpływ bólu na codzienne funkcjonowanie: 591 (74%) pacjentów z grupy ENZ i 239 (60%) pacjentów z grupy placebo; progresja bólu: 665 (78%) pacjentów z grupy ENZ i 259 (65%) pacjentów z grupy placebo; złagodzenie bólu: 49 (6%) pacjentów z grupy ENZ i 15 (4%) pacjentów z grupy placebo.

** Ocena progresji bólu wg FACT-P w dowolnym momencie follow-up została dokonana przez 674 (84%) pacjentów z grupy ENZ i 264 (66%) pacjentów z grupy PLC.

Wyniki badania AFFIRM przedstawione w publikacji Fizazi 2014, która ukazała się po złożeniu wniosku refundacyjnego, stanowią uzupełnienie wyników uwzględnionych w AKL wnioskodawcy, pochodzących głównie z publikacji Scher 2012, i nie zmieniają wnioskowania co do skuteczności enzalutamidu w porównaniu do placebo. W publikacji przedstawiono wyniki potwierdzające, że enzalutamid wykazał przewagę względem placebo w odniesieniu do: czasu przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych, oceny bólu wg BPI SF w 13 tym tyg. leczenia, oceny bólu wg FACT-P w dowolnym momencie follow-up, oceny jakości życia wg FACT-P (Tabela 20).

3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane ogółem i ciężkie zdarzenia niepożądane – wyniki porównania pośredniego ENZ vs ABI

Punkt końcowy		Badanie AFFIRM (Scher 2012)				Badanie COU-AA-301 (EMA 2012)				Porównanie pośrednie ENZ vs ABI		
		% pacjentów		OR (95%CI)	RD (95%CI)	% pacjentów		OR (95%CI)	RD (95%CI)	OR (95%CI)	RD (95%CI)	IS
		ENZ	PLC			ABI	PLC					
Zdarzenia niepożądane	ogółem	98,1	97,7	1,21 (0,52; 2,78)	0,004 (-0,01; 0,02)	99,1	99,0	1,15 (0,33; 3,95)	0,001 (-0,01; 0,01)	1,05 (0,24; 4,70)	0,003 (-0,02; 0,02)	NIE
	≥ 3 stopnia	45,3	53,1	0,73 (0,57; 0,93)	-0,08 (-0,14; -0,02)	60,4	60,9	0,98 (0,77; 1,26)	-0,005 (-0,06; 0,05)	0,74 (0,53; 1,05)	-0,08 (-0,16; 0,01)	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane	ogółem	33,5	38,6	0,80 (0,62; 1,03)	-0,05 (-0,11; 0,01)	42,4	43,7	0,95 (0,74; 1,21)	-0,01 (-0,07; 0,05)	0,84 (0,59; 1,20)	-0,04 (-0,12; 0,04)	NIE
	≥ 3 stopnia	28,4	33,6	0,78 (0,61; 1,01)	-0,05 (-0,11; 0,004)	36,4	37,6	0,95 (0,74; 1,22)	-0,01 (-0,07; 0,05)	0,82 (0,58; 1,17)	-0,04 (-0,12; 0,04)	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu		2,9	3,5	0,81 (0,41; 1,60)	-0,01 (-0,03; 0,02)	13,3	15,5	0,84 (0,59; 1,18)	-0,02 (-0,06; 0,02)	0,96 (0,45; 2,07)	0,01 (-0,04; 0,06)	NIE
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem		5,3	5,8	0,91 (0,54; 1,53)	-0,01 (-0,03; 0,02)	9,2	5,6	1,72 (1,05; 2,81)	0,04 (0,01; 0,07)	0,53 (0,26; 1,08)	-0,05 (-0,09; -0,01)	TAK NNT: 20 (12;100)
Ciężkie zakażenia dróg moczowych		0,9	1,3	0,70 (0,22; 2,21)	-0,004 (-0,02; 0,01)	2,0	1,0	2,01 (0,67; 6,06)	0,01 (-0,004; 0,02)	0,35 (0,07; 1,72)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Ciężkie zapalenie płuc		1,6	1,5	1,08 (0,41; 2,87)	0,001 (-0,01; 0,02)	2,4	1,0	2,40 (0,81; 7,10)	0,01 (-0,001; 0,03)	0,45 (0,10; 1,93)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem		3,1	3,8	0,83 (0,43; 1,58)	-0,01 (-0,03; 0,02)	3,9	4,3	0,90 (0,49; 1,66)	-0,004 (-0,03; 0,02)	0,92 (0,38; 2,25)	-0,01 (-0,04; 0,03)	NIE
Ciężka niedokrwistość		2,6	3,0	0,87 (0,42; 1,79)	-0,004 (-0,02; 0,02)	3,0	3,6	0,85 (0,43; 1,66)	-0,01 (-0,03; 0,02)	1,02 (0,38; 2,76)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE
Ciężkie zaburzenia układu nerwowego ogółem		11,1	8,3	1,39 (0,91; 2,11)	0,03 (-0,01; 0,06)	7,0	8,6	0,79 (0,51; 1,24)	-0,02 (-0,05; 0,02)	1,76 (0,95; 3,24)	0,05 (0,001; 0,10)	TAK NNH: 20 (10;1000)
Ciężka kompresja rdzenia kręgowego		6,0	3,8	1,63 (0,90; 2,96)	0,02 (-0,003; 0,05)	2,8	4,3	0,63 (0,33; 1,21)	-0,02 (-0,04; 0,01)	2,59 (1,07; 6,24)	0,04 (0,004; 0,08)	TAK NNH: 25 (12;250)
Ciężkie zaburzenia układu oddechowego		2,1	2,5	0,84 (0,38; 1,86)	-0,004 (-0,02; 0,01)	3,3	4,6	0,71 (0,38; 1,31)	-0,01 (-0,04; 0,01)	1,18 (0,43; 3,24)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
Ciężka zatorowość płucna		0,4	1,0	0,37 (0,08; 1,67)	-0,01 (-0,02; 0,004)	0,8	2,5	0,29 (0,11; 0,81)	-0,02 (-0,03; -0,001)	1,28 (0,21; 7,86)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE

Punkt końcowy	Badanie AFFIRM (Scher 2012)				Badanie COU-AA-301 (EMA 2012)				Porównanie pośrednie ENZ vs ABI		
	% pacjentów		OR (95%CI)	RD (95%CI)	% pacjentów		OR (95%CI)	RD (95%CI)	OR (95%CI)	RD (95%CI)	IS
	ENZ	PLC			ABI	PLC					
Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit ogółem	3,9	5,5	0,69 (0,39; 1,21)	-0,02 (-0,04; 0,01)	6,2	6,6	0,93 (0,57; 1,53)	-0,004 (-0,03; 0,03)	0,74 (0,35; 1,57)	-0,02 (-0,06; 0,02)	NIE
Ciężkie wymioty	0,3	2,0	0,12 (0,03; 0,58)	-0,02 (-0,03; -0,003)	2,0	2,3	0,88 (0,39; 2,02)	-0,003 (-0,02; 0,02)	0,14 (0,03; 0,74)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE
Ciężkie zaburzenia mięśn.-szkielet. i tk. łącznej ogółem	6,5	4,3	1,56 (0,89; 2,74)	0,02 (-0,004; 0,05)	6,7	9,9	0,65 (0,42; 1,01)	-0,03 (-0,07; 0,002)	2,40 (1,18; 4,90)	0,05 (0,01; 0,10)	TAK NNH: 20 (10;100)
Ciężki ból kostny	1,4	1,0	1,38 (0,44; 4,35)	0,004 (-0,01; 0,02)	2,0	3,3	0,61 (0,29; 1,27)	-0,01 (-0,03; 0,01)	2,26 (0,58; 8,84)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
Ciężki ból pleców	1,4	1,8	0,78 (0,30; 2,03)	-0,004 (-0,02; 0,01)	1,0	2,8	0,36 (0,14; 0,89)	-0,02 (-0,04; -0,0001)	2,17 (0,57; 8,19)	0,02 (-0,01; 0,04)	NIE
Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	4,4	5,8	0,75 (0,44; 1,28)	-0,01 (-0,04; 0,01)	5,9	6,6	0,89 (0,55; 1,47)	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,84 (0,41; 1,74)	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
Ciężki krwimocz	1,5	1,3	1,20 (0,42; 3,43)	0,003 (-0,01; 0,02)	1,4	2,8	0,49 (0,21; 1,14)	-0,01 (-0,03; 0,004)	2,45 (0,64; 9,43)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
Ciężkie zatrzymanie moczu	0,4	2,0	0,18 (0,05; 0,70)	-0,02 (-0,03; -0,002)	1,0	1,3	0,79 (0,26; 2,45)	-0,003 (-0,02; 0,01)	0,23 (0,04; 1,29)	-0,02 (-0,04; 0,004)	NIE
Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	4,0	6,3	0,62 (0,36; 1,07)	-0,02 (-0,05; 0,005)	5,9	7,6	0,77 (0,48; 1,23)	-0,02 (-0,05; 0,01)	0,81 (0,39; 1,65)	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
Ciężka gorączka	0,3	1,3	0,20 (0,04; 1,02)	-0,01 (-0,02; 0,001)	0,6	2,3	0,27 (0,09; 0,82)	-0,02 (-0,03; -0,0008)	0,74 (0,10; 5,26)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE

Wyniki porównania pośredniego enzalutamid (ENZ) vs octan abirateronu (ABI) nie wykazały istotnych statystycznie różnic w przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. W przypadku poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych, w grupie przyjmującej enzalutamid zaobserwowano statystycznie istotną mniejszą częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, natomiast większą częstość występowania: ciężkich zaburzeń układu nerwowego ogółem, ciężkiej kompresji rdzenia kręgowego oraz ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem.

W badaniu AFFIRM w grupie przyjmującej enzalutamid (ENZ), w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (PLC) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. W przypadku kilku ciężkich zdarzeń niepożądanych zaobserwowano statystycznie mniejszą częstość występowania w grupie przyjmującej ENZ: zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia, ciężkie wymioty, ciężkie zatrzymanie moczu. Dla pozostałych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 22. Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie – wyniki porównania pośredniego ENZ vs ABI

