



**Agencja Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji**

**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie  
urzędowej ceny zbytu leku**

**Xtandi (enzalutamid)  
w ramach programu lekowego  
„Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu  
krokowego u pacjentów niestosujących  
dotychczas chemioterapii (ICD-10 C 61)”.**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTMiT-OT-4351-27/2015

Data ukończenia: 31.07.2015 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. z 2014, poz.782 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 i Taryfikacji.

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. z 2014, poz.782 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 i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

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. z 2014, poz.782 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 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

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

**Wykaz skrótów**

<b>ABI</b> – octan abirateronu
<b>AE</b> – Analiza Ekonomiczna
<b>AEs</b> – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b> – Analiza Kliniczna
<b>APD</b> – Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>AR</b> – Analiza Racjonalizacyjna
<b>AWA</b> – Analiza Weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b> – Analiza Wpływu na Budżet
<b>bd</b> – brak danych
<b>BSC</b> – (ang. best supportive care) – najlepsze leczenie wspomagające /leczenie objawowe
<b>CD</b> – cena detaliczna
<b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CHT</b> – chemioterapia
<b>CI</b> – (ang. confidence interval) – przedział ufności
<b>CR</b> – (ang. complete response) odpowiedź całkowita
<b>CZN</b> – cena zbytu netto
<b>DDD</b> – zdefiniowana dawka dzienna (ang. defined daily dose)
<b>DOC</b> – docetaksel
<b>EMA</b> – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ENZ</b> – enzalutamid
<b>FACT-P</b> – (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate) – funkcjonalna ocena terapii nowotworów gruczołu krokowego, kwestionariusz oceny jakości życia
<b>FDA</b> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>HR</b> – (ang. hazard ratio) – hazard względny
<b>HTA</b> – (ang. Health Technology Assessment) – ocena technologii medycznych
<b>ICD</b> – (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>ICUR</b> – (ang. incremental cost-utility ratio) – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów
<b>ITT</b> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention-to-treat analysis)
<b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b> – 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.)
<b>mCRPC</b> - (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer) – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
<b>nd</b> – nie dotyczy
<b>NFZ</b> – Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>n/o</b> – nie osiągnięto
<b>OS</b> – (ang. overall survival) – przeżycie całkowite
<b>OR</b> – (ang. odds ratio) – iloraz szans
<b>p.o.</b> – (łac. per os) – doustnie
<b>PFS</b> – (ang. progression-free survival) – przeżycie wolne od progresji choroby
<b>PKB p.c.</b> – Produkt Krajowy Brutto per capita
<b>PLC</b> – placebo
<b>PO</b> – poziom odpłatności
<b>PR</b> – (ang. partial response) odpowiedź częściowa
<b>PSA</b> – (ang. prostate-specific antigen) - swoisty antygen sterczowy
<b>QALY</b> – (ang. quality adjusted life-years) lata życia skorygowane o jakość
<b>RCT</b> – (ang. randomized controlled trial) – kontrolowane badanie z randomizacją
<b>RD</b> - (ang. risk difference) – różnica ryzyka

**RGK** – rak gruczołu krokowego

**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 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

**rPFS** – (ang. radiographic progression-free survival) czas przeżycia wolny od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego

**SAEs** – (ang. serious adverse events) ciężkie zdarzenia niepożądane

**SD** – (ang. standard deviation) – odchylenie standardowe

**SRE** – (ang. skeletal-related events) – powikłania kostne

**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

**URPLWMiPB** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015r., poz. 581 z późn. zm.)

**WDŚ** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

**WLF** – wysokość limitu finansowania

**ZN** – zdarzenia niepożądane

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>8</b>
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 .....	11
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	11
2.5.2. Status rejestracyjny .....	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
2.5.3.1. Opis proponowanego programu lekowego.....	13
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>14</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	18
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	19
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 .....	20
3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	20
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	22
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	22
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	23
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	24
3.3.4. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa .....	26
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>28</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	28
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	28
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	30
4.4. Wyniki analizy ekonomicznej .....	33
4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	33
4.4.1. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	33
4.4.2. Obliczenia własne Agencji.....	34

---

<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>35</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	35
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	35
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	37
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	37
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	39
<b>6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę</b> .....	<b>40</b>
<b>7. Uwagi do programu lekowego</b> .....	<b>41</b>
<b>8. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii</b> .....	<b>44</b>
<b>9. Opinie ekspertów</b> .....	<b>45</b>
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach</b> .....	<b>47</b>
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>49</b>
<b>12. Źródła</b> .....	<b>52</b>
<b>13. Załączniki</b> .....	<b>53</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

---

Data i znak pisma Ministra Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR):

- 28.05.2015 r; PLR.4600.545.2015.2.KWA
- 

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:  
„W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.”
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Lek wydawany bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza efektywności klinicznej
  - 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 28.05.2015 r., znak PLR.4600.545.2015.2.KWA, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT 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. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany we wskazaniu: „W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.”

Wnioskowane warunki objęcia refundacją wskazują, iż lek ma być dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C 61)”.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 07.07.2015 r., znak AOTMiT-OT-4351-27/ER/2015, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 08.07.2015 r., znak PLR.4600.545.2015.3.KWA, Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 24.07.2015 r., pismem znak PLR.4600.545.2015.4.KWA, Minister Zdrowia przekazał do Agencji uzupełnienia. Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, wersja 1.0. [REDACTED], Warszawa, 16 lutego 2015 r.
- Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana. Analiza ekonomiczna, wersja 1.1. [REDACTED], Warszawa, 22 lipca 2015 r.
- Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1. [REDACTED], Warszawa, 22 lipca 2015 r.
- Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana. Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.1. [REDACTED], Warszawa, 22 lipca 2015 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w poniżej.

- 1) Analiza kliniczna nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych w zakresie parametrów skuteczności i bezpieczeństwa stanowiących przedmiot badań (**§ 4. ust. 1 pkt 4 lit. c Rozporządzenia**). W związku z niespełnieniem ww. zapisu nie jest możliwa weryfikacja spełnienia zapisów **§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia**.

#### Uwagi analityków Agencji



Przedstawiony powyżej punkt wskazujący na niespełnienie zapisów wynikających z rozporządzenia o wymaganiach minimalnych, ma w opinii analityków Agencji niewielki wpływ na obniżenie wiarygodności analiz wnioskodawcy.

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

Produkt leczniczy Xtandi nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Poniżej przedstawiono stanowiska Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji technologii alternatywnej (octanu abirateronu) stosowanej we wnioskowanym wskazaniu

**Tabela 1. Stanowiska Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości oraz Rekomendacje Prezesa**

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
<b>Octan abirateronu</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> usunięcie świadczenia "Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie".</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Omawiana technologia nie ma jeszcze udokumentowanej w pełni skuteczności klinicznej w tym wskazaniu. Terapia obarczona jest znaczną toksycznością której nie równoważą potencjalnie możliwe do uzyskania korzyści zdrowotne. Koszt terapii wielokrotnie przekracza przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 48/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b> świadczenia opieki zdrowotnej „podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie”, z wykazu świadczeń gwarantowanych rozumianych, jako wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie wnioskowanego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Dla ocenianej technologii, dotychczasowe wyniki wykorzystanego w raporcie w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej randomizowanego badania klinicznego, w większości punktów końcowych posiadają udokumentowaną skuteczność, a występujące różnice są istotne statystycznie, (jedynie dla przeżycia całkowitego nie ma danych ostatecznych), jednak wnioskowanie odnośnie finansowania jej ze środków publicznych wydaje się przedwczesne - wspomniane badanie nie zostało dotychczas ukończone, a zastosowany w badaniu komparator to placebo.</p> <p>Ponadto ocenę skuteczności wnioskowanej technologii oparto w dużej części na drugorzędowych punktach końcowych (przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby, progresja PSA), które nie posiadają dla pacjenta wartości istotnej klinicznie, a wykazany pozytywny trend w stosunku do wydłużenia przeżycia całkowitego w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną, nie może stanowić wiarygodnej podstawy do podjęcia finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.</p> <p>Równocześnie profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w stosunku do oferowanych przez nią korzyści zdrowotnych nie jest zadowalający (wykazano znamienne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego, zdarzenia niepożądanego prowadzącego do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia, nadciśnienia we wszystkich stopniach toksyczności, i in.).</p> <p>Z uwagi na brak możliwości pozyskania niezbędnych danych Agencja nie przeprowadziła szacowania kosztów terapii we wnioskowanym wskazaniu, jednak odnalezione przez Agencję informacje dotyczące przetargów na zakup produktu leczniczego Zytiga, przeprowadzonych w latach 2012-2013 r., i uzyskanej ceny za opakowanie leku pozwalają wnioskować, że koszty przedmiotowej terapii mogą być niewspółmiernie wysokie do potencjalnych korzyści zdrowotnych uzyskanych z jej wprowadzenia.</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 mniejszy). Dane epidemiologiczne dotyczące RGK w Polsce wskazują, iż liczba zachorowań na te nowotwory dynamicznie wzrastała w ostatnich trzech dekadach osiągając w 2010 roku ponad 9000 przypadków. W ciągu trzech dekad liczba zachorowań wzrosła około 5-krotnie. Wg danych z lat 2003-2005, 5 -letnie przeżycie wśród pacjentów z nowotworami gruczołu krokowego wynosi 76,4% (por. z danymi z 2000 - 2002 r. 5 -letnie przeżycie = 65,2%). Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych gruczołu krokowego wynosiła zaś w 2010 roku 3940.

Źródło: PTOK 2013; <http://onkologia.org.pl/k/epidemiologia/> (dostęp z dnia 12/06/2015)

Tabela 2. Oszacowanie populacji wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
<p><b>Prof. dr. hab. Marek Sosnowski</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie Urologii</p>	<p>„Spośród 10000 nowych rozpoznań RGK, około 30% są w stadium zaawansowania miejscowego lub rak przerzutowy wymagający leczenia hormonalnego – ADT. Od 5% do 8% nowych rozpoznań RGK to postać przerzutowa, która w ciągu 2-7 lat leczenia hormonalnego przekształci się w postać oporną na leczenie ADT (...). W wyniku progresji choroby nowotworowej raka stercza umiera rocznie w Polsce w ostatnich latach około 4000 mężczyzn. Analizując w/w dane i oceniając również przeciwwskazania do zastosowania w/w technologii medycznej w leczeniu HRPC, mogę ocenić liczbę potencjalnych chorych do leczenia w granicach od 1000 do 1500 rocznie.”</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>„W Polsce w 2010 roku zanotowano 3940 zgonów z powodu raka stercza (...). Według mojej oceny w skali rocznej ok. do 1000-1500 pacjentów może spełniać kryteria włączenia do programu rocznie (tj. progresja bez wskazań do chemioterapii). (...) Dokładne oszacowanie liczb chorych do ew. kwalifikacji jest dość trudne (nie są obecnie kwalifikowani do aktywnej terapii).”</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>„W Polsce enzalutamid przed chemioterapią nie jest stosowany. (...) Według moich przypuszczeń jest to ki kaset chorych rocznie, ok 500.”</p>

### Etiopatogeneza

Do najważniejszych czynników ryzyka należą wiek oraz uwarunkowania genetyczne. RGK rozpoznaje się zazwyczaj po 65. roku życia, zaś kilkakrotnie 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, będące raczej następstwem współistnienia łagodnego rozrostu stercza. Niekiedy pierwszym objawem raka uogólnionego są bóle kostne wywołane przez przerzuty.