Punkt końcowy		Badanie AFFIRM (Scher 2012, EMA 2013)				Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012b, Murders 2013)				Porównanie pośrednie ENZ vs ABI		
		% pacjentów		OR (95%CI)	RD (95%CI)	% pacjentów		OR (95%CI)	RD (95%CI)	OR (95%CI)	RD (95%CI)	IS
		ENZ	PLC			ABI	PLC					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze dróg moczowych		7,9	7,0	1,13 (0,71; 1,80)	0,01 (-0,02; 0,04)	13,3	7,4	1,93 (1,25; 2,96)	0,06 (0,02; 0,09)	0,59 (0,31; 1,10)	-0,05 (-0,010; -0,004)	TAK NNT: 20 (10;250)
Niedokrwistość		14,4	19,0	0,71 (0,52; 0,98)	-0,05 (-0,09; -0,001)	25,0	27,9	0,86 (0,66; 1,13)	-0,03 (-0,08; 0,02)	0,83 (0,54; 1,25)	-0,02 (-0,09; 0,05)	NIE
Nadciśnienie		6,1	2,8	2,30 (1,18; 4,48)	0,03 (0,01; 0,06)	11,1	8,1	1,42 (0,93; 2,16)	0,03 (-0,005; 0,06)	1,62 (0,74; 3,57)	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
Duszność		9,9	9,8	1,01 (0,68; 1,51)	0,001 (-0,03; 0,04)	14,7	12,4	1,21 (0,85; 1,73)	0,02 (-0,02; 0,06)	0,83 (0,49; 1,42)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
Biegunka	ogółem	21,4	17,5	1,28 (0,94; 1,74)	0,04 (-0,01; 0,09)	19,7	14,7	1,42 (1,02; 1,98)	0,05 (0,01; 0,09)	0,90 (0,57; 1,42)	-0,01 (-0,07; 0,05)	NIE
	≥ 3 stopnia	1,1	0,3	4,53 (0,57; 35,87)	0,01 (-0,0001; 0,02)	1,1	1,3	0,90 (0,30; 2,69)	-0,001 (-0,01; 0,01)	5,03 (0,48; 52,44)	0,01 (-0,003; 0,03)	NIE
Ból brzucha		5,1	5,8	0,88 (0,52; 1,49)	-0,01 (-0,03; 0,02)	12,9	11,9	1,09 (0,76; 1,58)	0,01 (-0,03; 0,05)	0,81 (0,43; 1,53)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
Nudności		33,1	41,9	0,69 (0,54; 0,88)	-0,09 (-0,15; -0,03)	32,6	33,0	0,98 (0,76; 1,27)	-0,004 (-0,06; 0,05)	0,70 (0,49; 1,00)	-0,09 (-0,17; -0,005)	TAK NNT: 12 (6;200)
Wymioty		16,3	22,1	0,69 (0,51; 0,93)	-0,06 (-0,11; -0,01)	24,1	25,6	0,92 (0,70; 1,22)	-0,01 (-0,07; 0,04)	0,75 (0,50; 1,13)	-0,05 (-0,12; 0,02)	NIE
Zaparcia		23,5	27,6	0,81 (0,61; 1,06)	-0,04 (-0,09; 0,01)	28,2	32,0	0,84 (0,64; 1,09)	-0,04 (-0,09; 0,02)	0,96 (0,66; 1,42)	0,00 (-0,07; 0,07)	NIE
Zaburzenia funkcjonowania wątroby	ogółem	1,0	1,5	0,66 (0,23; 1,92)	-0,01 (-0,02; 0,01)	11,3	8,9	1,30 (0,86; 1,96)	0,02 (-0,01; 0,06)	0,51 (0,16; 1,58)	-0,03 (-0,07; 0,01)	NIE
	≥ 3 stopnia	0,4	0,8	0,50 (0,10; 2,47)	-0,004 (-0,01; 0,01)	3,8	3,6	1,07 (0,56; 2,04)	0,002 (-0,02; 0,03)	0,47 (0,08; 2,63)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
Artralgia		19,0	17,3	1,12 (0,82; 1,54)	0,02 (-0,03; 0,06)	30,2	24,1	1,36 (1,03; 1,80)	0,06 (0,01; 0,11)	0,82 (0,54; 1,25)	-0,04 (-0,11; 0,03)	NIE
Ból kończyn		14,9	16,3	0,90 (0,65; 1,25)	-0,01 (-0,06; 0,03)	19,7	20,8	0,93 (0,69; 1,26)	-0,01 (-0,06; 0,04)	0,97 (0,62; 1,51)	0,00 (-0,07; 0,07)	NIE
Ból kostny		12,6	15,3	0,80 (0,57; 1,13)	-0,03 (-0,07; 0,02)	27,3	29,7	0,89 (0,68; 1,16)	-0,02 (-0,08; 0,03)	0,90 (0,58; 1,39)	-0,01 (-0,08; 0,06)	NIE
Ból pleców		24,6	24,1	1,03 (0,78; 1,36)	0,01 (-0,05; 0,06)	33,1	35,8	0,89 (0,69; 1,15)	-0,03 (-0,08; 0,03)	1,16 (0,79; 1,69)	0,04 (-0,04; 0,12)	NIE

Punkt końcowy		Badanie AFFIRM (Scher 2012, EMA 2013)				Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012b, Murders 2013)				Porównanie pośrednie ENZ vs ABI		
		% pacjentów		OR (95%CI)	RD (95%CI)	% pacjentów		OR (95%CI)	RD (95%CI)	OR (95%CI)	RD (95%CI)	IS
		ENZ	PLC			ABI	PLC					
Krwimocz		6,5	4,5	1,47 (0,85; 2,55)	0,02 (-0,01; 0,05)	9,2	8,6	1,08 (0,70; 1,65)	0,01 (-0,03; 0,04)	1,36 (0,68; 2,73)	0,01 (-0,04; 0,06)	NIE
Gorączka		6,8	7,0	0,96 (0,60; 1,54)	-0,003 (-0,03; 0,03)	10,1	9,1	1,12 (0,74; 1,69)	0,01 (-0,03; 0,05)	0,86 (0,46; 1,60)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE
Obrzęk obwodowy		15,3	13,3	1,17 (0,83; 1,66)	0,02 (-0,02; 0,06)	26,8	19,0	1,56 (1,16; 2,10)	0,08 (0,03; 0,13)	0,75 (0,48; 1,18)	-0,06 (-0,12; 0,004)	NIE
Osłabienie		17,5	16,8	1,05 (0,76; 1,45)	0,01 (-0,04; 0,05)	15,4	13,7	1,15 (0,81; 1,62)	0,02 (-0,03; 0,06)	0,91 (0,57; 1,47)	-0,01 (-0,07; 0,05)	NIE
Zmęczenie	ogółem	33,6	29,1	1,24 (0,95; 1,60)	0,05 (-0,01; 0,10)	47,0	44,2	1,12 (0,88; 1,43)	0,03 (-0,03; 0,09)	1,11 (0,78; 1,58)	0,02 (-0,06; 0,10)	NIE
	≥ 3 stopnia	6,3	7,3	0,85 (0,53; 1,37)	-0,01 (-0,04; 0,02)	9,1	10,4	0,86 (0,58; 1,29)	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,99 (0,53; 1,84)	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE

Wyniki porównania pośredniego enzalutamid (ENZ) vs octan abirateronu (ABI) nie wykazały istotnych statystycznie różnic w przypadku większości zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie. Istotne statystycznie różnice odnotowano jedynie w częstości występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych dróg moczowych oraz w częstości występowania nudności – mniejsza częstość w grupie przyjmującej enzalutamid, z tym że wspomniane różnice były na granicy istotności statystycznej.

3.3.5. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

ChPL

Najczęstsze działania niepożądane

„Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były uderzenia gorąca oraz ból głowy (bardzo często tj. $\geq 1/10$).”

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- napady padaczkowe – „Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Xtandi pacjentom z napadami padaczkowymi w wywiadzie lub innymi opisanymi w wywiadzie czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia (...). Ponadto, ryzyko wystąpienia napadów padaczkowych może być zwiększone u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy.
- jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi – „Enzalutamid jest silnym induktorem enzymów i może powodować brak skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych (...).”
- zaburzenia czynności nerek – „Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ enzalutamid nie był badany w tej grupie pacjentów.”
- zaburzenia czynności wątroby – „Należy zachować ostrożność u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh), ponieważ dane uzyskane od pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie są w pełni jednoznaczne (...). Ponieważ nie ma danych w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i enzalutamid jest eliminowany głównie w wątrobie, nie zaleca się stosowania produktu Xtandi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (...).”
- istniejące choroby układu krążenia – „Z badania klinicznego AFFIRM wyłączono pacjentów z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego (w ostatnich 6 miesiącach) lub niestabilną dusznicą (w ostatnich 3 miesiącach), pacjentów z niewydolnością serca klasy III lub IV według NYHA (...), z wyjątkiem przypadków (...), pacjentów z bradykardią lub nieleczonym lub niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym. Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt leczniczy Xtandi tym pacjentom.”
- stosowanie w czasie chemioterapii – „Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczność produktu Xtandi w czasie chemioterapii.”

Opis wybranych działań niepożądanych

„W badaniu AFFIRM, spośród 800 pacjentów leczonych enzalutamidem w dawce 160 mg na dobę, u 6 pacjentów (0,8%) wystąpiły napady padaczkowe, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo napady padaczkowe nie występowały. U kilku z tych pacjentów występowały czynniki, które mogły mieć, niezależny wpływ na zwiększenie ryzyka wystąpienia napadów padaczkowych. Z badania AFFIRM wykluczono pacjentów z historią napadów padaczkowych lub czynników ryzyka dla wystąpienia takich napadów. W oparciu o dane niekliniczne oraz dane z badań ze schematem zwiększających się dawek, wydają się, że wielkość dawki jest ważnym prognostykiem ryzyka wystąpienia napadów padaczkowych (...).”

Przedawkowanie

„Brak antidotum na enzalutamid. W razie przedawkowania, należy przerwać leczenie enzalutamidem i rozpocząć ogólne działania wspomagające, mając na uwadze okres półtrwania wynoszący 5,8 dnia. W przypadku przedawkowania u pacjentów istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia napadów padaczkowych.”

PBRER

W AKL wnioskodawcy wskazano, iż „przeanalizowano także dokument PBRER, ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka dla enzalutamidu. W raporcie nie znajdowały się nowe dane w istotny sposób zmieniające ocenę stosunku korzyści do ryzyka enzalutamidu.” (Wnioskodawca przedstawił wyniki raportu w Rozdz. 7.16 AKL wnioskodawcy. Sam raport nie został załączony do materiałów przekazanych wraz z wnioskiem refundacyjnym, w związku z czym nie jest możliwa weryfikacja wniosków przedstawionych w AKL wnioskodawcy – przyp. analityków Agencji).

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W przedstawionym w AKL wnioskodawcy porównaniu pośrednim enzalutamid (ENZ) vs octan abirateronu (ABI), wykonanym w oparciu o dane z badania AFFIRM (ENZ vs PLC) i z badania COU-AA-301 (ABI vs PLC), nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. czasu przeżycia całkowitego. Wnioskodawca podkreśla natomiast, że w przypadku większości drugorzędowych punktów końcowych, tj. poprawy jakości życia wg FACT-P, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wg stężenia PSA, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wg badania radiograficznego, odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie spadku PSA $\geq 50\%$, odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie oceny tkanek miękkich, odnotowane różnice osiągnęły istotność statystyczną i były na korzyść ENZ. Wyniki te należy jednak traktować z pewną ostrożnością, ze względu na opisane przez wnioskodawcę różnice między badaniami AFFIRM i COU-AA-301, m.in. w definiowaniu części punktów końcowych i w okresie obserwacji. Podobną opinię przedstawiono w rekomendacji finansowej irlandzkiego NCPE (The National Centre for Pharmacoeconomics), w której BSC zostało uznane za komparator obdarzony mniejszą niepewnością niż ABI.

W opublikowanych przeglądach systematycznych włączonych do AKL wnioskodawcy, jedynie w przeglądzie Tan 2014 przeprowadzono porównanie pośrednie ENZ vs ABI, wyniki tego porównania są zbliżone do wyników porównania pośredniego wnioskodawcy.

Profil bezpieczeństwa enzalutamidu i octanu abirateronu wydaje się być porównywalny. Wyniki porównania pośredniego wykazały istotne statystycznie różnice w odsetkach pacjentów jedynie dla kilku punktów końcowych (zdarzeń niepożądanych).

Enzalutamid przedłużył przeżycie całkowite pacjentów w porównaniu z placebo (badanie AFFIRM), natomiast w porównaniu pośrednim przeprowadzonym w AKL wnioskodawcy, nie wykazano przewagi enzalutamidu nad octanem abirateronu w odniesieniu do tego punktu końcowego.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł 2 publikacje opisujące analizy ekonomiczne dotyczące wnioskowanej technologii: Wilson 2013 oraz STA 2013.

Tabela 23. Opublikowane analizy ekonomiczne

Publikacja	Kraj/Metodyka	Populacja	Porównanie	Wyniki/Wnioski
Wilson 2013 Finansowanie: brak sponsora	USA Drzewo decyzyjne Horyzont: 18 mies.	Pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z progresją choroby, po wcześniejszej terapii docetakselem; ze stopniem sprawności 0-2 wg skali ECOG,	ENZ vs ABI	<u>Wyniki (ICUR)</u> 437 623 (\$/QALY) <u>Wnioski:</u> Terapia ENZ nie jest użyteczna kosztowo w porównaniu do ABI
STA 2013 Finansowanie: Astellas Pharma	Wielka Brytania Model Markowa Horyzont: 10 lat	Pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z progresją choroby, po wcześniejszej terapii docetakselem		<u>Wyniki (ICUR)</u> 14 795 (£/QALY)* <u>Wnioski:</u> Terapia ENZ nie jest użyteczna kosztowo w porównaniu do ABI

* wyniki uwzględniają PAS (ang. Patient Access Scheme)

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych (dostępnego w ramach programu lekowego) produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem.

Technika analityczna

Analiza kosztów

Porównywane interwencje

ENZ vs ABI

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

1 miesiąc

Dyskontowanie

nd

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków stosowanych w analizowanym wskazaniu (enzalutamid, octan abirateronu, prednizon)

Model

Analizę wykonano w oparciu o prosty model wykonany w programie MS Excel, w którym przedstawiono kalkulację kosztów stosowanego leku.