Źródło: PTOK 2013

### Diagnostyka

Pierwszym badaniem zwykle wykonywanym u mężczyzn z podejrzeniem raka stercza jest badanie palcem przez odbytnicę (DRE, digital rectal examination). Dodatkowo, ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS, transrectal ultrasonography) pozwala uwidocznzyć 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 (wskazaniem do wykonania biopsji jest podwyższenie stężenia PSA w surowicy, podejrzenie RGK powzięte na podstawie DRE i/lub TRUS).

Źródło: PTOK 2013; <http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/> (dostęp z dnia 12/06/2015)

### Leczenie i cele leczenia

Wybór strategii leczenia raka gruczołu krokowego jest uzależniony od stopnia zaawansowania nowotworu, przynależności do grupy ryzyka, a także oczekiwanej długości życia. 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). Po uniezależnieniu się nowotworu od androgenów występuje hormonooporność — stosuje się wówczas CHTpaliatywną, leki hormonalne nowej generacji (np. abirateron) i/lub RTH przerzutów. Celem paliatywnej CHT jest wydłużenie czasu przeżycia (docetaksel, kabazytaksel) i zmniejszenie dolegliwości bólowych (mitoksantron, docetaksel).

Źródło: PTOK 2013, <http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/> (dostęp z dnia 12/06/2015)

### 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 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN</b>	Xtandi, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938
<b>Kod ATC</b>	bd
<b>Postać</b>	kapsułki miękkie
<b>Substancja czynna</b>	enzalutamid
<b>Droga podania</b>	doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	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.

Źródło: ChPL Xtandi

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna (EMA)
<b>Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	21/06/2013
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana;</li> <li>w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.</li> </ul>
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej
<b>Status leku sierocego</b>	NIE

Źródło: ChPL Xtandi

## 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Program Lekowy
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	„W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.”
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	

Źródło: Wniosek refundacyjny

## 2.5.3.1. Opis proponowanego programu lekowego

Poniżej przedstawiono wybrane założenia uzgodnionego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C 61)”.

Tabela 6. Wybrane elementy wnioskowanego programu lekowego

<p><b>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia enzalutamidem</b></p>	<p>Do leczenia enzalutamidem w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, spełniający poniższe warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza;</li> <li>2) stadium oporności na kastrację określane jako progresja nowotworu wg kryteriów w pkt 3) przy kastracyjnym stężeniu testosteronu (<math>\leq 50</math> ng/dl lub <math>\leq 1,7</math> nmol/l); u chorych po kastracji chirurgicznej nie jest konieczne ocenianie stężenia testosteronu;</li> <li>3) progresja choroby określana na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- wzrostu stężenia PSA łącznie o <math>\geq 25\%</math> (co najmniej 2 ng/ml), potwierdzonego po <math>\geq 3</math> tygodniach lub</li> <li>- progresji zmian w tkankach miękkich ocenianych wg kryteriów RECIST,</li> <li>- progresji zmian w kościach definiowanych jako co najmniej dwie nowe zmiany w scyntygrafii kości.</li> </ul> </li> <li>4) nie leczeni aktualnie opioidami z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości);</li> <li>5) stan sprawności 0-1 według WHO;</li> <li>6) wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
<p><b>3. Kryteria uniemożliwiające włączenie chorego do programu</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>2) wcześniejsze leczenie z zastosowaniem chemioterapii (z wyjątkiem chemioterapii (neo) adjuwantowej), abirateronu i ketokonazolu (z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia przeciwgrzybiczego);</li> <li>3) nasilenie bólu w skali VAS <math>\geq 4</math>;</li> <li>4) należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Xtandi pacjentom z napadami padaczkowymi w wywiadzie lub innymi opisanymi w wywiadzie czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia;</li> <li>5) niewydolność nerek (stężenie kreatyniny <math>&gt; 177</math> <math>\mu\text{mol/L}</math> (2 mg/dl));</li> <li>6) ciężka niewydolność wątroby (klasa C wg skali Child - Pugh);</li> <li>7) niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego;</li> <li>8) rozpoznanie drobnokomórkowego raka stercza.</li> </ol>
<p><b>4. Kryteria wyłączenia z programu</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>2) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. progresja kliniczna <ol style="list-style-type: none"> <li>a) progresja objawowa określana jako <ul style="list-style-type: none"> <li>- włączenie nowego opioidu na dłużej niż 2 tygodnie lub</li> <li>- wystąpienie objawowych SRE (skeletal related events – zdarzeń kostnych)</li> </ul> </li> <li>lub</li> <li>b) pogorszenie sprawności pacjenta (wg klasyfikacji WHO) do co najmniej stopnia 2</li> </ol> </li> <li>2. progresja PSA określona jako: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wzrost stężenia PSA o co najmniej 25% (<math>\geq 2</math> ng/ml) w stosunku do nadiru, potwierdzony po <math>\geq 4</math> tygodniach (w przypadku braku obniżenia stężenia PSA pod wpływem leczenia, kryterium progresji jest wzrost stężenia PSA o co najmniej 25% (<math>\geq 2</math> ng/ml) oceniany po <math>\geq 12</math> tygodniach leczenia).</li> <li>3. progresja radiologiczna, określana jako: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk w scyntygrafii kości (w porównaniu do badania wykonanego co najmniej 3 m-ce po rozpoczęciu leczenia)</li> <li>b) progresja zmian w tkankach miękkich wg RECIST 1.1.</li> </ol> </li> </ol> </li> </ol> <p>Dla potwierdzenia progresji dwa z powyższych kryteriów (1., 2. lub 3.) muszą wystąpić łącznie</p> </li> <li>3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego,</li> <li>4) rezygnacja świadczeniobiorcy.</li> </ol>

### 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

Poniżej przedstawiono interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanym wskazaniu na podstawie wybranych wytycznych klinicznych (data wyszukiwania: 16.06.2015 r.).

**Tabela 7. Interwencje rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu wg wybranych wytycznych klinicznych**

Organizacja, rok, kraj	Treść rekomendacji (zalecane interwencje)
<p><b>EAU 2015 (Europa)</b></p>	<p><u>U chorych na przerzutowego CRPC bez objawów lub z objawami o niewie kim nasileniu (bez przerzutów do narządów wewnętrznych) zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- octan abirateronu</li> <li>- sipuleucel-T</li> <li>- <b>enzalutamid</b></li> <li>- docetaksel (stosowanie w tej populacji nie zostało do końca wyjaśnione)</li> </ul> <p>Dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chorzy na przerzutowego CRPC powinni być leczeni przez wielodyscyplinarny zespół.</li> <li>- U chorych z przerzutowym CRPC z objawami przerzutów do kości niezakwalifikowanych do leczenia docetakselem lub z progresją choroby po zastosowaniu docetakselu, po leczeniu radem-223 wykazano wystąpienie korzyści w czasie przeżycia.</li> <li>- Leczenie chorych z objawami, u których stwierdzono odległe przerzuty do kości, powinno zostać nakierowane na poprawę jakości życia oraz (w głównej mierze) na redukcję bólu.</li> <li>- Chorym z przerzutami do kości można podać leki ochraniające kości (denosumab wykazał wyższość nad kwasem zoledronowym) w celu zapobiegania powikłaniom kostnym. Niemniej jednak należy wziąć pod uwagę bilans korzyści z leczenia i toksyczność tych leków, szczególnie w odniesieniu do martwicy kości szczęki.</li> <li>- Suplementy: wapń i witamina D powinny być stosowane systematycznie w terapii opartej na DEN lub bisfosfonianach.</li> <li>- U chorych z objawami ze strony układu nerwowego, operacja chirurgiczna w obrębie kręgosłupa lub odbarczająca radioterapia mogą być wskazane jako interwencje ratujące. Najpierw należy zawsze rozważyć wysokie dawki kortykosteroidów</li> <li>- W leczeniu bolesnych przerzutów do kości, zaleca się wczesną terapię paliatywną, taką jak radionuklidy, napromienianie wiązką zewnętrzną oraz leki przeciwbólowe</li> <li>- Leki takie jak: kabazytaksel, octan abirateronu, <b>enzalutamid</b>, sipuleucel-T, wykazują udowodniony wpływ na wydłużenie przeżycia u chorych na mCRPC w podeszłym wieku, zarówno leczonych chemioterapeutycznie, jak i tych, którzy tego leczenia nie otrzymali.</li> </ul>
<p><b>AUA 2015 (USA)</b></p>	<p>U chorych na przerzutowego CRPC bez objawów lub objawami o niewielkim nasileniu, niestosujących uprzednio chemioterapii, z dobrym stanem sprawności zaleca się (biorąc pod uwagę preferencje pacjenta, cele terapii oraz rozpoczęcie leczenia od jak terapii o najmniejszej toksyczności):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- octan abirateronu+ prednizon;</li> <li>- <b>enzalutamid</b>;</li> <li>- docetaksel;</li> <li>- sipuleucel-T;</li> <li>- terapię lekami deprivacji androgenowej pierwszej generacji (bikalutamid, nilutamid lub flutamid), ketokonazol + steroidy lub obserwację chorych, którzy nie kwalifikują się bądź nie akceptują leczenia standardowego.</li> </ul>