Tabela 24. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr		Źródło
Koszt leku	Xtandi	Zgodnie z wnioskiem
	Zytiga	Obwieszczenie MZ na dzień 1 marca 2014 r.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Podstawowe ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania ENZ z ABI na wynikach porównania pośredniego. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie technologii medycznych nie było możliwe (Analiza kliniczna).”
- „Ponieważ zestaw badań diagnostycznych wskazany w ramach Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego nie różni się w zasadniczych kwestiach od badań wykonywanych w ramach terapii ENZ, przyjęto, że koszt diagnostyki będzie identyczny w przypadku leczenia ENZ i ABI.”
- „Przyjęto, że leczenie BSC dotyczy wszystkich chorych leczonych ENZ i ABI w tym samym stopniu. Jest to założenie konserwatywne w świetle wyższej skuteczności leczenia ENZ względem ABI.”
- „Porównując ENZ z ABI nie uwzględniono kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych. Przyjęto, że ponieważ analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach Analizy klinicznej nie wykazała istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy ENZ a ABI dla zdarzeń niepożądanych występujących w minimum 3 stopniu nasilenia koszt leczenia zdarzeń niepożądanych nie będzie różniący.”
- „Protokoły badań dla poszczególnych technologii medycznych wskazują, że dawki przyjmowanych analogów LHRH oraz bifosfonianów przyjmowane przez chorych przed rozpoczęciem badania powinny zostać utrzymane na stałym poziomie podczas trwania badania. Przyjęto więc, że leczenie wspomagające nie różniło ocenianych technologii medycznych, a w więc nie generowało kosztów różniących.”
- „ABI podawany jest razem z prednizonem lub prednizolonem. W obliczeniach przyjęto koszt prednizonu (ze względu na to, iż prednizon wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie).”
- „Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	brak
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK/NIE	Komentarz od tabelą
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	brak

Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	brak
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Komentarz od tabelą
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	brak
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	NIE	Komentarz od tabelą

Ocena modelu wnioskodawcy wg analityków Agencji

Technika analityczna, horyzont czasowy

Wnioskodawca w analizie podstawowej jako technikę analityczną zastosował zestawienie kosztów. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił w analizie podstawowej „podsumowanie oceny skuteczności z Analizy klinicznej”. Wnioskodawca na podstawie powyższych wnioskuje o dominacji enzalutamidu nad octanem abirateronu („ENZ jest terapią dominującą względem ABI w leczeniu dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem. Świadczy o tym wyższa skuteczność oraz niższy koszt terapii ENZ w porównaniu z terapią ABI.” – AE wnioskodawcy str. 12).

W opinii analityków wnioskowanie takie jest nieuzasadnione. Przede wszystkim należy zauważyć, iż wyniki dla kosztów i efektów zdrowotnych zostały przedstawione w różnych horyzontach czasowych. Ponadto w celu przeprowadzenia powyższego wnioskowania analiza powinna zawierać zestawienie wyników w postaci QALY bądź LY oszacowanych w horyzoncie umożliwiającym odzwierciedlenie różnic pomiędzy technologiami. Żadne z powyższych nie zostało przedstawione w analizach wnioskodawcy. Należy podkreślić, iż w przypadku przeprowadzenia pełnej analizy kosztów użyteczności bądź efektywności zgodnej z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych, różnice w kosztach stosowania obydwu interwencji byłyby większe niż wskazano to w porównaniu kosztów stosowania przedstawionym przez wnioskodawcę, co wynika głównie z faktu dłuższego stosowania enzalutamidu w porównaniu do octanu abirateronu (różnice w czasie do progresji choroby).

W dodatkowej analizie w AE (rozdział 8 AE wnioskodawcy) wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów, przy scenariuszu zakładającym brak różnic w skuteczności terapii ENZ względem ABI.

W opinii analityków Agencji założenie takie prowadzi do sprzeczności z uzasadnieniem wnioskodawcy dotyczącym utworzenia nowej grupy limitowej, w którym zakłada on wyższą skuteczność ENZ w porównaniu z ABI oraz z wnioskami, które wnioskodawca przedstawia w analizie klinicznej („W niniejszej analizie wykazano przewagę enzalutamidu nad octanem abirateronu. ENZ wydłuża czas przeżycia chorych podobnie do ABI, jednak ENZ jest skuteczniejszy niż ABI w zakresie PFS oraz uzyskiwania odpowiedzi na leczenie.” – AKL wnioskodawcy str. 18). Ponadto zgodnie z wytycznymi AOTM analizę taką można przedstawić, „jeśli wiarygodne dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (...) są równe”. Wnioskodawca nie przedstawił w swojej AKL takich dowodów, w związku z czym należy przyjąć taką formę analizy za nieuzasadnioną.

Niezależnie od powyższych uwag, analiza kosztów stosowania technologii przedstawiona przez wnioskodawcę, jest zgodna z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, w którym wskazano, iż „Jeżeli analiza kliniczna (...) 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 (...) dotychczas finansowanej ze środków publicznych”. Powyższy zapis jest zgodny z podejściem przedstawionym przez wnioskodawcę. W opinii analityków Agencji wobec braku randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości ENZ nad ABI zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Przy ocenie wyników należy jednak pamiętać, iż nawet przy cenie wynikającej ze zrównaniu (miesięcznych) kosztów stosowania obydwu technologii medycznych, decyzja refundacyjna powinna uwzględniać możliwy wpływ dłuższego czasu stosowania enzalutamidu (wykazane w ramach AKL wnioskodawcy w porównaniu pośrednim mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby) we wnioskowanej populacji na wydatki płatnika publicznego.

Koszty leków

Wnioskodawca za koszt komparatora (produkt leczniczy Zytiga) przyjął koszt leku uwzględniony w aktualnym na czas składania wniosku Obwieszczeniu MZ (obowiązującym od dnia 1 marca 2014 r.). Na podstawie danych zgodnych z komunikatem DGL NFZ, dotyczącym wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, wg kodów EAN, narastająco od początku roku do lipca 2014 r., można wnioskować, że rzeczywisty koszt produktu leczniczego Zytiga jest niższy niż przyjęty w AE wnioskodawcy. W związku z powyższym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne (patrz rozdział 4.4.3 AWA)

4.4. Wyniki analizy ekonomicznej

4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W analizie podstawowej wnioskodawca przedstawił zestawienie kosztów. Poniższa tabela przedstawia wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy kosztów leczenia.

Przedstawione poniżej wyniki uwzględniają wydatki z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent), gdzie dopłata świadczeniobiorcy dotyczy jedynie prednizonu, stosowanego w skojarzeniu z octanem abirateronu. Koszt prednizonu nieznacznie wpływa na różnice w wynikach między perspektywą wspólną, a płatnika publicznego. Szczegółowe wyniki znajdują się w analizie wnioskodawcy.

Tabela 26. Wyniki AE – perspektywa wspólna

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	ENZ	ABI + prednizon	ENZ	ABI + prednizon
Koszt leczenia [zł]		15 628,19		15 628,19
ENZ vs ABI				

Obliczenia wnioskodawcy wskazują na niższy koszt terapii ENZ niż terapii ABI+prednizon w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. W wariantcie bez RSS terapia enzalutamidem jest droższa od terapii octanem abirateronu.

4.4.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Dla porównania ENZ z ABI wg analizy wnioskodawcy przy kosztach oszacowanych w analizie podstawowej, cena zbytu netto produktu leczniczego Xtandi wynosi w perspektywie wspólnej w wariantcie bez RSS 12 677,83 zł, a w wariantcie z RSS . Wskazane ceny odpowiadają urzędowym cenom zbytu (13 311,72 zł w wariantcie bez RSS, w wariantcie z RSS) wynikającym z zapisów art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji.

4.4.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca w analizie dodatkowej przestawił scenariusz zakładający brak różnic w skuteczności terapii ENZ względem ABI (punkt końcowy OS nie wykazał istotnej statystycznie przewagi ENZ nad ABI). W związku z faktem, iż powyższe założenie prowadzi do uzyskania takich samych wyników (jedynie w innym horyzoncie czasowym) jak w analizie podstawowej, zrezygnowano z ich ponownego przedstawiania.

4.4.4. Obliczenia własne agencji

Na podstawie danych zgodnych z komunikatami DGL NFZ, dotyczącymi wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, oraz danych udostępnionych przez NFZ, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne. Wyniki przeprowadzonych oszacowań przedstawiono poniżej:

Tabela 27. Koszt leku Zytiga

Źródło	Koszt leku Zytiga [zł/opak.]												
Dane udostępnione przez NFZ	7 591,46*												
Komunikaty DGL NFZ	<p>Cena za opakowanie narastająco</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Miesiąc</th> <th>Cena [zł]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>marzec</td> <td>7 593,00</td> </tr> <tr> <td>kwiecień</td> <td>6 764,99</td> </tr> <tr> <td>maj</td> <td>7 454,65</td> </tr> <tr> <td>czerwiec</td> <td>3 926,56</td> </tr> <tr> <td>lipiec</td> <td>4 219,10</td> </tr> </tbody> </table>	Miesiąc	Cena [zł]	marzec	7 593,00	kwiecień	6 764,99	maj	7 454,65	czerwiec	3 926,56	lipiec	4 219,10
Miesiąc	Cena [zł]												
marzec	7 593,00												
kwiecień	6 764,99												
maj	7 454,65												
czerwiec	3 926,56												
lipiec	4 219,10												

* obliczenia na podstawie danych NFZ dotyczących ilości zrefundowanych mg i koszty refundacji

Tabela 28. Wyniki AE, perspektywa wspólna, horyzont 1 miesiąc, obliczenia własne Agencji

Wariant	bez RSS		z RSS	
	ENZ vs ABI [zł]	CZN* [zł]	ENZ vs ABI [zł]	CZN* [zł]
DGL do czerwca		3 253,56		
DGL do lipca		3 494,34		
NFZ dane udostępnione		6 269,94		

* cena zbytu netto dla której następuje zrównanie kosztów stosowania ENZ i ABI

Oszacowane wyniki wskazują, iż koszt leczenia ENZ byłby wyższy niż koszt terapii ABI+prednizon, zarówno w wariantcie z RSS, jak i bez RSS. W wariantcie bez RSS dodatkowy miesięczny koszt stosowania ENZ w porównaniu do kosztu stosowania ABI + prednizon wynosi [redacted], a odpowiadające CZN dla produktu leczniczego Xtandi wynoszą od 6 269,94 zł do 3 253,56 zł w zależności od przyjętej wartości kosztu za opakowanie octanu abirateronu.

W wariantcie z RSS dodatkowy miesięczny koszt stosowania ENZ w porównaniu do kosztu stosowania ABI + prednizon wynosi [redacted], a odpowiadające CZN dla produktu leczniczego Xtandi wynoszą [redacted] w zależności od przyjętej wartości kosztu za opakowanie octanu abirateronu.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xtandi w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C 61)”.

Populacja

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby (chorzy kwalifikujący się do leczenia w Programie lekowym).

Tabela 29. Oszacowania populacji (wariant prawdopodobny)

Populacja	2014	2015	2016
Pacjenci z mCRPC leczeni DOC	811	848	887
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia ENZ – populacja docelowa	608	636	665

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Horyzont czasowy

2-letni (2015-2016r.)

Koszty

W analizie wnioskodawcy następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący: brak refundacji produktu leczniczego Xtandi w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego; octan abirateronu (produkt leczniczy Zytiga) jako lek stosowany we wnioskowanym wskazaniu, finansowany ze środków płatnika publicznego.
- scenariusz nowy: refundacja produktu leczniczego Xtandi we wnioskowanym wskazaniu, w ramach programu lekowego; utworzenie odrębnej grupy limitowej dla wnioskowanego leku.

Każdy ze scenariuszy rozważono w trzech wariantach zależnych od oszacowanej wielkości populacji: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym.

Wyniki analizy dla scenariusza nowego przedstawiono w dwóch wersjach: z uwzględnieniem zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, oraz w wariantcie bez uwzględniania RSS.

Ograniczenia według Wnioskodawcy

- „Oszacowanie wielkości populacji zaczerpnięto z Analizy weryfikacyjną dla leku Zytiga, tempo zmian liczby chorych na podstawie danych Zakładu Epidemiologii Centrum Onkologii oraz publikacji NICE i Borówka 2013. Udziały rynkowe na kolejne lata analizy uzyskano od Podmiotu odpowiedzialnego w formie planów sprzedażowych producenta leku i potwierdzono opinią eksperta. Analiza tych materiałów prowadziła do podobnych wniosków co oszacowania ekspertów klinicznych, jednak w analizie przyjęto dane uznane za bardziej precyzyjne. Ponieważ nie są to dane potwierdzone kształtowaniem się udziałów rynkowych w innych państwach gdzie oba leki są refundowane (na identycznych zasadach) w analizie wrażliwości testowano wpływ alternatywnych wartości tego parametru na wyniki analizy.

Założono, że stabilizacja rynku nastąpi w okresie do dwóch lat od wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Xtandi® (enzalutamid).”