Organizacja, rok, kraj	Treść rekomendacji (zalecane interwencje)
NCCN 2015 (USA)	<p><u>Zalecenia w przypadku wykazania w badaniach obecności przerzutów w CRPC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zaleca się utrzymywać kastracyjne stężenie testosteronu w surowicy;</li> <li>- należy rozważyć terapię denosumabem lub kwasem zoledronowym jeśli występują przerzuty do kości;</li> <li>- zaleca się zastosowanie leczenia sipuleucelem-T u chorych bez objawów lub z łagodnymi objawami, bez przerzutów do wątroby, z oczekiwaną długością życia powyżej 6 mies., stanem sprawności ECOG 0-1;</li> <li>- zaleca się zastosować radioterapię paliatywną w przypadku bolesnych przerzutów do kości;</li> <li>- zaleca się stosowanie BSC.</li> </ul> <p><u>Zalecenia w przypadku chorych na przerzutowego CRPC bez przerzutów do narządów wewnętrznych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>enzalutamid;</b></li> <li>- octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem dla chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia docetakselem;</li> <li>- docetaksel w skojarzeniu z prednizonem (mimo, że większość bezobjawowych chorych nie otrzymuje chemioterapii, ze względu na korzystny wpływ na przeżycie zalecane jest rozważenie podania docetakselu u chorych z objawami gwałtownej progresji choroby lub przerzutami do narządów wewnętrznych);</li> <li>- rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (nie zatwierdzono stosowania radu-223 wraz z docetakselem lub innym rodzajem chemioterapii);</li> <li>- udział chorego w badaniu klinicznym;</li> <li>- wtórne leczenie hormonalne (tj. antyandrogeny, odstawienie antyandrogenów, ketokonazol, kortykosteroidy).</li> </ul> <p><u>Zalecenia w przypadku chorych na przerzutowego CRPC z przerzutami do narządów wewnętrznych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- docetaksel w skojarzeniu z prednizonem (mimo, że większość bezobjawowych chorych nie otrzymuje chemioterapii, ze względu na korzystny wpływ na przeżycie zalecane jest rozważenie podania docetakselu u chorych z objawami gwałtownej progresji choroby lub przerzutami do narządów wewnętrznych);</li> <li>- <b>enzalutamid;</b></li> <li>- octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem dla chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia docetakselem;</li> <li>- alternatywna chemioterapia (mitoksantron) dla chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia docetakselem;</li> <li>- udział chorego w badaniu klinicznym.</li> </ul>
PTOK 2013 (Polska)	<p>„Zasadniczą metodą postępowania zachowawczego w przypadku choroby zaawansowanej (brak możliwości leczenia radykalnego) jest hormonoterapia (HTH), polegająca na eliminowaniu androgenów endogennych lub blokowaniu receptorów androgenowych w komórkach raka.”</p> <p>„Po uniezależnieniu się nowotworu od androgenów (...) występuje hormonooporność — wówczas stosuje się paliatywną CTH, leki hormonalne nowej generacji (np. abirateron) i/lub RTH przerzutów. W przypadku powłok zaawansowanego RGK (np. złamania patologiczne, wodonercze, niedokrwistość, ból) podejmuje się staranne leczenie objawowe.”</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 inh bitorem CYP17 (enzym biorący udział w syntezie androgenów), i <b>enzalutamid</b> (antyandrogen nowej generacji, który poza blokowaniem samego receptora androgenowego hamuje także jego przemieszczanie się do jądra komórkowego i interakcję z DNA).</p>

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych w ramach leczenia mCRPC bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu zalecane są przede wszystkim: octan abirateronu (w skojarzeniu z prednizonem), enzalutamid, sipuleucel-T oraz docetaksel. Amerykańskie NCCN 2015 oraz AUA 2014 wskazują także na stosowanie manipulacji hormonalnych (antyandrogeny takie jak bikalutamid, nilutamid oraz flutamid). Ponadto, NCCN zaleca utrzymywać kastracyjne stężenie testosteronu w surowicy oraz stosowanie BSC.

W przypadku przerzutów do kości należy rozważyć terapię denosumabem lub kwasem zoledronowym oraz radioterapię paliatywną w przypadku bolesnych przerzutów do kości (NCCN 2015, EAU 2015).

### Przegląd interwencji wg opinii ekspertów klinicznych

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

Tabela 8. Przegląd interwencji wg opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Marek Sosnowski Konsultant Krajowy w dziedzinie Urologii	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Ketokonazol był stosowany w hormonoterapii drugiego rzutu (...) ze względu na konieczność stosowania wysokich dawek i znacznych skutków ubocznych nie jest już akceptowalny w leczeniu CRPC.”</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>docetaksel</li> <li>octan abirateronu + prednizon</li> <li>„Brak zbiorczych danych dotyczących raka stercza. Przy braku objawów u niektórych chorych możliwa jest tylko blokada androgenowa”.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Deksametazon, utrzymanie kastracyjnego stężenia testosteronu – 50% chorych”</li> <li>„Dołączenie flutamidu lub b kalutamid, utrzymanie kastracyjnego stężenia kastracyjnego – 40% chorych”</li> <li>„Utrzymanie kastracyjnego stężenia testosteronu i dalsza opieka paliatywna – 10% chorych”</li> </ul>
<b>Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Aktualnie jest oceniany wniosek innej firmy farmaceutycznej z octanem cyproteronu, który mógłby zastąpić wnioskowaną technologię z podobnym efektem leczniczym. Stosowanie ketokonazol ze względu na powikłania, mierny efekt leczniczy i złą tolerancję jest bardzo rzadko wdrażane.”</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Enzalutamid może częściowo zastąpić docetaxel, abirateronu lub opóźnić ichstosowanie”.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Deksametazon, utrzymanie kastracyjnego stężenia testosteronu. Skuteczność nie jest potwierdzona badaniami III fazy. Leczenie powinno być zastąpione enzalutamidem, który jest bezpieczniejszy i którego skuteczność jest potwierdzona w badaniach III fazy.”</li> <li>„Dołączenie flutamidu lub b kalutamid, utrzymanie kastracyjnego stężenia kastracyjnego. Skuteczność nie jest potwierdzona badaniami III fazy.”</li> </ul>
<b>Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ketokonazol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wycięcie jąder (orchidektomia)</li> <li>manipulacje hormonalne</li> <li>mitoksantron</li> <li>ketokonazol</li> <li>bifosfoniany</li> <li>napromienianie przerzutów do kości</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Deksametazon i utrzymanie kastracyjnego stężenia testosteronu”</li> </ul>
<b>Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Brak jest takiej technologii. Wdrażamy u takich chorych z CRPC leczenie chemiczne”.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>docetaksel</li> <li>octan abirateronu</li> <li>kwas zoledronowy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>octan abirateronu</li> <li>„Pozostałe sposoby postępowania nie mają udowodnionej efektywności w badaniach III fazy”</li> </ul>
<b>Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>enzalutamid</li> <li>octan abirateronu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>enzalutamid</li> </ul>	b.d.



**Przegląd interwencji refundowanych w Polsce**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27) w leczeniu raka gruczołu krokowego dostępne są leki zawierające substancje czynne docetaksel, flutamid, bikalutamid oraz deksametazon. Leki zawierające docetaksel oraz flutamid znajdują się w katalogu chemioterapii, zaś bikalutamid oraz deksametazon dostępne są na receptę.

**Tabela 9. Refundacja produktów leczniczych stosowanych w leczeniu mCRPC**

Nazwa, postać, dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>docetaksel</b>						
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990810987	71,28	74,84	bezpłatny	0
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990810994	147,96	155,36	bezpłatny	0
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 7 ml	5909990811007	1474,29	1548	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990777006	237,6	249,48	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990777020	972	1020,6	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	5909990850280	1047,6	1099,98	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990994557	54	56,7	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990994564	147,96	155,36	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990994601	295,92	310,72	bezpłatny	0
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990786466	59,4	62,37	bezpłatny	0
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990786473	237,6	249,48	bezpłatny	0
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	5909990786480	475,2	498,96	bezpłatny	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fiolka po 4 ml	5909990994328	864	907,2	bezpłatny	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fiolka po 6ml	5909990994342	1296	1360,8	bezpłatny	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fiolka po 8ml	5909990994359	1728	1814,4	bezpłatny	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml	1 fiolka po 9 ml	5909990994366	1944	2041,2	bezpłatny	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka po 1 ml	5909991030001	216	226,8	bezpłatny	0
Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909991063306	453,6	476,28	bezpłatny	0
Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909991063320	59,4	62,37	bezpłatny	0
Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909991063337	147,96	155,36	bezpłatny	0

## Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

Nazwa, postać, dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>bikalutamid</b>						
Bicalutamide Accord, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	5909990851188	28,62	30,05	bezpłatny	0
Bicalutamide Accord, tabl. powł., 50 mg	84 szt.	5909990851256	114,48	120,2	bezpłatny	0
Bicalutamide Polpharma 50 mg, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990052981	70,2	65,77	bezpłatny	0
Bicalutamide Teva, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990057436	62,64	65,77	bezpłatny	0
Binabic, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990696963	64,8	65,77	bezpłatny	0
Binabic, tabl. powł., 150 mg	28 tabl.	5909990697427	194,4	197,31	bezpłatny	0
<b>flutamid</b>						
Apo-Flutam, tabl. powł., 250 mg	30 tabl.	5909990941612	17,39	20,06	bezpłatny	3,1
Apo-Flutam, tabl. powł., 250 mg	90 tabl.	5909990941629	52,16	60,18	bezpłatny	4,19
Flutamid EGIS, tabl., 250 mg	100 tabl. (5 blist.po 20 szt.)	5909990139217	54	66,87	bezpłatny	0
<b>deksametazon</b>						
Pabi-Dexamethason, tabl., 0,5 mg	20 tabl.	5909990170418	8,53	11,5	ryczałt	3,85
Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990170517	17,06	22,99	ryczałt	3,2

## 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)	<p>„Opcje terapeutyczne (...) zidentyfikowane na podstawie analizy polskich i zagranicznych wytycznych i rekomendacji oraz opinii ekspertów uczestniczących w badaniu ankietowym obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- octan abirateronu;</li> <li>- sipuleucel-T;</li> <li>- bikalutamid oraz flutamid;</li> <li>- BSC (radioterapia, radioizotopy radioaktywne, leki przeciwbólowe, kortykosteroidy, bisfosfoniany, obserwacja).”</li> </ul> <p>„Na podstawie przeprowadzonej analizy, należy uznać, że nie istnieje odpowiedni aktywny komparator dla enzalutamidu w populacji docelowej. W związku z powyższym komparatorem dla enzalutamidu we wnioskowanym wskazaniu, najlepiej odzwierciedlającym praktykę kliniczną, są leki stosowane w ramach BSC.”</p>	Wybór zasadny. Komentarz pod tabelą.

## Uwagi analityków Agencji

Do refundowanych (zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...)) (Dz. Urz. Min. Zdrów. 2015.27)) technologii opcjonalnych wymienionych przez wnioskodawcę należą: octan abirateronu – jednak jest on finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, stosowanego w innej niż wnioskowana populacji, tj. u chorych z mCRPC u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby; flutamid<sup>1</sup> (lista A leków refundowanych, zakres wskazań objętych refundacją: nowotwory złośliwe) oraz bikalutamid<sup>2</sup> (lista C leków refundowanych, we wskazaniu: nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) – są to leki wskazane w wytycznych klinicznych (NCCN 2015, AUA 2014) jako

<sup>1</sup> wg ChPL Flutamid EGIS: lek stosowany w skojarzeniu z agonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) w leczeniu ograniczonego raka gruczołu krokowego (stadium B2 lub T2b) oraz w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego guza naciekającego poza torebkę gruczołu (stadium C albo T3-T4), bez przerzutów lub z zajęciem okolicznych węzłów chłonnych. Stosowany jest ponadto jako lek wspomagający u pacjentów wcześniej poddanych leczeniu agonistą LHRH, u pacjentów po orchiektomii oraz u pacjentów, którzy słabo reagowali lub źle tolerowali inne rodzaje leczenia hormonalnego.

<sup>2</sup> wg ChPL Bicalutamide Apotex: lek stosowany w skojarzeniu z terapią analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) lub kastracją chirurgiczną.

terapia lekami deprywacji androgenowej pierwszej generacji (AUA 2014), przy czym NCCN zaleca ich stosowanie jako wtórne leczenie hormonalne w przypadku chorych na przerzutowego CRPC bez przerzutów do narządów wewnętrznych.

Słuszność wyboru BSC jako komparatora do analizy klinicznej wnioskodawca uzasadnił brakiem odpowiedniego aktywnego, refundowanego komparatora dla enzalutamidu w populacji docelowej. W ramach BSC wnioskodawca wskazał: radioterapię, radioizotopy radioaktywne, leki przeciwbólowe, kortykosteroidy, bisfosfoniany oraz obserwację.

W opinii analityków Agencji wybór BSC jako komparator dla enzalutamidu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu jest słuszny. Wydaje się, iż obecnie brak jest jednoznacznej aktywnej opcji leczniczej w Polsce, która byłaby wskazana przez większość ankietowanych respondentów.

Ze względu na zbliżony mechanizm działania (antyandrogeny) do bezpośrednich komparatorów można by zaliczyć bikalutamid i flutamid przy czym zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz opiniami ekspertów klinicznych dowody na ich skuteczność są niskiej jakości. Ze względu na zapisy wnioskowanego wskazania oraz projektu programu lekowego („zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie”) jako komparator nie może zostać uznany docetaksel. Należy jednak podkreślić, iż pomimo zgodności powyższych zapisów z zapisami zawartymi w ChPL, kwestia stosowania docetakselu w populacji pacjentów z opornym na kastrację przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy nie została jak dotąd rozwiązana (patrz również rozdział Uwagi do programu lekowego).

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie mające na celu zidentyfikowanie opracowań wtórnych dotyczących stosowania enzalutamidu u dorosłych mężczyzn, chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. Wyszukiwanie przeprowadzono 20.01.2015 r. w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (Ovid), The Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination. Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: National Institutes of Health. W jego wyniku wnioskodawca nie odnalazł opracowań wtórnych opisujących wyniki dla enzalutamidu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu. W dniu 02.07.2015 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie własne, w wyniku którego również nie odnaleźli właściwych badań wtórnych.

### 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 11. 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, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy stosujący wcześniej chemioterapię	-
Interwencja	Enzalutamid p.o. w dawce zgodnej z zalecaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego Xtandi	Inna niż wymieniona obok, np. inne dawkowanie leku	Enzalutamid p.o. w dawce 160 mg/dobę
Komparatory	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)	Inny niż wymieniony	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Punkty końcowe</b>	Brak ograniczeń w badaniach z grupą kontrolną	Brak	Komentarz pod tabelą
<b>Typ badań</b>	Badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa),	Badania wtórne, opisy przypadków	-
<b>Inne kryteria</b>	Publikacje w postaci pełnotekstowej w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski	-

### Uwagi analityków Agencji

#### Punkty końcowe

Wnioskodawca zadeklarował, iż przy kwalifikacji do przeglądu nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. W opinii analityków AOTMiT uzasadnienie takie jest niezgodne z wymaganiami minimalnymi określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Należy jednak podkreślić, iż niesprecyzowanie tego elementu PICO, nie wpływa na obniżenie jakości przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 3.3.1.2. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania m.in. w bazach informacji medycznych: Medline, Embase oraz Cochrane Library. Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 20.01.2015 r. Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (enzalutamid; Xtandi) oraz populacji (szerszej, niż docelowa, tj. rak gruczołu krokowego). Dodatkowo przeszukano strony internetowe EMA, FDA oraz URPLWMIPIB. Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio enzalutamidu z BSC w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Zastosowane hasła oraz operatory logiczne są poprawne. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library zgodne z wyszukiwaniem wnioskodawcy. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 02.07.2015 r. W ich wyniku nie zostały zidentyfikowane dodatkowe badania, które mogłyby być włączone przez wnioskodawcę.

#### 3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie pierwotne z randomizacją: badanie PREVAIL porównujące enzalutamid (ENZ) z placebo (PLC). Według AKL wnioskodawcy ENZ porównywano względem BSC (patrz: AKL wnioskodawcy s. 222), jednakże z treści publikacji (Beer 2014 wraz z suplementem i protokołem badania) wynika, że było to porównanie względem PLC, a leczenie wspomagające (BSC) można było stosować w obu ramionach badania, co w AKL zaznacza również wnioskodawca (patrz również Rozdz. 8.6.1. Charakterystyka włączonego badania pierwotnego w AKL wnioskodawcy, str. 80). W badaniu dopuszczono stosowanie radioterapii, szczepionek, bisfosfonianów, transfuzji krwi, czynnika wzrostu lub innych czynników stabilizujących układ kostny, standardowej terapii sterydami (prednizon lub jego analog) czy leczenia przeciwbólowego, podawanych zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz przyjętym standardem leczenia.

Mediana wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 72 lata w grupie badanej oraz 71 lat w grupie kontrolnej. Do badania włączani byli pacjenci ze stanem sprawności 0-1 w skali ECOG. Odsetek pacjentów ze stanem sprawności 0 wyniósł 67% wśród przyjmujących ENZ oraz 69,2% w grupie PLC. Okres leczenia wynosił 16,6 miesiąca (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 miesiąca (mediana) w grupie PLC. Populację w grupie badanej w 76,7% oraz w grupie kontrolnej w 77,5% stanowiła rasa biała.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania	Metodyka / interwencje:	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>PREVAIL</b> (Beer 2014*, EMA 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Medivation i Astellas Pharma</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepiene, wielośrodkowe, międzynarodowe</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ENZ 160 mg/dobę p.o. w pojedynczej dawce (4 x 40 mg)</li> <li>▪ PLC</li> </ul> <p>W obydwu ramionach dopuszczalne leczenie wspomagające (BSC): radioterapia, transfuzje krwi i czynnik wzrostu, szczepionki, bisfosfoniary lub inne czynniki stabilizujące układ kostny, analogi LHRH, standardowa terapia steroidami (prednizon lub jego analog), leczenie przeciwbólowe czy chirurgiczne leczenie paliatywne w leczeniu powikłań kostnych. Dawki przyjmowanego wcześniej bisfosfonianu i analogów LHRH powinny być utrzymane na stałym poziomie podczas trwania badania</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ENZ: 872</li> <li>▪ PLC: 845</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> m.in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ potwierdzony histologicznie lub cytologicznie gruczolakorak gruczołu krokowego bez neuroendokrynnego zróżnicowania lub cech małych komórek;</li> <li>▪ nieprzerwana ADT z zastosowaniem analogu gonadol beryny lub orchidektomii obu jąder; w przypadku chorych, u których nie przeprowadzono orchidektomii obu jąder, konieczne utrzymanie skutecznej terapii analogiem gonadoliberyny w czasie trwania badania;</li> <li>▪ poziom testosteronu <math>\leq 1,73</math> nmol/l (tj. <math>\leq 50</math> ng/dl) podczas wizyty przesiewowej;</li> <li>▪ w przypadku pacjentów stosujących bisfosfoniary konieczne jest przyjmowanie stałych dawek przez co najmniej 4 tygodnie;;</li> <li>▪ progresja choroby występująca w czasie stosowania ADT, określona na podstawie co najmniej jednego z 3 poniższych kryteriów,,: <ul style="list-style-type: none"> <li>- progresja oceniana na podstawie minimum 2 wzrostów stężenia PSA występujących w co najmniej 1-tygodniowym odstępie – u chorych leczonych antyandrogenami konieczne wystąpienie progresji po odstawieniu leków (<math>\geq 4</math> tyg. od ostatniej dawki flutamidu lub <math>\geq 6</math> tyg. od ostatniej dawki bikalutamidu lub nilutamidu); stężenie PSA <math>\geq 2</math> <math>\mu</math>g/l (2 ng/ml) podczas wizyty przesiewowej;</li> <li>- progresja choroby oceniana na podstawie tkanek miękkich zgodnie z kryteriami RECIST 1.1;</li> <li>- progresja choroby oceniana na podstawie tkanki kostnej zgodnie z kryteriami PCWG2 jako co najmniej dwie nowe zmiany w scyntyigrafii kości;</li> </ul> </li> <li>▪ przerzuty do kości udokumentowane scyntyografią kości bądź mierzalną chorobą tkanek miękkich w badaniu TK/MRI (pacjentów z zajęтыми jedynie węzłami chłonnymi nie włączano do badania);</li> <li>▪ rak gruczołu krokowego bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu (tj. wyniki na podstawie kwestionariusza BPI-SF 0-1 (brak objawów) lub 2-3 (objawy o łagodnym nasileniu));</li> <li>▪ stan sprawności w skali ECOG 0 lub 1;</li> <li>▪ brak wcześniejszej chemioterapii cytotoksycznej w leczeniu RGK;</li> <li>▪ stosowanie w przeszłości ADT z równoczesnym przyjmowaniem glikokortykosteroidów (dozwolone ale niewymagane);</li> <li>▪ oczekiwana długość życia <math>\geq 6</math> miesięcy;</li> <li>▪ dozwolone przerzuty do narządów wewnętrznych (m.in. płuca, wątroba);</li> <li>▪ klasa czynnościowa niewydolności serca według NYHA I lub II;</li> <li>▪ dozwolone stosowanie leków związanych z obniżeniem prognozy drgawkowego,</li> <li>▪ zdolność do polykania badanego leku oraz spełnienia wymagań badania,</li> <li>▪ świadoma zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> [patrz: AKL Wnioskodawcy s. 51-52]</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ czas przeżycia całkowitego (OS)</li> <li>▪ czas przeżycia wolny od progresji choroby (ocenianej na podstawie badania radiograficznego (rPFS)) lub zgonu;</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej;</li> <li>▪ czas do wystąpienia pierwszego SRE;</li> <li>▪ czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA;</li> <li>▪ odpowiedź na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich;</li> <li>▪ odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA (spadek PSA <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 90\%</math>);</li> <li>▪ czas do pogorszenia ogólnego wyniku w skali FACT-P;</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa</li> </ul>

\* wraz z protokołem i suplementem do badania

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Pierwotne badanie PREVAIL włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy było badaniem RCT wysokiej jakości – w AKL wnioskodawcy zostało ocenione 5 punktów w skali Jadad, co jest zgodne z oceną analityków Agencji. W badaniu testowano hipotezę superiority, co jest podejściem prawidłowym, biorąc pod uwagę, że w badaniu interwencję ocenianą porównywano z placebo. Wyniki dotyczące efektywności klinicznej analizowane były dla populacji ITT, tj. wszystkich zrandomizowanych pacjentów, przy czym w analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki wyłącznie dla pacjentów, którzy otrzymali przydzieloną interwencję.