- „W analizie przyjęto założenie o nieuwzględnianiu kosztów działań niepożądanych dla technologii wnioskowanej i komparatora (octanu abirateronu). Określono na podstawie Analizy klinicznej, że zdarzenia niepożądane wymagające leczenia (w stopniu 3 i wyższym) nie różnią się w sposób istotny pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem. Ponadto przyjęto, że ewentualne działania niepożądane leczone są w ramach BSC, jaką pacjent otrzymuje w czasie trwania aktywnej terapii octanem abirateronu lub enzalutamidem (BSC nie była jednak kosztem różniącym i nie brano jej pod uwagę w analizie).”
- „Na podstawie Analizy klinicznej określono medianę czasu przeżycia chorych wolnego od progresji choroby (rPFS) dla enzalutamidu i octanu abirateronu, przyjmując, że jest to okres terapii chorych leczonych odpowiednio lekami Xtandi® lub Zytiga®. W analizie uwzględniono, że rPFS dla chorych stosujących octan abirateronu wynosi 5,6 miesiąca a rPFS dla chorych stosujących enzalutamid wynosi 8,3 miesiąca.”

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz pod tabelą.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK/NIE	Komentarz pod tabelą.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	Komentarz pod tabelą.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej	TAK	brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Lek nie jest w chwili obecnej refundowany.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Oddzielna grupa. Inne nazwy międzynarodowe, odmienny mechanizm działania.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	brak

Uwagi analityków Agencji

Populacja

Wnioskodawca podkreślił, że na podstawie odnalezionych przez niego danych epidemiologicznych nie można precyzyjnie określić liczby chorych na opornego na kastrację mCRPC. Liczba pacjentów z mCRPC

leczonych DOC w analizie wnioskodawcy została oszacowana na podstawie opinii ekspertów w AWA dot. produktu leczniczego Zytiga. Wnioskodawca przyjął, że u wszystkich chorych leczonych docetakselem dochodzi do progresji choroby. Następnie, korzystając z danych uzyskanych z opinii eksperckich w AWA dot. produktu leczniczego Zytiga, wnioskodawca przyjął 75% jako odsetek pacjentów kwalifikujących się do kolejnej linii leczenia, tj. populację docelową (eksperci wskazali wartości 60% i 90%; wartość średnia 75%).

Zgodnie z opiniami ekspertów dot. wnioskowanej technologii, wielkość populacji docelowej mieści się w granicach od 600 do 800 osób, co w znacznym stopniu pokrywa się z oszacowaniami wnioskodawcy w scenariuszach prawdopodobnym i maksymalnym.

Dane udostępnione przez NFZ wskazują na ok. 330 osób włączonych do programu w okresie od marca do sierpnia 2014 r. Przyjmując stałe tempo wchodzenia pacjentów do programu lekowego na podstawie danych NFZ można wnioskować, iż rocznie populacja pacjentów włączanych do programu może wynosić od ok. 650 do ok. 800 pacjentów (bez uwzględnienia wzrostu zachorowalności).

Biorąc pod uwagę powyższą dyskusję, w opinii analityków Agencji najbardziej prawdopodobne oszacowania populacji znajdują się w przedziale wyznaczonym przez scenariusze prawdopodobny i maksymalny wskazane w analizach wnioskodawcy.

Udział w rynku

Wnioskodawca założył, na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych, udział w rynku produktu leczniczego Xtandi na 20% w pierwszym roku i 40% w drugim roku refundacji (przy czym pozostała część udziałów należeć będzie do octanu abirateronu – lek Zytiga). Analitycy Agencji, wobec nieprzedstawienia przez wnioskodawcę, oryginałów opinii eksperckich, nie są w stanie zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę danych. Dodatkowo eksperci, do których o opinię wystąpiła Agencja, wskazują iż enzalutamid jako najskuteczniejszą technologię we wnioskowanym wskazaniu (część ekspertów wskazuje na porównywalną skuteczność z octanem abirateronu). Podobny wniosek przytacza w swojej AKL wnioskodawca („zasadnym jest stosowanie enzalutamidu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą technologię medyczną dostępną obecnie w terapii chorych na raka gruczołu krokowego po niepowodzeniu leczenia docetakselem” – AKL wnioskodawcy str. 18).

Biorąc pod uwagę powyższe opinie ekspertów dotyczące skuteczności enzalutamidu, w opinii analityków Agencji, uwzględnione przez wnioskodawcę wartości udziału w rynku Xtandi, wydają się zaniżone (może to wynikać z niepewności oszacowania ze względu na małą próbę w ankiecie wnioskodawcy). W opinii analityków Agencji, ze względu na niepewność tego parametru, zasadnym było przeprowadzenie przez wnioskodawcę analizy wrażliwości w szerszym niż przedstawiony a AWB zakresie.

Koszty leków

Wnioskodawca w obliczeniach AWB, za koszt komparatora (produkt leczniczy Zytiga) przyjął koszt leku uwzględniony w aktualnym na czas składania wniosku Obwieszczeniu MZ (obowiązującym od dnia 1 marca 2014 r.). Na podstawie danych zgodnych z komunikatem DGL NFZ, dotyczącym wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, wg kodów EAN, narastająco od początku roku do lipca 2014 r., można wnioskować, że rzeczywisty koszt produktu leczniczego Zytiga jest niższy niż przyjęty w AWB wnioskodawcy. W związku z powyższym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne (patrz rozdział 5.3.2 AWA)

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet, perspektywa płatnika publicznego [mln zł]

Parametr	bez RSS		z RSS	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Scenariusz istniejący				
Koszt refundacji leku Xtandi	0,0	0,0	0,0	0,0
Koszty całkowite	56,6	59,2	56,6	59,2
Scenariusz nowy				

Koszt refundacji leku Xtandi	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszt refundacji leku Xtandi	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xtandi wydatki płatnika publicznego wzrosną w wariantach bez RSS [redacted], zaś przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka odpowiednio [redacted].

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Tabela 32. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne, perspektywa NFZ [mln zł]

Scenariusz	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	■	■	■	■
Scenariusz minimalny	■	■	■	■
Scenariusz maksymalny	■	■	■	■

W wariantach nieuwzględniającym instrumentu podziału ryzyka, dodatkowe wydatki związane z finansowaniem leku Xtandi w scenariuszu minimalnym [redacted]. Wg scenariusza maksymalnego wydatki te wyniosą odpowiednio: [redacted].

W wariantach z RSS, dodatkowe wydatki związane z finansowaniem leku Xtandi w scenariuszu minimalnym [redacted]. Wg scenariusza maksymalnego wydatki te wyniosą odpowiednio [redacted].

Wyniki analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił oszacowania przy zmianie czasu leczenia (w oparciu o krzywe dyskontynuacji) oraz odsetka zajęcia rynku przez enzalutamid.

Dyskusja dotycząca udziału Xtandi w rynku została przedstawiona wcześniej. Dodatkowe obliczenia w szerszym zakresie zmienności dla tego parametru przeprowadzono w ramach obliczeń własnych Agencji (patrz kolejny podrozdział).

W zakresie zmiany czasu leczenia poszczególnymi technologiami, wnioskodawca przedstawił dane jedynie w arkuszu kalkulacyjnym. Wobec braku przedstawienia przez wnioskodawcę danych pierwotnych (np. CSR) analitycy Agencji nie byli w stanie zweryfikować przedstawionych obliczeń i wyników. Wobec powyższego wyniki AWB przy założeniu zmiany powyższego parametru nie zostaną przedstawione w AWA (wyniki znajdują się na str. 37-39 AWB wnioskodawcy).

5.3.2. Obliczenia własne agencji

Ze względu na zmianę kosztu leku Zytiga (na podstawie danych udostępnionych przez NFZ, obejmujących koszt octanu abirateronu zrefundowanego w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami oraz danych zgodnych z komunikatem DGL NFZ, dotyczącym wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków wg kodów EAN) analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne.

Dodatkowo, zgodnie z danymi udostępnionymi przez NFZ wielkość populacji docelowej oscyluje w granicach oszacowanych przez wnioskodawcę w BIA (zakres: scenariusz prawdopodobny – maksymalny).

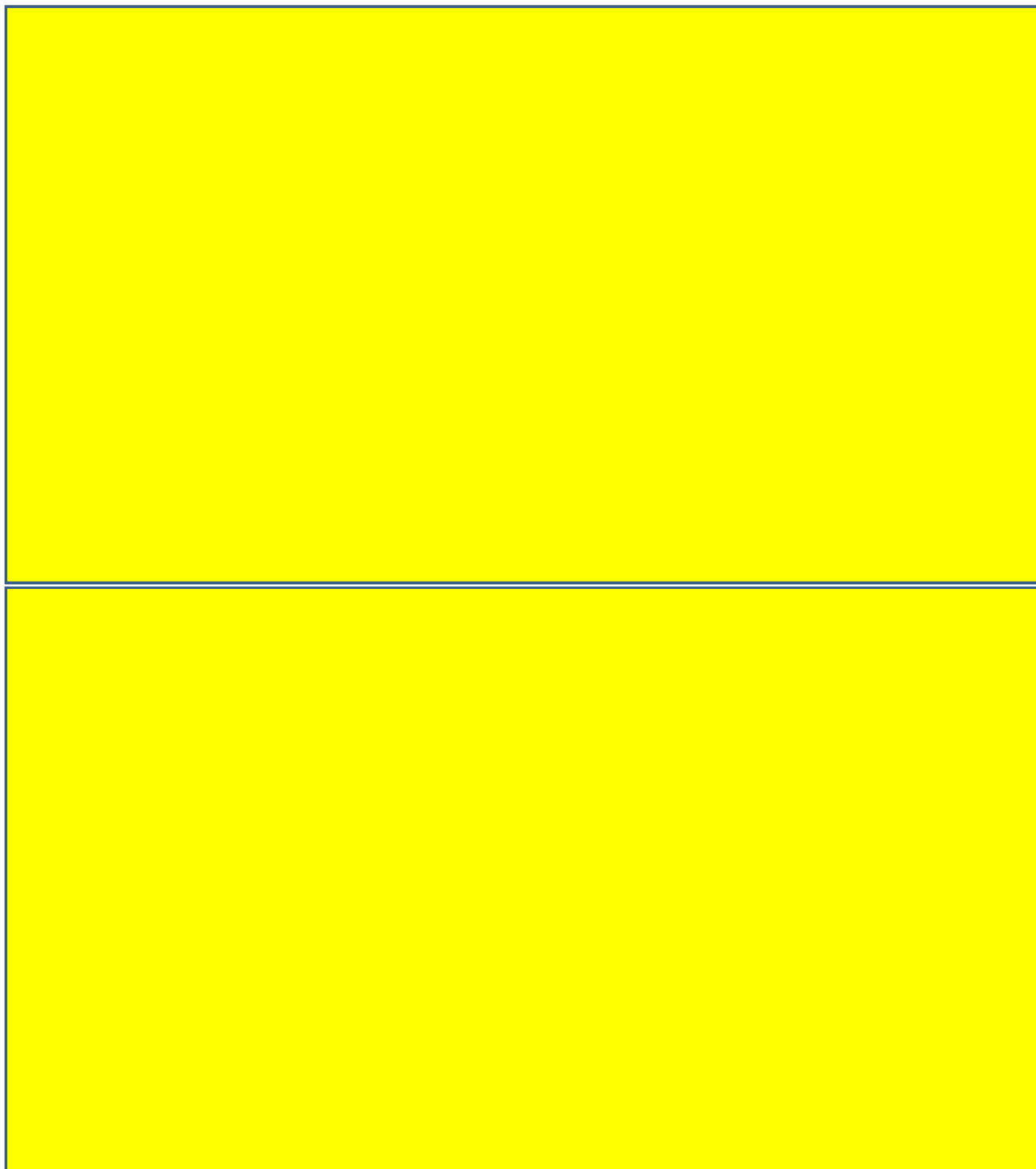
Ponadto, biorąc pod uwagę wielkość populacji oszacowaną przez ekspertów (ok. 600 do 800 osób) jest ona zbliżona do wartości przyjętych w scenariuszu maksymalnym wnioskodawcy (szczegółowe dane dostępne w BIA wnioskodawcy).