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę

- „W przypadku odpowiedzi na leczenie w badaniu PREVAIL nie określono dokładnego okresu obserwacji. W związku z tym analitycy przyjęli założenie, iż w przypadku tego punktu końcowego ocena prowadzona była w okresie zbliżonym do mediany okresu obserwacji dla czasu przeżycia całkowitego (tj. ok. 22 miesiące).
- Wnioskowanie na temat istotności statystycznej różnic między grupami w częstości występowania zdarzeń dla dychotomicznych punktów końcowych oparto o wartość parametru RD, jednak z uwagi na znaczne różnice w okresach raportowania odpowiedzi na leczenie w grupie badanej i kontrolnej odstąpiono w analizie od obliczania parametrów NNT i NNH. Zgodnie z definicją parametrów NNT i NNH, uzyskaną wartość zawsze należy odnieść do czasu, w jakim chorzy byli poddani określonej interwencji. W badaniu PREVAIL odnotowano znaczne różnice w czasie trwania terapii w grupie badanej i kontrolnej, w związku z czym wiarygodność uzyskanych obliczeń dla parametrów NNT i NNH pozostaje dyskusyjna. W związku z powyższym zdecydowano o odstąpieniu od obliczania tych parametrów w niniejszej analizie. Pomimo porównywalnych okresów obserwacji (przy różnicach w okresie leczenia) dla części punktów końcowych, dla nich również nie obliczano parametrów NNT i/lub NNH, ponieważ zgodnie z ich definicją pierwszorzędowe znaczenie dla ich interpretacji ma okres leczenia a nie okres obserwacji. Co więcej, chorzy w obu grupach po progresji choroby, mogli stosować inne rodzaje terapii, a w grupie BSC progresja występowała znacznie wcześniej, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki dla tych parametrów.
- Chorzy uczestniczący w badaniu PREVAIL, po wystąpieniu progresji choroby, stosowali leczenie przeciwnowotworowe, w tym chemioterapię cytotoksyczną. Należy jednak podkreślić, że leczenie to nie było stosowane od początku badania – w przypadku chemioterapii, która była najczęściej stosowanym LPN w obu grupach mediana czasu do rozpoczęcia chemioterapii wynosiła w grupie ENZ i BSC odpowiednio 28 i 10,8 miesięcy.
- Stosowanie leczenia przeciwnowotworowego po progresji choroby może mieć wpływ na punkty końcowe, dla których ostatni pomiar miał miejsce po wystąpieniu progresji choroby. Należy jednak mieć na uwadze, że w grupie ENZ terapia ta stosowana była istotnie statystycznie rzadziej i później, w związku z czym dodatnie dodatkowych terapii nie faworyzuje wyników dla ocenianej interwencji.”
- Część wyników, których nie uwzględniono w głównej publikacji badania PREVAIL, przedstawiono na podstawie abstraktów konferencyjnych.”

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Nie dotyczy. Wnioskodawca przedstawił wyniki w oparciu o jedno badanie, w związku z czym w AKL wnioskodawcy nie przeprowadzono syntezy ilościowej.

Wyniki włączonego do AKL badania zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Wnioskodawca przedstawił wyniki dla zmiennych o charakterze dychotomicznym w postaci ilorazu szans OR oraz różnicy ryzyka RD. W przypadku, gdy w badaniu podany został wskaźnik HR (hazard względny) wnioskodawca przedstawiał wyniki również w tej postaci. W AWA przedstawiono wyniki w postaci OR, RR (ryzyka względnego) oraz HR.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W AWA przedstawiono wyniki analizy skuteczności dla populacji ITT ogółem, bez podziału na podgrupy (np. w zależności od obecności lub braku przerzutów do narządów wewnętrznych). Szczegółowe wyniki dla tych pacjentów znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Wyniki porównania enzalutamidu (ENZ) z placebo (PLC) wykazały istotne statystycznie różnice – na korzyść ENZ, biorąc pod uwagę wydłużenie czasu do wystąpienia danego zdarzenia, zarówno dla punktów końcowych, tj. czasu wolnego od progresji choroby, ocenianej na podstawie badania radiograficznego (rPFS) oraz **czasu przeżycia całkowitego (OS)**, jak i dla czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, czasu do pogorszenia ogólnego wyniku jakości życia w skali FACT-P, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby - ocenianego za pomocą stężenia PSA. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego była zbliżona w grupie ENZ oraz w grupie PLC. Autorzy badania wskazali jednak, iż odnotowano istotną statystycznie różnicę w redukcji ryzyka wystąpienia powikłań kostnych po zastosowaniu ENZ w porównaniu z PLC (HR=0,72 (95%CI: 0,61; 0,84)). Szczegółowe wyniki przedstawione zostały w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Mediana [miesiące] czasu do wystąpienia danego zdarzenia**

Punkt końcowy		ENZ		PLC		HR (95%CI)
		mediana (95%CI)	N	mediana (95%CI)	N	
OS*	540 zgonów	32,4 (30,1; n/o)	872	30,2 (28,0; n/o)	845	0,71 (0,60; 0,84)
	656 zgonów	n/o (31,7; n/o)	872	31,0 (28,9; n/o)	845	0,73 (0,63; 0,85)
rPFS^	wg. niezależnego ośrodka	19,7 (18,1; 22,3)	832	5,4 (4,2; 5,6)	801	0,31 (0,27; 0,35)
	wg. badacza	n/o (13,8; n/o)	832	3,9 (3,7; 5,4)	801	0,19 (0,15; 0,23)
Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej		28,0 (25,8; n/o)	872	10,8 (9,7; 12,2)	845	0,35 (0,30; 0,40)
Czas do pogorszenia ogólnego wyniku w skali FACT-P		11,3 (11,1; 13,9)	872	5,6 (5,5; 5,6)	845	0,63 (0,54; 0,72)
Czas do wystąpienia pierwszego SRE		31,1 (29,5; n/o)	872	31,3 (23,9; n/o)	845	0,72 (0,61; 0,84)
PFS na podstawie stężenia PSA		11,2 (11,1; 13,7)	872	2,8 (2,8; 2,9)	845	0,17 (0,15; 0,20)

^ rPFS w ocenie badacza, data odcięcia: 16 .09.2013 / w ocenie niezależnego ośrodka badawczego, data odcięcia: 06.05.2012.

\* dane po wystąpieniu 540 zgonów (planowany czas zakończenia wstępnej analizy) / 656 zgonów

Uzyskane wyniki wskazują, iż progresja choroby (oceniana na podstawie badania radiograficznego) lub zgon występowały znamienne statystycznie rzadziej w grupie ENZ (14%) niż w grupie otrzymującej PLC (40%). Odsetek zgonów w grupie przyjmującej ENZ, zarówno po wystąpieniu 540 zgonów (tj. 28% ENZ vs 35% PLC), jak i analizy skorygowanej o 116 dodatkowych zgonów (tj. 34% ENZ vs 42% PLC), był istotnie statystycznie niższy, niż w grupie PLC.

W grupie przyjmującej ENZ odnotowano także istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentów, u których wystąpił rozwój pierwszego powikłania kostnego. Dodatkowo, po wystąpieniu progresji, istotnie statycznie mniejszy odsetek chorych w grupie ENZ przyjmował jakiegokolwiek leczenie przeciwnowotworowe (dozwolone przez protokół badania) (43,8% w grupie ENZ vs 76% w grupie PLC) oraz chemioterapię cytotoksyczną 35% w grupie ENZ vs 61% w grupie PLC (najczęściej stosowaną terapią było wtedy leczenie docetakselem).

**Tabela 14. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie**

Punkt końcowy		ENZ		PLC		OR (95%CI)	RR (95%CI)
		n (%)	N	n (%)	N		
Wystąpienie progresji choroby^ lub zgonu		118 (14)	832	321 (40)	801	0,25 (0,19; 0,31)	0,35 (0,29; 0,43)
Zgon*	540 zgonów	241 (28)	872	299 (35)	845	0,70 (0,57; 0,86)	0,78 (0,68; 0,90)
	656 zgonów	299 (34)	872	357 (42)	845	0,71 (0,59; 0,87)	0,81 (0,72; 0,92)

Punkt końcowy	ENZ		PLC		OR (95%CI)	RR (95%CI)
	n (%)	N	n (%)	N		
Częstość pierwszego SRE	278 (32)	872	309 (37)	845	0,81 (0,66; 0,99)	0,87 (0,76; 0,99)
Częstość stosowania dowolnego leczenia przeciwnowotworowego	382 (43,8)	872	642 (76)	845	0,25 (0,20; 0,30)	0,58 (0,53; 0,63)
Częstość stosowania chemioterapii cytotoksycznej #	308 (35)	872	515 (61)	845	0,35 (0,29; 0,43)	0,58 (0,52; 0,64)

\* dane po wystąpieniu 540 zgonów (planowany czas zakończenia wstępnej analizy) / 656 zgonów;

^ na podstawie badania radiograficznego; # dane z publikacji EMA 2014

Odsetek odpowiedzi na leczenie ocenianej zarówno na podstawie zajęcia tkanek miękkich jak i na podstawie stężenia PSA (spadek stężenia PSA  $\geq 50\%$  oraz  $\geq 90\%$  względem wartości początkowych) był istotnie statystycznie wyższy w grupie stosującej ENZ w porównaniu do grupy otrzymującej PLC. Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 15. Odpowiedź na leczenie**

Parametr	ENZ		PLC		OR (95% CI)	RR (95%CI)
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>odpowiedź na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich</b>						
ORR	233 (59)	396	19 (5)	381	27,23 (16,47; 45,03)	11,80 (7,55; 18,43)
CR	78 (20)	396	4 (1)	381	23,12 (8,37; 63,84)	18,76 (6,94; 50,74)
PR	155 (39)	396	15 (4)	381	15,69 (9,01; 27,32)	9,94 (5,96; 16,57)
<b>odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA*</b>						
PSA $\geq 50\%$	666 (78)	854	27 (3)	777	98,40 (64,87; 149,27)	22,44 (15,47; 32,57)
PSA $\geq 90\%$	400 (47)	854	9 (1)	777	75,18 (38,44; 147,04)	40,44 (21,04; 77,73)

\* względem wartości początkowych

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa enzalutamidu względem placebo w AKL wnioskodawcy wykonano w oparciu o wyniki z badania PREVAIL oraz publikacji EMA 2014. Mediana okresu raportowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 17,1 mies. dla ENZ oraz 5,4 mies. dla PLC.

Wyniki przedstawione w tabeli poniżej wskazują, iż zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 97% pacjentów przyjmujących ENZ oraz u 93% z grupy PLC, natomiast zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia wystąpiły odpowiednio u 43% i 37% pacjentów. W obu przypadkach odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ niż w grupie PLC. W badaniu odnotowano zdarzenia niepożądane prowadzące do dyskontynuacji leczenia u 49 pacjentów w grupie ENZ oraz 51 pacjentów w grupie PLC, jednakże różnice te nie wykazały znamienności statystycznej. Podobnie w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu – odnotowane różnice między grupami nie wykazały istotności statystycznej. Szczegółowe wyniki dotyczące analizy bezpieczeństwa znajdują się w AKL wnioskodawcy.

**Tabela 16. Zdarzenia niepożądane – ogółem**

Punkt końcowy		ENZ		PLC		OR (95%CI)	RR (95%CI)
		n (%)	N	n (%)	N		
Zdarzenia niepożądane	ogółem	844 (97)	871	787 (93)	844	2,26 (1,42; 3,62)	1,04 (1,02; 1,06)
	$\geq 3$ stopnia	374 (43)	871	313 (37)	844	1,28 (1,05; 1,55)	1,16 (1,03; 1,30)



## Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

Punkt końcowy	ENZ		PLC		OR (95%CI)	RR (95%CI)
	n (%)	N	n (%)	N		
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	279 (32)	871	226 (27)	844	1,29 (1,05; 1,59)	1,20 (1,03; 1,39)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	49 (6)	871	51 (6)	844	0,93 (0,62; 1,39)	0,93 (0,64; 1,36)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	37 (4)	871	32 (4)	844	1,13 (0,69; 1,82)	1,12 (0,70; 1,78)

Wśród szczegółowych zdarzeń niepożądanych dotyczących wszystkich stopni nasilenia, u pacjentów przyjmujących ENZ najczęściej ( $u \geq 20\%$ ) obserwowano zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zmęczenie, bóle pleców, zaparcia oraz bóle stawów. Istotnie statystycznie różnice między ENZ i PLC odnotowano dla zmęczenia, bólów pleców, zaparć, uderzeń gorąca, nadciśnienia (ogółem i w stopniu  $\geq 3$ ), astenii, utraty masy ciała, upadków oraz bólów głowy (wszystkie na korzyść PLC). Wśród wybranych zdarzeń niepożądanych (tj. jakiegokolwiek sercowe zdarzenie niepożądane; ciężka niewydolność nerek; niedokrwienne lub krwotoczne zdarzenia naczyniowo-mózgowe; wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej, napady padaczkowe) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane – szczegółowe

Zdarzenie niepożądane		ENZ	PLC	OR (95% CI)	RR (95%CI)
		n/871 (%)	n/844 (%)		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	ogółem	349 (40)	228 (27)	1,81 (1,47; 2,21)	1,48 (1,29; 1,70)
	$\geq 3$ st.	45 (5)	37 (4)	1,19 (0,76; 1,85)	1,18 (0,77; 1,80)
Zmęczenie	ogółem	310 (36)	218 (26)	1,59 (1,29; 1,95)	1,38 (1,19; 1,59)
	$\geq 3$ st.	16 (2)	16 (2)	0,97 (0,48; 1,95)	0,97 (0,49; 1,93)
Bóle pleców	ogółem	235 (27)	187(22)	1,30 (1,04; 1,62)	1,22 (1,03; 1,44)
	$\geq 3$ st.	22 (3)	25 (3)	0,85 (0,47; 1,52)	0,85 (0,48; 1,50)
Zaparcia	ogółem	193 (22)	145 (17)	1,37 (1,08; 1,74)	1,29 (1,06; 1,57)
	$\geq 3$ st.	4 (<1)	3 (<1)	1,29 (0,29; 5,80)	1,29 (0,29; 5,76)
Bóle stawów	ogółem	177 (20)	135 (16)	1,34 (1,05; 1,72)	1,27 (1,04; 1,56)
	$\geq 3$ st.	12 (1)	9 (1)	1,30 (0,54; 3,09)	1,29 (0,55; 3,05)
Utrata apetytu	ogółem	158 (18)	136 (16)	1,15 (0,90; 1,48)	1,13 (0,91; 1,39)
	$\geq 3$ st.	2 (<1)	6 (1)	0,32 (0,06; 1,60)	0,32 (0,07; 1,60)
Uderzenia gorąca*	ogółem	157 (18)	65 (8)	2,64 (1,94; 3,58)	2,34 (1,78; 3,08)
	$\geq 3$ st.	1 (<1)	0	7,16 (0,14; 361,19)	2,91 (0,12; 71,26)
Biegunka	ogółem	142 (16)	119 (14)	1,19 (0,91; 1,55)	1,16 (0,92; 1,45)
	$\geq 3$ st.	2 (<1)	3 (<1)	0,65 (0,11; 3,87)	0,65 (0,11; 3,86)
Nadciśnienie*	ogółem	117 (13)	35 (4)	3,59 (2,43; 5,30)	3,24 (2,25; 4,67)
	$\geq 3$ st.	59 (7)	19 (2)	3,15 (1,86; 5,34)	3,01 (1,81; 5,00)
Astenia	ogółem	113 (13)	67 (8)	1,73 (1,26; 2,38)	1,63 (1,23; 2,18)
	$\geq 3$ st.	11 (1)	8 (1)	1,34 (0,53; 3,34)	1,33 (0,54; 3,30)
Obrzęk obwodowy	ogółem	92 (11)	69 (8)	1,33 (0,96; 1,84)	1,29 (0,96; 1,74)
	$\geq 3$ st.	2 (<1)	3 (<1)	0,65 (0,11; 3,87)	0,65 (0,11; 3,86)
Utrata masy ciała	ogółem	100 (11)	71 (8)	1,41 (1,03; 1,94)	1,36 (1,02; 1,82)
	$\geq 3$ st.	5 (1)	2 (<1)	2,43 (0,47; 12,56)	2,42 (0,47; 12,45)
Upadek*	ogółem	101 (12)	45 (5)	2,33 (1,62; 3,35)	2,17 (1,55; 3,05)
	$\geq 3$ st.	12 (1)	6 (1)	1,95 (0,73; 5,22)	1,94 (0,73; 5,14)

Zdarzenie niepożądane		ENZ	PLC	OR (95% CI)	RR (95%CI)
		n/871 (%)	n/844 (%)		
Ból głowy	ogółem	91 (10)	59 (7)	1,55 (1,10; 2,19)	1,49 (1,09; 2,05)
	≥ 3 st.	2 (<1)	3 (<1)	0,65 (0,11; 3,87)	0,65 (0,11; 3,86)
<b>Wybrane zdarzenia niepożądane</b>					
Jakiegokolwiek sercowe zdarzenie niepożądane	ogółem	88 (10)	66 (8)	1,32 (0,95; 1,85)	1,29 (0,95; 1,75)
	≥ 3 st.	24 (3)	18 (2)	1,30 (0,70; 2,41)	1,29 (0,71; 2,36)
Ciężka niewydolność nerek	ogółem	32 (4)	38 (5)	0,81 (0,50; 1,31)	0,82 (0,51; 1,29)
	≥ 3 st.	12 (1)	12 (1)	0,97 (0,43; 2,17)	0,97 (0,44; 2,14)
Niedokrwiennie lub krwotoczne zdarzenia naczyniowo-mózgowe	ogółem	12 (1)	9 (1)	1,30 (0,54; 3,09)	1,29 (0,55; 3,05)
	≥ 3 st.	6 (1)	3 (<1)	1,94 (0,48; 7,80)	1,94 (0,49; 7,72)
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	ogółem	8 91)	5 (1)	1,56 (0,51; 4,77)	1,55 (0,51; 4,72)
	≥ 3 st.	2 (<1)	1 (<1)	1,94 (0,18; 21,44)	1,94 (0,18; 21,33)
Napady padaczkowe	ogółem	1 (<1)	1 (<1)	0,97 (0,06; 15,52)	0,97 (0,06; 15,47)
	≥ 3 st.	1 (<1)	0	7,16 (0,14; 361,19)	2,91 (0,12; 71,26)

\* po dostosowaniu częstości występowania ZN do czasu ekspozycji na dany lek, jedynie oznaczone ZN występowały częściej w grupie stosującej ENZ w porównaniu do grupy PLC.

### 3.3.4. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

#### ChPL Xtandi

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

„Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są astenia/zmęczenie, uderzenia gorąca, ból głowy i nadciśnienie tętnicze. Inne ważne działania niepożądane obejmują upadki, złamania niepatologiczne, zaburzenia funkcji poznawczych i neutropenię.

Napad padaczkowy wystąpił u 0,4% pacjentów leczonych enzalutamidem i u 0,1% pacjentów otrzymujących placebo.”

##### 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 – „Należy unikać jednoczesnego stosowania z warfaryną i przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi, pochodnymi kumaryny. Jeżeli produkt Xtandi jest stosowany jednocześnie z przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego (...).”
- 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 (klasa C wg skali Child-Pugh).”
- Istniejące choroby układu krążenia – „Z badań klinicznych 3. fazy wyłączono pacjentów z niedawno przebyłym 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

gdy frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF) wynosiła  $\geq 45\%$ , pacjentów z bradykardią lub nieleczonym lub niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym. Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt leczniczy Xtandi tym pacjentom.”

- Leczenie deprywacją androgenów może wydłużać odstępn QT – „U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą wydłużać odstępn QT (...), przed rozpoczęciem stosowania produktu Xtandi należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu Torsade de Pointes.”
- Stosowanie w czasie chemioterapii – „Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczność produktu Xtandi w czasie chemioterapii. Jednoczesne podawanie enzalutamidu nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę podawanego dożylnie docetakselu (...), jednak nie można wykluczyć zwiększenia częstości występowania neutropenii indukowanej docetakselem.”

#### 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.”

#### **Komunikat FDA**

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA, zamieszczono informację, że w badaniu klinicznym przeprowadzonym wśród chorych leczonych na mCRPC, u których chemioterapia nie została jeszcze zastosowana, napady padaczkowe wystąpiły u 1 tj. 0,1% (z 871) chorych w grupie stosującej ENZ oraz 1 tj. 0,1% (z 844) chorych w grupie PLC. Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa u chorych, u których istnieją czynniki ryzyka wystąpienia napadu padaczkowego są ograniczone, ponieważ chorzy ci byli wykluczeni z udziału w badaniu. Po zaprzestaniu leczenia, napady padaczkowe ustępowały. Należy poinformować chorych o ryzyku związanym z podejmowaniem aktywności, w których nagła utrata przytomności może stwarzać zagrożenie dla chorego lub innych osób, w związku z możliwością wystąpienia napadu padaczkowego w czasie stosowania leku Xtandi. Stosowanie leku Xtandi powinno być przerwane w przypadku chorych, u których w czasie trwania leczenia wystąpił napad padaczkowy.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (u  $\geq 20\%$  pacjentów) niezależnie od stopnia nasilenia w grupie ENZ były zmęczenie i astenia (46,9%), ból pleców (28,6%), zaparcia (23,2%) ból stawów (21,4%) oraz utrata apetytu (18,9%). Odpowiednio w grupie PLC: 33,0%, 22,4%, 17,3%, 16,1% oraz 16,4%.

#### **EMA 2014**

Wśród zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania wymienione są: napady padaczkowe, zaburzenia serca, nadciśnienie, zmęczenie, uderzenia gorąca, upadki/ złamania niepatologiczne, zaburzenia umysłowe, neutropenia, ból głowy, niepokój, halucynacje, suchość skóry/świąd, ginekomastia, zespół niespokojnych nóg, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone.

W przypadku częstości występowania napadów padaczkowych, czyli głównie wymienianego zagrożenia związanego ze stosowaniem ENZ, wskazano, iż badaniu klinicznym przeprowadzonym wśród chorych na przerzutowego CRPC, u których chemioterapia nie została jeszcze zastosowana, napady padaczkowe wystąpiły u 1 (0,1%) z 871 chorych w grupie stosującej ENZ oraz 1 (0,1%) z 844 chorych w grupie PLC. Częstsze występowanie w grupie ENZ niż PLC odnotowano w zakresie zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania takich jak: zaburzenia serca (uwaga: po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, zdarzenia te występowały z częstością 2,0 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ i 3,0 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie PLC), nadciśnienie, zmęczenie (uwaga: 44,6 ENZ vs 60,9 PLC zdarzeń na 100 pacjentolat), uderzenia gorąca, złamania niepatologiczne, zaburzenia umysłowe, ból głowy (uwaga: 9,9 ENZ vs 12,4 PLC zdarzeń na 100 pacjentolat), niepokój (uwaga: 2,9 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ i 4,1 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie PLC), halucynacje, suchość skóry (uwaga: po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, zdarzenia te występowały rzadziej w grupie ENZ niż PLC), ginekomastia, zespół niespokojnych nóg, wtórne nowotwory skóry.