Analitycy Agencji oszacowali wyniki uwzględniające następujące zmienne:

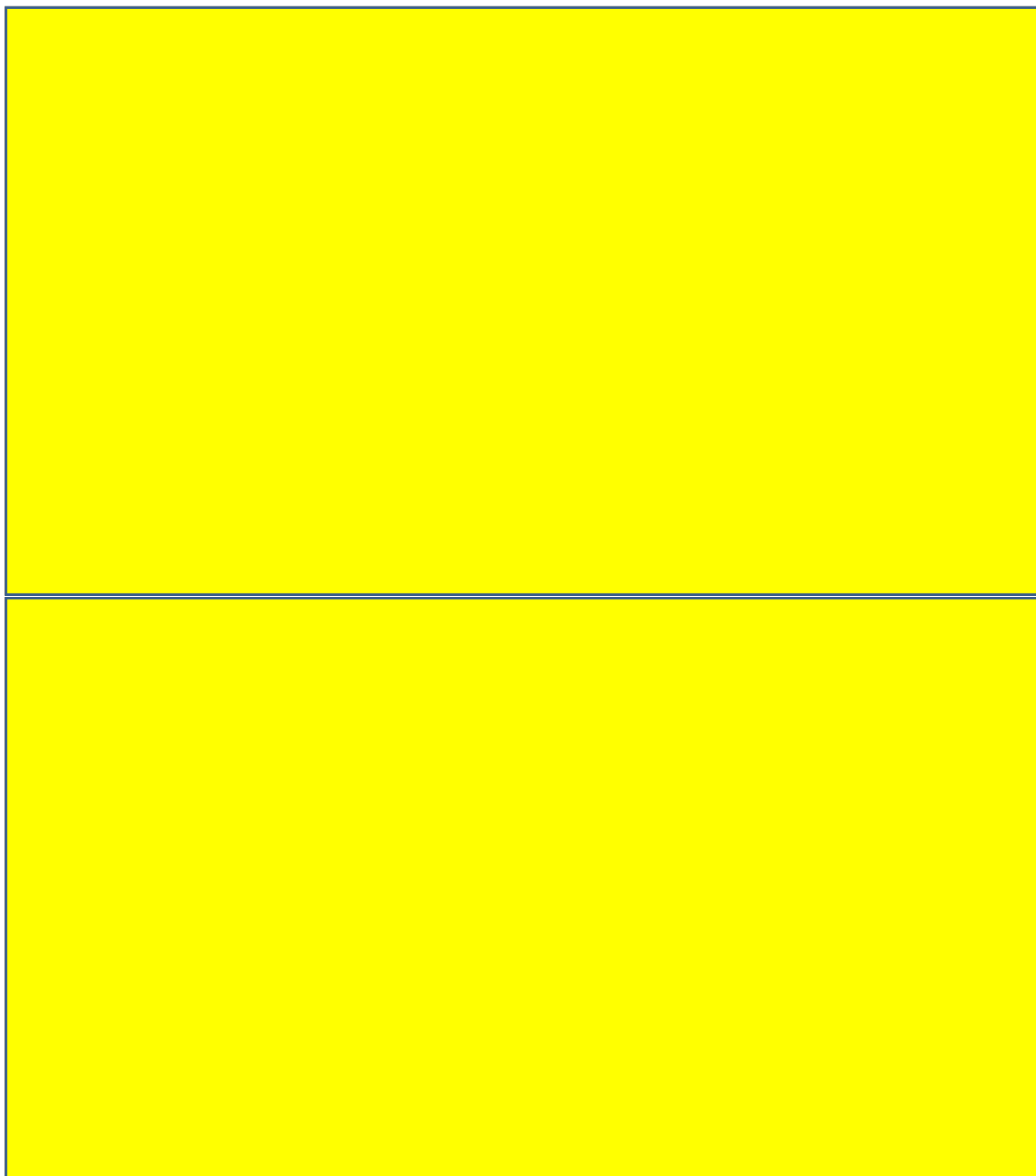
- wielkość populacji, tj. min/max (warianty prawdopodobny i maksymalny z AWB wnioskodawcy);
- kosztu leku Zytiga, tj. min/max (minimalny wg DGL do czerwca, maksymalny wg danych NFZ);
- udziału w rynku leku Xtandi w I / II roku refundacji, tj. 20%/40%, 40%/60%, 60%/80%, 80%/100%.

Analiza wpływu na budżet dla cen enzalutamidu zgodnych z wnioskiem refundacyjnym

Rysunek 1. Oszacowania Agencji, wariant z RSS, ceny ENZ zgodnie z wnioskiem



Rysunek 2. Oszacowania Agencji, wariant bez RSS, ceny ENZ zgodnie z wnioskiem

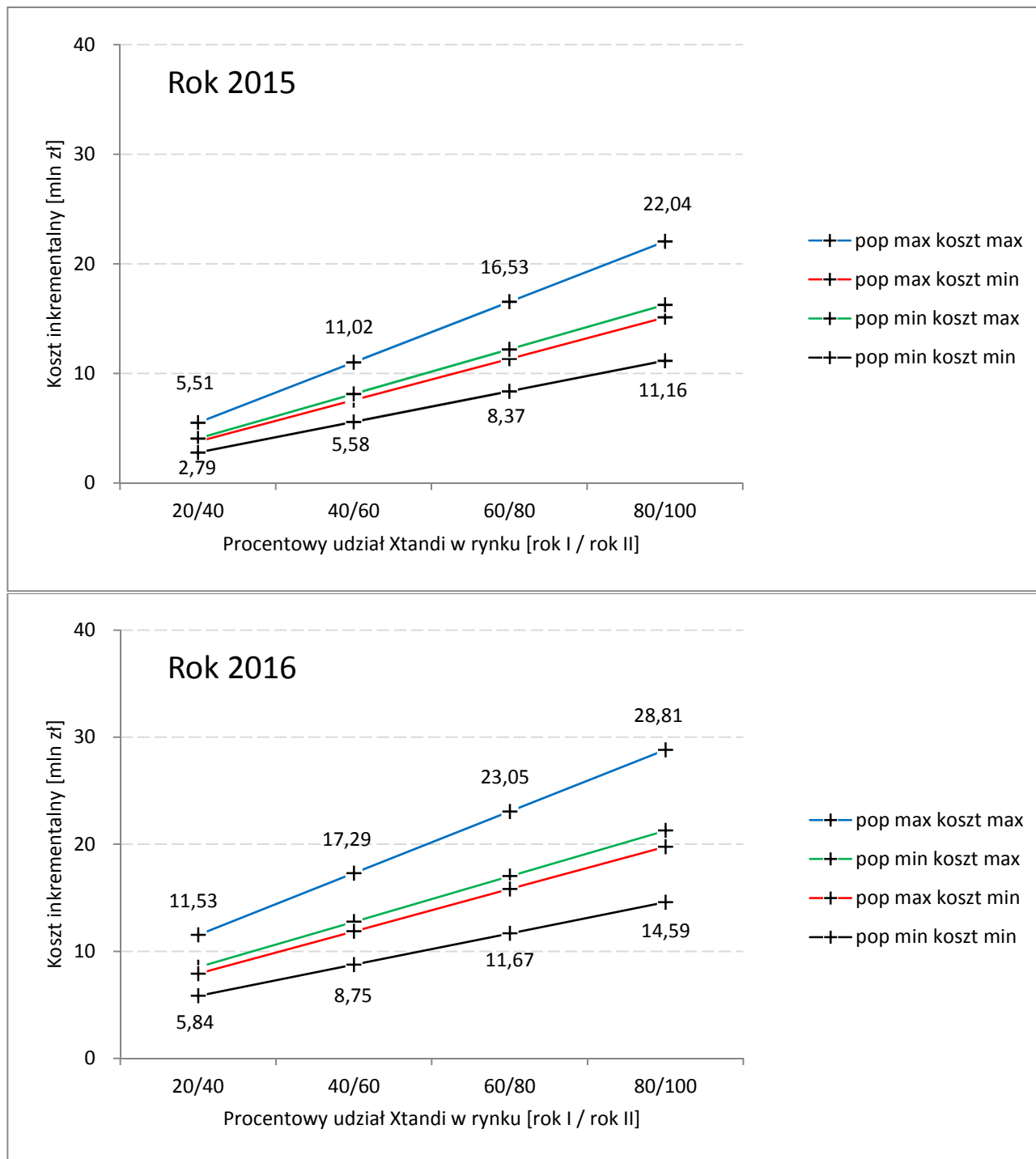


Powyższe wyniki wskazują, iż największe koszty związane z finansowaniem wnioskowanej technologii wygeneruje wariant uwzględniający maksymalną wielkość populacji docelowej przy minimalnym koszcie leku Zytiga, dodatkowo wzrastając proporcjonalnie wraz ze wzrostem udziału leku Xtandi w rynku.

Oszacowane wyniki wskazują, iż wydatki płatnika publicznego związane z wydaniem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Xtandi, w pierwszym roku wzrosną [redacted] w wariantcie bez RSS, oraz [redacted] w wariantcie z RSS, w zależności od wielkości populacji i kosztu leku Zytiga. Wydatki płatnika publicznego w drugim roku refundacji wzrosną [redacted] w wariantcie bez RSS, oraz [redacted] w wariantcie z RSS.

Analiza wpływu na budżet dla cen enzalutamidu wynikających z art. 13 ustawy o refundacji

Rysunek 3. Oszacowania Agencji, ceny ENZ zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji



Oszacowane wyniki wskazują, iż wydatki płatnika publicznego związane z wydaniem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Xtandi, przy założeniu cen wynikających z art. 13 ustawy o refundacji, w pierwszym roku wzrosną od ok. 2,79 mln zł do ok. 22,04 mln zł, a w drugim roku wzrosną od ok. 5,84 mln zł do ok. 28,81 mln zł, w zależności od wielkości populacji i kosztu leku Zytiga

6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej Wnioskodawca przedstawił dwie propozycje rozwiązań pozwalających uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego zw. z finansowaniem ocenianego produktu leczniczego ze środków publicznych:

1. objęcie refundacją leku generycznego produktu Tracleer (Bosentanum) z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie co najmniej 25% (zgodnie z art. 13 ust. 6 pkt 1 i art. 15 ust. 7 ustawy o refundacji);
2. objęcie refundacją leku generycznego produktu Thromboreductin (Anagrelidum) z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie co najmniej 25% (zgodnie z art. 13 ust. 6 pkt 1 i art. 15 ust. 7 ustawy o refundacji);

Wyniki poniższej tabeli wskazują, że realizacja zaproponowanych przez Wnioskodawcę rozwiązań racjonalizacyjnych (łącznie) pozwoli na uwolnienie środków finansowych z budżetu płatnika publicznego w wysokości: ok. 14,4 mln zł w 2015 r. oraz ok. 15,4 mln zł w 2016 r.

Tabela 33. Oszczędności generowane przez proponowane rozwiązania racjonalizacyjne [mln zł]

Rozwiązanie racjonalizacyjne	Rok 2015	Rok 2016
Rozwiązanie 1.	10,0	10,6
Rozwiązanie 2.	4,4	4,8
Suma uwolnionych środków	14,4	15,4

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy, proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności pokrywające dodatkowe wydatki finansowe związane z refundacją ocenianej technologii lekowej (uwzględniając proponowany RSS) ze środków publicznych, przy uwzględnieniu skrajnego (maksymalnego) scenariusza wielkości populacji w BIA.

Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych, przy jednoczesnej refundacji produktu leczniczego Xtandi (w ramach wnioskowanego programu lekowego) wygeneruje dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości [redacted]. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Pokrycie wydatków na refundację ocenianej technologii [mln zł]

Parametr	Rok 2015	Rok 2016
Wyniki BIA (maksymalne)	[redacted]	[redacted]
Uwolnione środki (AR)	14,4	15,4
Różnica (AR – AWB)	[redacted]	[redacted]

Uwagi analityków:

Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem MZ z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, na wykazie znalazły się odpowiedniki produktu leczniczego Tracleer (Bosentanum), tj. Bopaho (od 01.09.2014 r.), Bosentan Sandoz (od 01.09.2014 r.), oraz Stayveer (od 01.07.2014r.). Produkt leczniczy Tracleer, którego dotyczy przedstawione przez Wnioskodawcę Rozwiązanie 1. nie figuruje na liście leków refundowanych od 01.07.2014 r.

6.1.1. Obliczenia własne agencji

Analitycy Agencji nie stwierdzili nieprawidłowości w oszacowaniach wnioskodawcy, w związku z czym nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń własnych.

7. Uwagi do programu lekowego

Obecnie obowiązujący program lekowy „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 22.10.2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/71/akt.pdf), obejmuje finansowanie w tym wskazaniu octanu abirateronu – komparatora dla enzalutamidu. Proponowany program lekowy dotyczący enzalutamidu „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C61)”, ze względu na bardzo podobne kryteria kwalifikacji i podobieństwo pozostałych zapisów, powinien zostać połączony z istniejącym już programem obejmującym octan abirateronu, wymaga to jednak ujednocnienia zapisów (Tabela 35).