#### **PSUR**

W AKL wnioskodawca przedstawił wyniki raportu w Rozdz. 8.11.1. Sam raport nie został jednak załączony do materiałów przekazanych wraz z wnioskiem refundacyjnym, w związku z czym nie jest możliwa weryfikacja wniosków przedstawionych w AKL wnioskodawcy.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono analiz oceniających opłacalność stosowania enzalutamidu w omawianym wskazaniu. Analitycy Agencji również nie odnaleźli analiz, w których porównywano opłacalność stosowania enzalutamidu we wnioskowanym wskazaniu.

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### **Cel analizy**

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce enzalutamidu (Xtandi) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.

#### **Technika analityczna**

Analiza użyteczności kosztów

#### **Porównywane interwencje**

Enzalutamid + BSC vs BSC

#### **Perspektywa**

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

#### **Horyzont czasowy**

Dożywotni (10 lat)

#### **Dyskontowanie**

Koszty 5%, efekty 3,5%

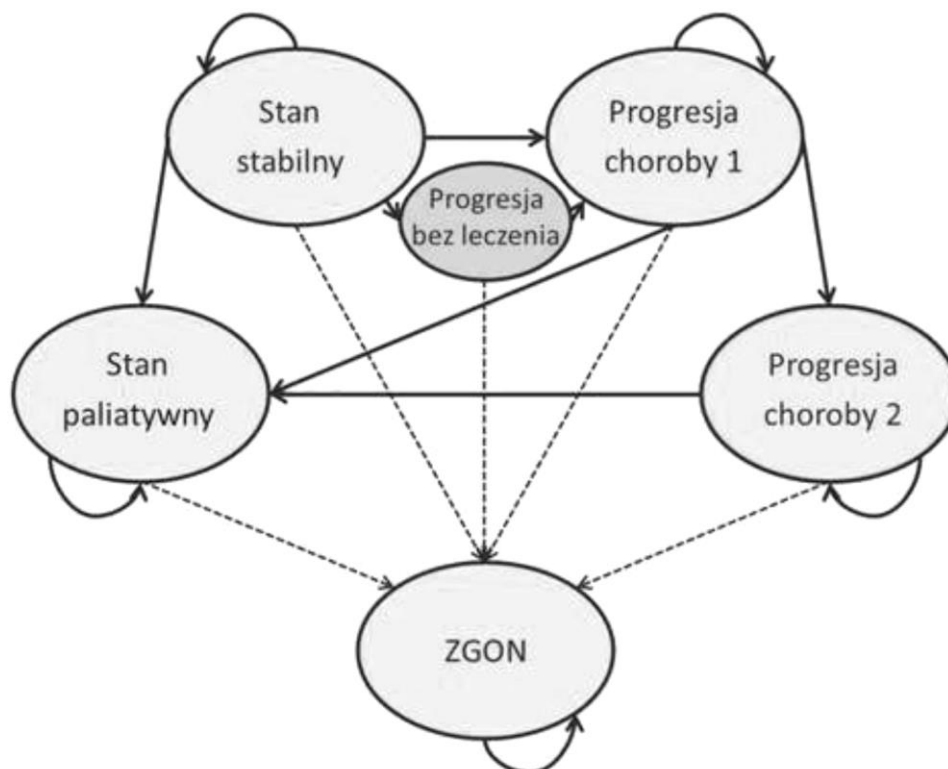
#### **Koszty**

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leków (enzalutamid), leczenia wspomagającego (BSC), koszty monitorowania oraz koszty związane z kolejnymi liniami leczenia.

#### **Model**

Model Markowa

W celu porównania opłacalności stosowania enzalutamidu + BSC vs. BSC w rozpatrywanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił zagraniczny model Markowa, który został dostosowany do warunków polskiej praktyki klinicznej. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami modelu, wartości OS i PFS zostały określone na podstawie badania PREVAIL.



### Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Tabela 18. Parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło	
Dawka dobową ENZ	160 mg	ChPL Xtandi, Program Lekowy	
Koszt leku Xtandi (bez / z RSS)		Zgodnie z wnioskiem	
Koszty leczenia BSC	Tabela 14. AE wnioskodawcy	Obwieszczenie MZ (19.12.2014); Komunikaty NFZ	
Użyteczności	Stan stabilny	0,844	Badanie PREVAIL
	Progresja choroby bez leczenia	0,81	Wolff 2012
	Progresja choroby 1	0,64	
	Progresja choroby 2	0,66	
	Stan paliatywny	0,551	Färkkilä 2012
Wybór modelowania OS	IPCW Weibull	Oszacowania własne na podstawie badania PREVAIL	
Wybór modelowania PFS	TTD Log-Logistic		

\*dane po wystąpieniu 540 zgonów;

\*\*656 zgonów

### Ograniczenia według wnioskodawcy

- „W polskiej praktyce klinicznej, technologicznie zaliczane do BSC różnią się od technologii, które mogli stosować chorzy z badania PREVAIL. (...)”
- „Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami określono na podstawie danych z badania PREVAIL. Pierwsze wyniki tego badania dotyczyły okresu (od września 2010) do 16 września 2013. Po tym okresie zaprzestano zaślepienia badania i kontynuowano zbieranie dodatkowych danych do 30 czerwca 2014. Autorzy pierwotnej wersji modelu uwzględnili wszelkie zebrane dane, w niektórych

przypadkach wykorzystując również dane bardziej szczegółowe niż przedstawione w dotychczasowych publikacjach wykonując analizę data on file.”

- „Ocena jakości życia w formie EQ-5D była jednym z drugorzędowych punktów końcowych badania PREVAIL, ale w dotychczasowych publikacjach nie zostały wyszczególnione wyniki jej dotyczące. Uzyskane w wyniku analizy data on file wartości zostały uwzględnione w przypisanych do Stanu stabilnego wartościach jakości życia.”
- „W analizie wykorzystano dane z Wolff 2012, choć formalnie były one przedstawione w formie abstraktu, to jako jedyne w sposób szczegółowy pozwalały na przypisanie jakości życia podstanom progresji obejmującym m.in. okres w trakcie chemioterapii i po jej zakończeniu. Nie było możliwe przypisanie jakości życia podstanom progresji w oparciu o inne źródła, gdyż w innych źródłach kwestia ta nie była tak szczegółowo przedstawiana.”

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Ocena przedstawiona w niniejszym rozdziale uwzględnia ustalenia podjęte podczas prac zespołu ds. bieżącej oceny analiz ekonomicznych.

Tabela 19. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Słuszność wyboru BSC jako komparatora wnioskodawca uzasadnił brakiem odpowiedniego aktywnego, refundowanego komparatora dla enzalutamidu w populacji docelowej. W ramach BSC wskazano: radioterapię, radioizotopy radioaktywne, leki przeciwbólowe, kortykosteroidy, bisfosfoniary i obserwację. W opinii analityków Agencji wybór BSC jako komparatora dla ENZ stosowanego we wnioskowanym wskazaniu można uznać za zasadny.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	-
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
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	-
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto. Komentarz pod tabelą.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK / NIE	Komentarz pod tabelą.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK / NIE	Przy szacowaniu wielkości efektów zdrowotnych wnioskodawca przyjął w obliczeniach 10,5 roczny horyzont czasowy, nie zaś 10 letni, jak wskazywał w analizach. Zmiana ta miała jednak nieistotny wpływ na wyniki końcowe.

## Uwagi analityków Agencji

### Użyteczności

Do oceny użyteczności Wnioskodawca włączył 3 publikacje, w których przedstawiono ocenę jakości życia pacjentów z RGK. W analizie podstawowej dla stanu stabilnego przyjęto użyteczność zgodną z publikacją PREVAIL, dla stanów po progresji ocenę jakości życia oparto o abstrakt Wolff 2012, natomiast dla stanu paliatywnego o publikację Färkkilä 2012. Zgodnie z założeniami AE wartości użyteczności dla chorych przed CHT z publikacji Wolff 2012 przypisano pacjentom z modelu wnioskodawcy, będącym w stanie „Progresja bez leczenia”, wartości dla chorych w trakcie chemioterapii w niniejszej analizie przypisano stanowi „Progresja choroby 1”, a pacjentom po chemioterapii stan „Progresja choroby 2”.

W analizie wrażliwości wśród parametrów mogących mieć wpływ na wyniki analizy uwzględniono maksymalne i minimalne wartości użyteczności (zmiana o 1 SE) lub wyniki użyteczności z innych odnalezionych badań. Zgodnie z jej wynikami zmiana parametrów dotyczących oceny jakości życia ma znaczący wpływ na zmianę oszacowanego ICUR względem analizy podstawowej, nawet do 30%.

Wnioskodawca do modelu ostatecznie włączył dane z kilku różnych źródeł, co może w znacznym stopniu wpływać na spójność zawartych w modelu informacji. Spośród przedstawionych przez wnioskodawcę w dyskusji źródeł w ocenie analityków Agencji najlepsze pokrycie stanów uwzględnionych w modelu prezentowała publikacja (abstrakt) Wolff 2012, w której wskazano jakość życia pacjentów przed, w trakcie, oraz po chemioterapii.

Analitycy Agencji w ramach wyszukiwania własnego odnaleźli publikację Diels 2015, w której również oceniano jakość życia w analogicznie zdefiniowanych subpopulacjach (przed, w trakcie, po chemioterapii). Ze względu na kilkukrotnie większą liczbę pacjentów w badaniu Diels 2015 (w porównaniu do Wolff 2012) oraz precyzyjne kryteria selekcji (zgodne z wnioskowanymi) w opinii analityków Agencji wyniki tej publikacji cechują się większą wiarygodnością niż dane z abstraktu Wolff 2012.

Wnioskodawca uzasadnia poprawność przyjęcia wartości w stanie stabilnym na podstawie badania PREVAIL m.in. faktem „oceny jakości życia dokładnie w rozpatrywanej populacji” oraz faktem „zbliżonego szacunku jakości życia w kolejnym badaniu tj. Booth 2014”. Należy przy tym zauważyć, iż pomimo zgodności populacji, brak jest wyników z badania PREVAIL dotyczących pozostałych stanów w modelu wnioskodawcy, co powoduje niespójność wartości użyteczności stanów w modelu. W publikacji Booth 2014 podobnie jak dla danych z badania PREVAIL nie wskazano oddzielnych wartości dla różnych stanów w modelu.