Ponadto należy zwrócić uwagę, że w proponowanym projekcie programu lekowego dla enzalutamidu, w kryteriach włączenia/wykluczenia nie odniesiono się do przyjmowania wcześniej przez pacjentów octanu abirateronu. Według analityków Agencji jest to warte zasygnalizowania, gdyż danych dotyczących stosowania enzalutamidu po wcześniejszej terapii octanem abirateronu jest bardzo niewiele, co utrudnia ocenę skuteczności takiej sekwencji terapii (pCODR 2013, NICE 2014, Omlin 2014, Francini 2014). Podobnie przedstawia się sytuacja z danymi dotyczącymi stosowania octanu abirateronu po enzalutamidzie. W programie lekowym dotyczącym octanu abirateronu nie odniesiono się do tej kwestii.

Tabela 35. Porównanie zapisów projektu programu lekowego dla enzalutamidu z obowiązującym programem lekowym obejmującym octan abirateronu – wybrane różnice

Projekt programu lekowego dla enzalutamidu (ENZ)	Obowiązujący program lekowy obejmujący octan abirateronu (ABI)	Uwagi analityków Agencji
Tytuł programu		
Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C61)	Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)	W projekcie programu dla ENZ w tytule doprecyzowano, że program obejmuje raka gruczołu krokowego z przerzutami. W obydwu badaniach (AFFIRM oraz COU-AA-301) uczestniczyli pacjenci z RGK przerzutowym.
Zapisy w kryteriach kwalifikacji		
2) „rozpoznanie histologiczne raka gruczołu krokowego”	1.1. „Rozpoznanego histologicznie (dopuszczalne kwalifikowanie chorych, u których rozpoznanie ustalono w przeszłości cytologicznie , kiedy histologiczne badanie nie było standardem postępowania diagnostycznego)”	W projekcie programu dla ENZ brak informacji o dopuszczeniu rozpoznania cytologicznego. Zarówno w badaniu AFFIRM jak i w badaniu COU-AA-301, kryteria kwalifikacji dopuszczały potwierdzenie RGK histologiczne lub cytologiczne, przy czym aktualne wytycznymi (PTOK 2013) wskazują badanie histologiczne.
3) „stadium oporności na kastrację (stężenie testosteronu w surowicy wynoszące poniżej 50 ng/dl , tj. wynoszącego 1,7 nmol/l)”	1.2. „W stadium oporności na kastrację, określonym na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 2,0 nmol/l lub mniej).”	Stężenie testosteronu 50 ng/dl odpowiada 1,7 nmol/l – prawidłowa wartość została podana w projekcie programu dla ENZ. Ponadto w obowiązującym programie dla ABI stadium oporności na kastrację zostało zdefiniowane poniżej podanej w programie wartości, a w projekcie programu dla ENZ przy wartości równej lub mniejszej.
5) a) „minimum trzy kolejne wzrosty stężenia PSA (...) przy uwzględnieniu wartości początkowej wynoszącej co najmniej 2 ng/ml ”	1.3. „Z progresją choroby (...) określoną na podstawie 1) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA (...) przy nominalnej wartości PSA >2 ng/ml (...)”	W projekcie programu dla ENZ w kryteriach określania progresji choroby uwzględnia się wartość PSA równą lub większą 2 ng/ml, w obowiązującym programie dla ABI – tylko większą od 2 ng/ml.
Zapisy dotyczące badań przy kwalifikacji		
6) „Scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana w ciągu ostatnich 6 miesięcy)”	1.3. „Scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej)”	Według projektu programu dla ENZ przy kwalifikacji pacjentów do programu należy wykonać scyntyografię, jeśli nie była wykonana w ciągu ostatnich 6 miesięcy, według programu dla ABI –jeśli w ogóle nie była wykonana.

Zapisy dotyczące monitorowania leczenia		
2) „badanie poziomu testosteronu co 3 miesiące”	-	Zapisy odnoszące się do monitorowania poziomu testosteronu znajdują się tyko w projekcie programu dla ENZ. Z tym, że w programie dla ABI testosteron potencjalnie również może być monitorowany - zapisy punktu 2.4 „inne badania w zależności od sytuacji klinicznej”. W obydwu badaniach (AFFIRM oraz COU-AA-301) dokonywano regularnych pomiarów stężenia testosteronu (min. co 12 tygodni).
4) „scyntygrafia nie rzadziej niż co 6 miesięcy lub w przypadku wskazań klinicznych (...)”	2.5. „Scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej (...)”	W projekcie programu dla ENZ scyntygrafia jest przewidziana co 6 miesięcy lub częściej, w programie dla ABI pierwsza scyntygrafia ma mieć miejsce po 6 miesiącach, później nie ma obowiązywanego terminu. W badaniach klinicznych scyntyografię wykonywano co 12 tygodni.
Zapisy dotyczące kryteriów wyłączenia		
1) progresja choroby w trakcie stosowania enzalutamidu, zdefiniowana jako spełnienie co najmniej jednego spośród trzech poniższych kryteriów, podanych w pkt. a-c: a) minimum trzy kolejne wzrosty stężenia PSA łącznie o co najmniej o 50% w stosunku do wartości wyjściowych (oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, przy uwzględnieniu wartości początkowej wynoszącej co najmniej 2 ng/ml), b) wystąpienie objawów progresji zmian w tkankach miękkich ocenianych wg kryteriów RECIST c) 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. W przypadku ich stwierdzenia w pierwszym badaniu w trakcie leczenia dodatkowo konieczne jest stwierdzenie co najmniej dwóch kolejnych nowych ognisk w kolejnej scyntygrafii wykojanej po co najmniej 6 tygodniach);	4.2. Progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów: 1) progresja kliniczna: a) progresja bólu określona jako: - włączenie nowego opioidu na dłużej niż 2 tygodnie lub - wystąpienie SRE (skeletal related events - zdarzeń kostnych) lub b) pogorszenie sprawności pacjenta (wg. klasyfikacji WHO) do co najmniej stopnia 2, 2) progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowych, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml, 3) progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzonych w badaniu RTG. Dla potwierdzenia progresji dwa z powyższych kryteriów muszą wystąpić łącznie.	Kryteria wskazane zarówno w obowiązującym programie lekowym (dla ABI) jak i w projekcie programu lekowego (dla ENZ) odbiegają od kryteriów zakończenia leczenia w badaniach klinicznych COU-AA-301 oraz AFFIRM. W badaniu AFFIRM jako progresję choroby określano wystąpienie zmian w kośćcu, tkankach miękkich lub wystąpienie pow kłań kostnych (SRE). W protokole badania podkreślono, iż badacze nie powinni traktować progresji PSA jako kryterium przerwania leczenia (ze względu na słabą korelację pomiędzy tym wskaźnikiem a przeżyciem). Dodatkowo w protokole zalecano, aby nie przerwać leczenia nawet pomimo stwierdzenia progresji choroby, o ile pacjent nie ma zaplanowanego kolejnego systemowego leczenia przeciwnowotworowego.

Poniżej przedstawiono uwagi ekspertów do proponowanego programu lekowego:

Tabela 36. Uwagi ekspertów do programu lekowego

Ekspert	Uwagi
Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Brak uwag.
Prof.dr hab. n. med. Marek Sosnowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii	Brak uwag.
[REDAKTOWANE]	- *
[REDAKTOWANE]	- *

* uwaga nie odnosi się do zapisów programu lekowego

8. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Xtandi we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2014	<p><u>Rekomendacja pozytywna warunkowa:</u></p> <p>NICE rekomenduje enzalutamid jako opcję terapeutyczną u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, w przypadku gdy nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po stosowaniu docetakselu pod warunkiem dostępności produktu leczniczego zgodnie z warunkami uzgodnionymi w ramach instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Stosowanie enzalutamidu w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, którzy byli wcześniej leczeni octanem abirateronu nie jest ujęte w rekomendacji.</p>
NCPE 2014	<p><u>Rekomendacja negatywna:</u></p> <p>NCPE nie rekomenduje finansowania enzalutamidu w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po terapii docetakselem.</p> <p>NCPE wskazuje, że przy obecnej cenie enzalutamid nie jest efektywny kosztowo w leczeniu dorosłych z opornym na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po leczeniu docetakselem (przy założeniu refundacji octanu abirateronu i kabazytakselu po cenach wskazanych na wykazie).</p>
PBAC 2014	<p><u>Rekomendacja pozytywna:</u></p> <p>PBAC rekomenduje umieszczenie enzalutamidu na liście leków refundowanych w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego po nieudanej terapii docetakselem, na zasadzie minimalizacji kosztów z octanem abirateronu. Odpowiadające dawki leków to 160 mg enzalutamidu i 1 000 mg octanu abirateronu.</p> <p>Przedstawione we wniosku porównanie pośredniego pomiędzy enzalutamidem a octanem abirateronu sugeruje podobną skuteczność w zakresie przeżycia całkowitego. Enzalutamid jest dobrze tolerowany i wykazuje podobny profil bezpieczeństwa do octanu abirateronu, jednak podczas stosowania enzalutamidnie jest wymagane monitorowanie czynności wątroby i ciśnienia krwi, jak ma to miejsce w przypadku stosowania abirateronu.</p>
pCODR 2013	<p><u>Rekomendacja pozytywna:</u></p> <p>pCODR rekomenduje finansowanie enzalutamidu (produkt leczniczy Xtandi) w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których nastąpiła progresja choroby po chemioterapii opartej na docetakselu.</p> <p>Finansowanie powinno dotyczyć pacjentów ze sprawnością ≤ 2 według klasyfikacji ECOG, oraz bez czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu drgawek. Enzalutamid wykazuje korzyść kliniczną w porównaniu z placebo oraz może być alternatywą dla octanu abirateronu u pacjentów po terapii docetakselem (ale nie w skojarzeniu z abirateronem). Pomimo ograniczeń w porównaniu pośrednim, zakładając podobną wycenę obydwu technologii, efektywność kosztowa enzalutamidu jest prawdopodobnie porównywalna do efektywności kosztowej abirateronu.</p>
SMC 2013	<p><u>Rekomendacja pozytywna:</u></p> <p>Enzalutamid został zaakceptowany do stosowania w ramach szkockiego NHS, w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację raka prostaty z przerzutami, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po terapii docetakselem.</p> <p>W uzasadnieniu podano, że wyniki dostępnego badania RCT (III faza, podwójnie zaślepienie) wykazały, iż enzalutamid odznacza się znaczną przewagą nad placebo w zakresie ogólnego przeżycia.</p> <p>Rekomendacja SMC uwzględnia zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka, który poprawia efektywność kosztową enzalutamidu. Zalecenia SMC są uzależnione od dalszej dostępności zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka lub dostępności leku po cenie odpowiadającej lub niższej.</p>
HAS 2013	<p><u>Rekomendacja pozytywna:</u></p> <p>Komisja rekomenduje włączenie enzalutamidu na listę leków refundowanych ze środków publicznych oraz na listę leków dostępnych do stosowania przez szpitale, w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po terapii docetakselem.</p> <p>Zalecany poziom refundacji: 100%.</p> <p>Komisja określiła korzyść kliniczną (SMR) jako znaczącą, a poprawę korzyści klinicznej jako umiarkowaną (ASMR III), podobnie jak w przypadku leku Zytiga (octan abirateronu). Wskazano, iż Xtandi (enzalutamid) jest opcją alternatywną dla octanu abirateronu u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po terapii docetakselem.</p> <p>Komisja podkreśla, że zalecana dawka wynosi 4 kapsułki po 40 mg dziennie czyli, w miesięcznej kuracji 120 kapsułek. Wobec tego, dostępne opakowanie leku: 112 kapsułek nie jest zgodne z zalecanym dawkowaniem.</p>

Dodatkowo odnaleziono dokumenty IQWiG oraz G-BA, w których dokonano oceny dodatkowej korzyści („additional benefit”). W ocenie IQWiG 2013 wskazano, iż u pacjentów z opornym na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami do narządów wewnętrznych, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po stosowaniu docetakselu, jest poszlaka („hint”) istotnej (poziom 2) dodatkowej korzyści enzalutamidu + BSC w porównaniu do BSC. U pacjentów bez przerzutów do narządów wewnętrznych jest poszlaka („hint”) znacznej (poziom 1) dodatkowej korzyści enzalutamidu + BSC w porównaniu do BSC. W decyzji G-BA 2014 wskazano, iż u pacjentów z opornym na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po stosowaniu docetakselu, jest poszlaka („hint”) istotnej (poziom 2) dodatkowej korzyści enzalutamidu + BSC w porównaniu do BSC.



Nie odnaleziono rekomendacji:

- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies Health (CADTH)
- Ontario Ministry of Health and Long-Term Care
- Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)
- Zorginstituut Nederland

9. Opinie ekspertów

Tabela 38. Opinie polskich ekspertów i organizacji pacjentów

Ekspert	Opinia
<p>Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>Argumenty ZA finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych: „ Finansowanie – z publicznych środków i w ramach lekowego programu – enzalutamidu stosowanego u chorych na zaawansowanego i opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją choroby po wcześniejszej chemioterapii docetakselem jest uzasadnione na podstawie wyników prawidłowo zaplanowanego i przeprowadzonego badania II fazy (Scher i wsp.N Eng J Med. 2012; 367: 1187-119). Wyniki cytowanego badania wykazały, że enzalutamid w porównaniu do placebo: - znamienne wydłuża czas przeżycie całkowitego (18,4 wobec 13,6 miesiąca – różnica około 5 miesięcy, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka zgonu o 37%); - znamienne zwiększa wskaźnik odpowiedzi na leczenie w odniesieniu do przerzutów w tkankach miękkich (różnica – 25%); - znamienne wydłuża czas do wystąpienia progresji biochemicznej (różnica – 5,3miesiąca); - znamienne wydłuża czas PFS w badaniach obrazowych (różnica 6,4miesiąca); - znamienne wydłuża czas przeżycia do wystąpienia pierwszego tzw. niekorzystnego zdarzenia kostnego (różnica – 3,4miesiąca); - znamienne zwiększa wskaźnik odpowiedzi pod względem czynników określających jakość życia (różnica – 25%). Wszystkie wymienione wyżej okoliczności są istotne pod względem znaczenia w klinicznej praktyce i uzasadniają rozważenie propozycji umieszczenia enzalutamidu w programie lekowym pod warunkiem potwierdzenia opłacalności w analizie farmakoekonomicznej.”</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych: „Nie dotyczy.”</p> <p>Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu: „Finansowanie – z publicznych środków i w ramach lekowego programu – enzalutamidu stosowanego u chorych na zaawansowanego i opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją choroby po wcześniejszej chemioterapii docetakselem jest uzasadnione na podstawie wyników cytowanego wyżej badania (Scher i wsp.N Eng J Med. 2012; 367: 1187-119; przyp. analityków Agencji) pod warunkiem potwierdzenia opłacalności w analizie farmakoekonomicznej”.</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Marek Sosnowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie Urologii</p>	<p>Argumenty ZA finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych: „Rak gruczołu krokowego z przerzutami w stadium opornym na hormonoterapię jest trudnym zagadnieniem leczniczym. Wdrożenie terapii cytotoksycznej – chemioterapii, jest sposobem postępowania w przypadkach występowania znacznych dolegliwości bólowych, szybko pogarszających jakość życia u tych pacjentów. Stosunkowo efektywne programy lecznicze oparte na docetakselu nie zawsze osiągają efekt zmniejszenia dolegliwości czy zahamowania progresji choroby. Również nie zawsze mogą być kontynuowane ze względu na ich toksyczność i objawy uboczne. Zastosowanie u takich chorych enzalutamidu, powoduje znaczące wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (18,4 mce grupa z enzalutamidem vs 13,6 mcy grupa z placebo), wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, wydłuża też czas przeżycia chorych wolny od zdarzeń kostnych a także zmniejsza dolegliwości bólowe, zmniejsza progresję dolegliwości bólowych oraz wydłuża czas progresji PSA i radiologicznej. Lek jest dobrze tolerowany, częstość występowania działań niepożądanych jest porównywalna do placebo (Howard I.Scher NEJM, 2012, 367).”</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych: bd</p> <p>Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu: jw.</p>
	<p>Argumenty ZA finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych: „Enzalutamid /Xtandi/ winien być wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego chorych na raka stercza opornego na kastrację przy progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia docetakselem”</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych: bd</p> <p>Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu: „Wobec potwierdzonej klinicznie skuteczności enzalutamid powinien być stosowany u chorych z rakiem opornym na kastrację gdy zawodzi leczenie docetaxelem.”</p>

 	<p>Argumenty ZA finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:</p> <p>„(...) Xtandi (enzalutamid) jest lekiem nowoczesnym, działającym poprzez blokowanie aktywności hormonów zwanych androgenami. Blokując androgeny enzalutamid hamuje wzrost i podział komórek raka prostaty.</p> <p>Xtandi (enzalutamid) to nowoczesny i skuteczny lek w walce z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Pacjenci będący w czasie trudnej terapii nowotworowej już od ponad roku dzwonią na telefon zaufania w Stowarzyszeniu z zapytaniami o lek Xtandi. Wiedzę o leku i jego skuteczności w terapii nowotworowej prostaty posiadają z Internetu.”</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:</p> <p>bd</p> <p>Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu:</p> <p>„ (...) Xtandi (enzalutamid) to lek przetestowany i stosowany w krajach zachodniej Europy, poznany ze znakomitej skuteczności w walce z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia Docetaxelem nastąpiła progresja choroby.</p> <p>Reasumując (...) Xtandi (enzalutamid) powinien być wydawany bezpłatnie, stosowany w ramach programu lekowego.”</p>
---	--

Wszyscy eksperci opowiadają się „za” finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Xtandi, żaden z ekspertów nie wskazał argumentów „przeciw”.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 39. Warunki finansowania w krajach UE i EFTA produktu leczniczego Xtandi

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	nie dotyczy	NIE
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Chorwacja	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Dania	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Francja	100%	nie dotyczy	NIE
Grecja	100%	nie dotyczy	NIE
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Holandia	100%	nie dotyczy	NIE
Irlandia	100%	nie dotyczy	NIE
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Niemcy	100%	nie dotyczy	NIE
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Szwajcaria	100%	nie dotyczy	NIE
Szwecja	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Wielka Brytania	100%	nie dotyczy	NIE
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE

Z danych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Xtandi refundowany jest w 8 krajach EU/EFTA (na 31 wskazanych). W żadnym kraju nie jest stosowany instrument dzielenia ryzyka.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 09.09.2014 r., znak MZ-PLA-4610-50(1)/AD/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Xtandi, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938

Wskazanie zawarte we wniosku refundacyjnym to: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksemem nastąpiła progresja choroby”

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami”.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego jest drugim, po raku płuc najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn w Polsce. Roczne tempo wzrostu zapadalności wynosi ponad 2,5%. Do najważniejszych czynników ryzyka należą wiek oraz uwarunkowania genetyczne. Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego lub we wczesnych stadiach rozwoju na ogół nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości takie jak w łagodnym rozroście gruczołu krokowego. Niekiedy pierwszym objawem raka uogólnionego są bóle kostne wywołane przez przerzuty.

Możliwe do zastosowania metody leczenia obejmują: leczenie chirurgiczne, radioterapię oraz leczenie hormonalne. Leczenie hormonalne oraz zabiegi poprawiające jakość życia oraz rzadziej – paliatywna radioterapia dotyczą chorych w bardziej zaawansowanych stadiach. Chemioterapia paliatywna stosowana jest wyłącznie u chorych z przerzutowym RGK opornym na kastrację. Przeżycie pacjentów zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia.

Wnioskowana technologia

Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Enzalutamid kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami. Leczenie enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu.

Alternatywne technologie medyczne

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych oraz opinii ekspertów we wnioskowanym wskazaniu alternatywną technologią medyczną może być octan abirateronu, a także chemioterapia (mitoksantron lub kabazytaksel) i leczenie kortykosteroidami.

Skuteczność kliniczna

W przedstawionym w AKL wnioskodawcy porównaniu pośrednim enzalutamid (ENZ) vs octan abirateronu (ABI), wykonanym w oparciu o dane z badania AFFIRM (ENZ vs PLC) i z badania COU-AA-301 (ABI vs PLC), nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. czasu przeżycia całkowitego: HR=0,91 (95%CI: 0,73; 1,13). W przypadku większości drugorzędowych punktów końcowych, tj. poprawy jakości życia wg FACT-P, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wg stężenia PSA, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wg badania radiograficznego, odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie spadku PSA $\geq 50\%$, odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie oceny tkanek miękkich, odnotowane różnice osiągnęły istotność statystyczną i były na korzyść ENZ. Wyniki te należy jednak traktować z pewną ostrożnością, ze względu na opisane przez wnioskodawcę różnice między badaniami AFFIRM i COU-AA-301, m.in. w definiowaniu części punktów końcowych i w okresie obserwacji.

Autorzy AKL wnioskodawcy nie odnaleźli badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Analiza bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa enzalutamidu i octanu abirateronu wydaje się być porównywalny. Wyniki porównania pośredniego nie wykazały istotnych statystycznie różnic w przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. W przypadku poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych, w grupie przyjmującej enzalutamid zaobserwowano statystycznie istotną mniejszą częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, natomiast większą częstość występowania: ciężkich zaburzeń układu nerwowego ogółem, ciężkiej kompresji rdzenia kręgowego oraz ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem.

W przypadku większości zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych (dostępnego w ramach programu lekowego) produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetaksemem. W analizie podstawowej wnioskodawca przedstawił zestawienie kosztów. Obliczenia wnioskodawcy wskazują na niższy [redacted] koszt terapii EZN niż terapii ABI+prednizon w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. W wariancie bez RSS terapia enzalutamidem jest droższa [redacted] od terapii octanem abirateronu. Dla porównania ENZ z ABI wg analizy wnioskodawcy przy kosztach oszacowanych w analizie podstawowej, cena zbytu netto produktu leczniczego Xtandi wynosi w perspektywie wspólnej w wariancie bez RSS 12 677,83 zł, a w wariancie z RSS [redacted]. Wskazane ceny odpowiadają urzędowym cenom zbytu (13 311,72 zł w wariancie bez RSS, [redacted] w wariancie z RSS) wynikającym z zapisów art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji.

Na podstawie danych zgodnych z komunikatami DGL NFZ, dotyczącymi wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, oraz danych udostępnionych przez NFZ, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne. Oszacowane wyniki wskazują, iż koszt leczenia ENZ byłby wyższy niż koszt terapii ABI+prednizon, zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS. W wariancie bez RSS dodatkowy miesięczny koszt stosowania ENZ w porównaniu do kosztu stosowania ABI + prednizon wynosi [redacted] a odpowiadające CZN dla produktu leczniczego Xtandi wynoszą od 6 269,94 zł do 3 253,56 zł w zależności od przyjętej wartości kosztu za opakowanie octanu abirateronu.

W wariancie z RSS dodatkowy miesięczny koszt stosowania ENZ w porównaniu do kosztu stosowania ABI + prednizon wynosi od [redacted], a odpowiadające CZN dla produktu leczniczego Xtandi wynoszą [redacted] w zależności od przyjętej wartości kosztu za opakowanie octanu abirateronu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xtandi w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD10- 10C61)”.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Xtandi wydatki płatnika publicznego wzrosną w wariancie bez RSS [redacted] zaś przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS odpowiednio [redacted]

W analizie wnioskodawcy zostały przedstawione scenariusze skrajne. W wariancie nieuwzględniającym RSS, dodatkowe wydatki związane z finansowaniem leku Xtandi w scenariuszu minimalnym [redacted] Wg scenariusza maksymalnego wydatki te wyniosą odpowiednio [redacted]. W wariancie z RSS, dodatkowe wydatki w scenariuszu minimalnym [redacted] Wg scenariusza maksymalnego wyniosą odpowiednio: [redacted]

Ze względu na zmianę kosztu leku Zytiga (na podstawie danych udostępnionych przez NFZ, obejmujących koszt octanu abirateronu zrefundowanego w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami oraz danych zgodnych z komunikatem DGL NFZ, dotyczącym wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków wg kodów EAN) analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne.

Dodatkowo, zgodnie z danymi udostępnionymi przez NFZ wielkość populacji docelowej oscyluje w granicach oszacowanych przez wnioskodawcę w BIA (zakres: scenariusz prawdopodobny – maksymalny).

Ponadto, biorąc pod uwagę wielkość populacji oszacowaną przez ekspertów (ok. 600 do 800 osób) jest ona zbliżona do wartości przyjętych w scenariuszu maksymalnym wnioskodawcy (szczegółowe dane dostępne w BIA wnioskodawcy).

Analitycy Agencji oszacowali wyniki uwzględniające następujące zmienne:

- wielkość populacji, tj. min/max (warianty prawdopodobny i maksymalny z AWB wnioskodawcy);
- kosztu leku Zytiga, tj. min/max (minimalny wg DGL do czerwca, maksymalny wg danych NFZ);
- udziału w rynku leku Xtandi w I / II roku refundacji, tj. 20%/40%, 40%/60%, 60%/80%, 80%/100%.

Analiza wpływu na budżet dla cen enzalutamidu zgodnych z wnioskiem refundacyjnym

Oszacowania analityków Agencji wskazują, iż wariant uwzględniający maksymalną wielkość populacji docelowej przy minimalnym koszcie leku Zytiga, dodatkowo wzrastając proporcjonalnie wraz ze wzrostem udziału leku Xtandi w rynku, wygeneruje największe koszty dla płatnika publicznego. Oszacowane wyniki wskazują, iż wydatki płatnika publicznego związane z wydaniem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Xtandi, w pierwszym roku wzrosną od ok. [] do ok. [] w wariantcie bez RSS, oraz od ok. [] do [] w wariantcie z RSS, w zależności od wielkości populacji i kosztu leku Zytiga. Wydatki płatnika publicznego w drugim roku refundacji wzrosną od ok. [] do ok. [] w wariantcie bez RSS, oraz od ok. [] do ok. [] w wariantcie z RSS.

Analiza wpływu na budżet dla cen enzalutamidu wynikających z art. 13 ustawy o refundacji

Oszacowania analityków Agencji wskazują, iż wydatki płatnika publicznego związane z wydaniem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Xtandi, przy założeniu cen wynikających z art. 13 ustawy o refundacji, w pierwszym roku wzrosną od ok. 2,79 mln zł do ok. 22,04 mln zł, a w drugim roku wzrosną od ok. 5,84 mln zł do ok. 28,81 mln zł, w zależności od wielkości populacji i kosztu leku Zytiga

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Enzalutamid w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego po nieudanej terapii docetaksemem uzyskał pozytywne rekomendacje dot. finansowania ze środków publicznych od następujących instytucji: PBAC w 2014, pCODR w 2013, SMC w 2013 oraz HAS w 2013, natomiast NICE w 2014 rekomendował finansowanie enzalutamidu, pod warunkiem dostępności produktu leczniczego zgodnie z warunkami uzgodnionymi w ramach instrumentu dzielenia ryzyka. Jednocześnie NCPE w 2014 nie rekomenduje finansowania enzalutamidu wskazując na nieefektywność kosztową leku przy jego obecnej cenie.

12. Źródła

Problem decyzyjny

Kordek 2007	Kordek R., Pawłęga J., Onkologia : podręcznik dla studentów i lekarzy, ViaMedica, Gdańsk 2007
Krzemieniecki 2012	Krzemieniecki K. Rak gruczołu krokowego. Gajewski P. (red) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2012, str. 2161-2164
PTOK/PUO 2013	Krzakowski M. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Gdańsk 2013

Rekomendacje kliniczne

ASCO, CCO 2014	Basch E. et al., Systemic Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline, Journal of Clinical Oncology 2014 http://jco.ascopubs.org/content/early/2014/09/17/JCO.2013.54.8404.full.pdf+html (dostęp na dzień 29.10.2014)
AUA 2014	Cookson M. et al., American Urological Association (AUA) Guideline, Castration – Resistant Prostate Cancer 2014, http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Castration-Resistant-Prostate-Cancer.pdf (dostęp na dzień 29.10.2014)
EAU 2014	Mottet N., et al. Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology 2014 http://www.uroweb.org/gls/pdf/1607%20Prostate%20Cancer_LRV3.pdf (dostęp na dzień 29.10.2014)
ESMO 2013	Horwich A. et al., European Society for Medical Oncology, Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2013, http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines/Urogenital-Cancers/Prostate-Cancer (dostęp na dzień 29.10.2014)
NCCN 2014	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer, Version 2.2014,
PTOK 2013	Krzakowski M. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Gdańsk 2013 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf (dostęp na dzień 29.10.2014)

Badania pierwotne

De Bono 2011	De Bono J. S. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer, New England Journal of Medicine. 364 (21) (pp 1995-2005), 2011
De Bono 2013a	De Bono J.S. et al. Baseline characteristics and efficacy outcomes of patients with long-term exposure to enzalutamide during the Phase III AFFIRM trial, European Urology, Supplements. Conference: 5 European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers, EMUC 2013 Marseille France. Conference Publication: (var.pagings). 12 (6) (pp 172-173), 2013.
De Bono 2013b	De Bono J. et al., Assessing the impact of prior treatments on the efficacy of enzalutamide (ENZ): A subanalysis of the phase 3 AFFIRM trial, European Journal of Cancer. Conference: European Cancer Congress 2013, ECC 2013 Amsterdam Netherlands. Conference Publication 2013
EMA 2012	EMA Zytiga abiraterone, CHMP assessment report, 15 November 2012 EMA/CHMP/755312/2012 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
EMA 2013	EMA, Xtandi enzalutamide, CHMP assessment report, 25 April 2013 EMA/CHMP/383457/2013 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002639/WC500144998.pdf (dostęp na dzień 31.10.2014)
FDA 2012	FDA, Addendum to Clinical Review of NDA 203415 for XTANDI (enzalutamide), 2012; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203415Orig1s000MedR.pdf (dostęp na dzień 31.10.2014)
Fizazi 2012a	Fizazi K. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: Final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study, The Lancet Oncology. 13 (10) (pp 983-992), 2012
Fizazi 2012b	Fizazi K. et al. Impact of enzalutamide, an androgen receptor signaling inhibitor, on time to first skeletal related event (SRE) and pain in the phase 3 AFFIRM study, Annals of Oncology, vol 23, suppl 9, 2012

- Gardner 2012 Gardner T. et al. Effect of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI), on overall survival in patients with prostate cancer postdocetaxel: Results from the phase III AFFIRM study, *Clinical Advances in Hematology and Oncology*, 2012, 10 (4) (pp 8-9)
- Goodman 2013 Goodman O. B. Jr et al. Exploratory analysis of the visceral disease subgroup in a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer, *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013 Oct 1. doi: 10.1038/pcan.2013.41
- Harland 2013 Harland S. et al. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy, *European Journal of Cancer*. 49 (17) (pp 3648-3657), 2013
- Logothetis 2012 Logothetis C. J. et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial, *The Lancet Oncology*. 13 (12) (pp 1210-1217), 2012
- Loriot 2013 Loriot Y. et al. Outcomes in patients with liver or lung metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: Results from the phase III AFFIRM trial, *Journal of Clinical Oncology*. Conference: 2013 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States. Conference Publication: (var.pagings). 31 (15 SUPPL. 1), 2013. Date of Publication: 20 May 2013
- Merseburger 2013 Merseburger A. S. et al. Enzalutamide (ENZA) has similar effect in European (EU) and North American (NA) men despite regional differences in diagnosis and treatment: AFFIRM trial subanalysis. *Urologe – Ausgabe A*. Conference: 65. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie Dresden Germany. Conference Start: 20130925 Conference End: 20130928. Conference Publication: (var.pagings). 52 (1 SUPPL. 1) (pp 76), 2013. Date of Publication: September 2013
- Miller 2013 Miller K. et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life (HRQoL) in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) following docetaxel-based therapy: Results from the AFFIRM study, *Journal of Clinical Oncology*. Conference: 2013 Genitourinary Cancers Symposium Orlando, FL United States. Conference Start: 20130214 Conference End: 20130216. Conference Publication: (var.pagings). 31 (6 SUPPL. 1), 2013. Date of Publication: 20 Feb 2013
- Montgomery 2013 Montgomery R. B. et al. Effect of corticosteroid (CS) use at baseline (CUB) on overall survival (OS) in patients (pts) receiving abiraterone acetate (AA): Results from a randomized study (COU-AA-301) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel (D), *Journal of Clinical Oncology*. Conference: 2013 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States. Conference Publication: (var.pagings). 31 (15 SUPPL. 1), 2013
- Mulders 2013 Mulders P. F. et al. Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate in an Elderly Patient Subgroup (Aged 75 and Older) with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Docetaxel-based Chemotherapy, *Eur Urol*. 2013 Sep 20. pii: S0302-2838(13)00992-5. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.005
- Saad 2013 Saad F. et al. Efficacy outcomes by baseline prostate-specific antigen (PSA): Results from the phase 3 AFFIRM trial, *Journal of Urology*. Conference: 2013 Annual Meeting of the American Urological Association, AUA San Diego, CA United States. Conference Start: 20130504 Conference End: 20130508. Conference Publication: (var.pagings). 189 (4 SUPPL. 1) (pp e324), 2013. Date of Publication: April 2013
- Scher 2013a Scher H. et al. Impact of on-study corticosteroid use on efficacy and safety in the phase III AFFIRM study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor inhibitor, *Journal of Clinical Oncology*. Conference: 2013 Genitourinary Cancers Symposium Orlando, FL United States. Conference Start: 20130214 Conference End: 20130216. Conference Publication: (var.pagings). 31 (6 SUPPL. 1), 2013. Date of Publication: 20 Feb 2013
- Scher 2013b Scher H. et al. Sensitivity analyses for radiographic progression-free survival (rPFS): Results from the phase 3 AFFIRM trial comparing enzalutamide to placebo, *European Journal of Cancer*. Conference: European Cancer Congress 2013, ECC 2013 Amsterdam Netherlands. Conference Start: 20130927 Conference End: 20131001. Conference Publication: (var.pagings). 49(pp S684), 2013. Date of Publication: September 2013
- Scher 2012c Scher H. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy, *New England Journal of Medicine*, 2012, 367 (13) (pp 1187-1197)
- Sternberg 2013 Sternberg C. N., et al. Outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: Results from the phase III AFFIRM trial, *Journal of Clinical Oncology*. Conference: 2013 Genitourinary Cancers Symposium Orlando, FL United States. Conference Publication: (var.pagings). 31 (6 SUPPL. 1), 2013

Sternberg 2014 Sternberg C. N. et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial, *Ann Oncol*, 2014 Feb; 25(2): 429-34

Badania wtórne

Tan 2014 Tan P.S. et al.. Hormonal therapeutics enzalutamide and abiraterone acetate in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel-an indirect comparison, *Clinical Medicine Insights: Oncology*, 2014; 8: 29-36

Francini 2014 Francini E., et al. No clear evidence of a clinical benefit of a sequential therapy regimen with abiraterone acetate and enzalutamide. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2014, 14 (10): 1135-1140

Omlin 2014 Omlin A., et al. Sequential use of novel therapeutics in advanced prostate cancer following docetaxel chemotherapy. *Therapeutic Advances in Urology*, 2014, Vol 6(1) 3–14

Analiza ekonomiczna

Wilson 2013 Wilson L. et al., New therapeutic options in metastatic castration-resistant prostate cancer: Can cost-effectiveness analysis help in treatment decisions? *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 2013, 0: 1-9

STA 2013 National Institute for Health and Care Excellence, Enzalutamide (XTANDITM) for the treatment of adult men with metastatic castrate-resistant prostate cancer whose disease has progressed on or after docetaxel therapy, Single Technology Assessment, June 2013

Rekomendacje refundacyjne

NICE 2014 National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. NICE technology appraisal guidance 316, 2014 <http://www.nice.org.uk/guidance/ta316/resources/guidance-enzalutamide-for-metastatic-hormonerelapsed-prostate-cancer-previously-treated-with-a-docetaxelcontaining-regimen-pdf> (dostęp na dzień 29.10.2014)

NCPE 2014 National Centre for Pharmacoeconomics, Cost Effectiveness of enzalutamide (Xtandi®) for the treatment of adults with metastatic castration-resistant prostate cancer whose disease has progressed on or after docetaxel, 2014 <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2014/04/Enzalutamide.-April-14.pdf> (dostęp na dzień 29.10.2014)

PBAC 2014 The Pharmaceutical Benefits Scheme, Positive Recommendations, lipiec 2014 <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2014-07> (dostęp na dzień 29.10.2014)

pCODR 2013 Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), pCODR Expert Review Committee, Final Recommendation, <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-xtandi-fn-rec.pdf> (na dzień 29.10.2014)

SMC 2013 Scottish Medicines Consortium (SMC), enzalutamide 40mg soft capsules (Xtandi®) SMC No. (911/13), 4 października 2013 http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/enzalutamide_Xtandi_FINAL_October_2013_Amended_08.11.13.pdf (na dzień 29.10.2014)

HAS 2013 Haute Autorité de Santé (HAS), Commission de la Transparence, XTANDI 40 mg, capsule molle, 20 listopada 2013, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13108_XTANDI_PIC_INS_Avis2_CT13108.pdf (na dzień 29.10.2014)

Inne

MZ 22102014 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71)

13. Załączniki

- Zał. 1. Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna wersja 1.0. [REDACTED].
Warszawa, 15 maja 2014 r.
- Zał. 2. Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem. Analiza ekonomiczna wersja 1.1. [REDACTED].
[REDACTED]. Warszawa, 15 października 2014 r.
- Zał. 3. Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wersja 1.1. [REDACTED].
[REDACTED] Warszawa, 15 października 2014 r.
- Zał. 4. Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem. Analiza racjonalizacyjna wersja 1.1. [REDACTED].
[REDACTED]. Warszawa, 15 października 2014 r.