Wykorzystanie w analizie danych z różnych źródeł powoduje powstanie dużego efektu związanego z niepowodzeniem terapii pierwszej linii (ENZ lub BSC). Podobne zmiany nie są natomiast obecne dla niepowodzenia kolejnej linii (chemioterapii). Należy również zauważyć, iż przy założonych w modelu wynikach klinicznych, jednym z głównych czynników wpływających na różnice w dodatkowym efekcie zdrowotnym w postaci lat życia skorygowanych o jakość jest różnica użyteczności pomiędzy stanem stabilnym a pozostałymi stanami w modelu.

Dane z odnalezionej przez analityków publikacji Diels 2015 wskazują na malejącą użyteczność kolejnych stanów zdrowia przy zbliżonych różnicach pomiędzy kolejnymi przejściami. Jednocześnie dla stanu przed chemioterapią wartość użyteczności wskazana w tej publikacji jest znacznie bardziej zbliżona do stanu chemioterapii (0,70 vs 0,66) niż przy podejściu wnioskodawcy wykorzystującym dane pochodzące z różnych źródeł (0,84 vs 0,64). Ze względu na niepewność dotyczącą prawidłowości podejścia wnioskodawcy opartego o dane z różnych źródeł w podrozdziale Obliczenia własne Agencji przedstawiono wyniki przy uwzględnieniu wartości z publikacji Diels 2015.

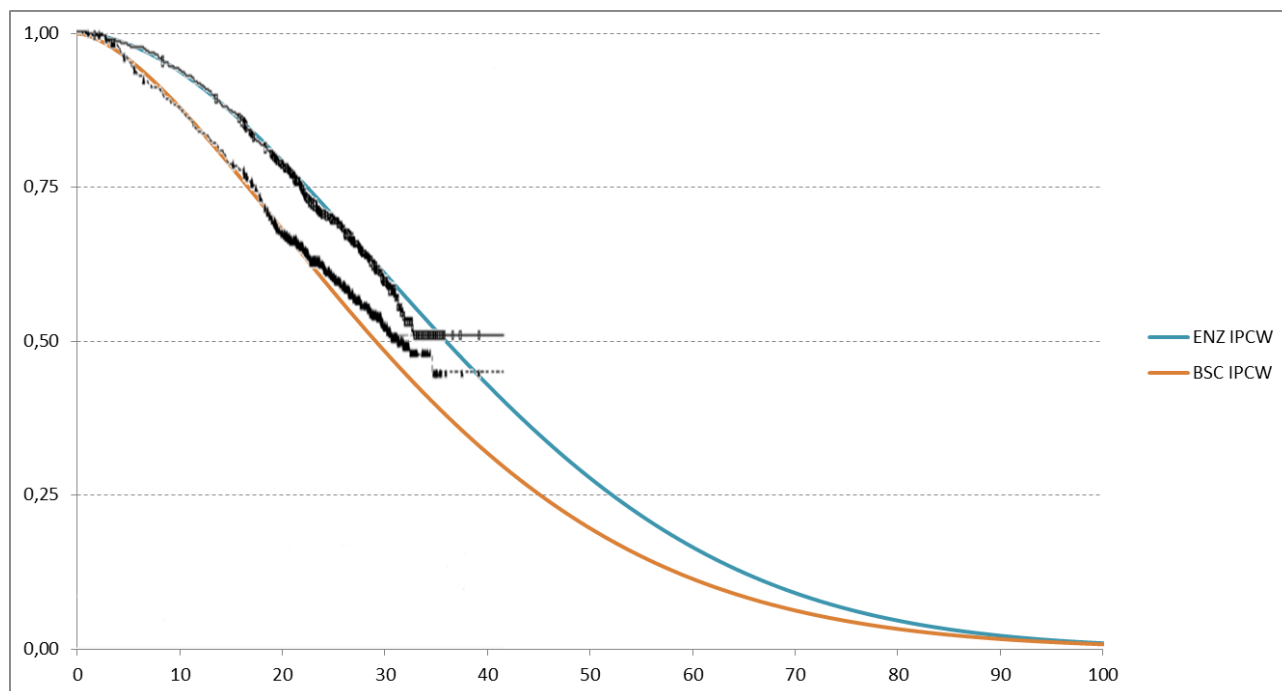
### Skuteczność (modelowanie przeżycia)

W badaniu PREVAIL w przypadku zaprzestania stosowania interwencji do której pacjent został przydzielony (ENZ lub PLC<sup>3</sup>), u części pacjentów zastosowano dalsze leczenie przeciwnowotworowe (44% w grupie ENZ, 76% w grupie PLC). Do najczęściej stosowanych należały: docetaksel (33% w grupie ENZ, 70% w grupie PLC) oraz octan abirateronu (21% w grupie ENZ, 46% w grupie PLC).

W związku z zastosowaniem dalszego leczenia przeciwnowotworowego (w tym leczenia o udowodnionym wpływie na wydłużenie przeżycia) wnioskodawca przedstawił krzywe przeżycia uwzględniające fakt dalszego leczenia innymi lekami. Oszacowania parametrów tych krzywych uzyskano przy zastosowaniu m.in. metody IPCW (ang. Inverse Probability of Censoring Weights) oraz metody dwustopniowej (ang. two stage).

W analizie podstawowej wnioskodawca przedstawił wyniki przy uwzględnieniu oszacowań przeżycia w oparciu o metodę IPCW, jednakże wyznaczone parametry krzywych zostały wykorzystane we wszystkich stanach modelu (tj. we wszystkich liniach leczenia). W opinii analityków Agencji takie podejście należy uznać za wątpliwe. Zastosowanie metody IPCW służy do wyznaczenia parametrów krzywych dotyczących leczenia pierwszej linii, tj. leczenia ENZ lub BSC. Dalszy przebieg krzywych przeżycia należałoby określić w oparciu o dane z badań klinicznych dla docetakselu (II linia wg modelu) oraz octanu abirateronu (III linia wg modelu). Niedopasowanie przeżycia uzyskiwanego w modelu do przeżycia określonego w oparciu o wyniki badania PREVAIL przedstawiono na rysunku poniżej.

**Rysunek 1. Dopasowanie krzywych przeżycia do danych z badania klinicznego**



Szczególnie słabe dopasowanie widoczne jest dla krzywej określającej przeżycie w grupie BSC, co wynika głównie z braku uwzględnienia wpływu dalszych linii leczenia (docetaksel, abirateron). Alternatywnym podejściem do uwzględnienia oddzielnych krzywych przeżycia dla kolejnych linii leczenia jest wykorzystanie danych „nieprzerobionych”. Dane takie uwzględniają wpływ stosowanych w badaniu w kolejnych liniach leczenia technologii. Oszacowania takie przedstawiono na podstawie danych zawartych w modelu wnioskodawcy w obliczeniach własnych Agencji w dalszych rozdziałach.

### Koszty leków

W analizie nie pominięto żadnej kategorii kosztów, ale koszty leków zawierających kwas zoledronowy, stosowanych w ramach terapii BSC są niezgodne z najnowszym Obwieszczeniem MZ (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27) (w AE wnioskodawcy ceny były aktualne na czas składania wniosku). Zgodnie z obliczeniami Agencji wpływ nowych cen i poziomów odpłatności dla leków zawierających kwas zoledronowy na wynik AE można uznać za pomijalny.

<sup>3</sup> właściwie ENZ+BSC vs PLC+BSC; patrz rozdz. 3.3.1.3 niniejszej AWA.



#### 4.4. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analiz wnioskodawcy przedstawiono z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Wyniki z perspektywy NFZ są zbliżone z wynikami z perspektywy wspólnej (patrz AE wnioskodawcy rozdział 8).

**Tabela 20. Wyniki AE wnioskodawcy, porównanie kosztów [zł]**

Parametr	ENZ (z RSS)	ENZ (bez RSS)	BSC
Koszt leczenia [zł]		406 517	53 387
Koszt inkrementalny [zł]	319 159	353 129	-
Efekt [QALY]	2,30		1,69
Efekt inkrementalny [QALY]	0,61		-
ICUR [zł/QALY]	525 489,28	581 421	-
Progowa CZN [zł]	3 385,53		-

Według modelu wnioskodawcy stosowanie ENZ w wariacie bez RSS jest droższe oraz bardziej efektywne od stosowania BSC. Oszacowana wartość współczynnika kosztów użyteczności (ICUR) wynosi w wariacie z RSS 525 489 PLN/QALY, a w wariacie bez RSS 581 421 PLN/QALY.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wnioskodawca oszacował wartość progowej ceny zbytu netto za opakowanie na 3 385,53 zł.

##### 4.4.1. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

###### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości. Analizę wrażliwości przeprowadzono przy założeniu zmian następujących parametrów:

- dyskontowanie;
- powierzchnia ciała pacjenta,
- koszty i odsetki pacjentów leczonych BSC,
- koszty leczenia dalszych linii,
- uwzględnienia dodatkowego stanu w modelu,
- wartości użyteczności dla stanów w modelu,
- krzywe modelowania OS oraz PFS.

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskodawcy wnioskować można, że największy wpływ na wyniki mają zmiany wartości użyteczności dla stanów w modelu oraz modelowania przeżycia w ramieniu enzalutamidu.

Przy uwzględnieniu minimalnej/maksymalnej wartości użyteczności dla Stanu stabilnego uzyskano ICUR kolejno wyższy o 31% i niższy o 19% od wartości podstawowej. Minimalna wartość użyteczności dla stanu Progresja choroby (w przypadku nieróżnicowania na progresję 1 i 2) wpływa na spadek wartości ICUR o 14%, a w przypadku stanu Progresja choroby 1 o 12%. Dodatkowo modelowanie OS przy wykorzystaniu rozkładu 2 stage Weibull wpływa na wzrost wartości ICUR o 17%. Zmiana pozostałych parametrów nie wpływa znacząco na wynik ICUR. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla parametrów mających największy wpływ na zmianę wyniku.

Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+BSC z BSC

Parametr	Wartość	ICUR [zł/QALY]		Progowa CZN [zł]
		z RSS	bez RSS	
Analiza podstawowa	-	525 489,28	581 420,52	3 385,53
Dyskontowanie	0% efekty, 5% koszty	489 080,08	541 136,06	3 574,43
Użyteczności – stan stabilny	0,740	686 046,24	759 066,61	2 791,69
	0,950	424 283,66	469 442,94	3 990,80
Użyteczności – Progresja choroby 1	0,330	461 606,64	510 738,44	3 736,69
Użyteczności – Progresja (ogółem)	0,420	451 847,82	499 940,92	3 799,08
Wybór modelowania OS ENZ+BSC	2 stage Weibull	613 818,68	679 580,64	3 078,99

#### 4.4.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z ograniczeniami wskazanymi w rozdziale Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy w zakresie wykorzystanych w modelowaniu danych dotyczących użyteczności oraz przeżycia całkowitego, przedstawiono oszacowania przy założeniu alternatywnych wartości.

W zakresie danych dotyczących użyteczności wykorzystano wartości wskazane w publikacji Diels 2015, natomiast w zakresie danych dotyczących przeżycia całkowitego wykorzystano przedstawione w modelu elektronicznym wnioskodawcy oszacowania oparte o dane surowe z badania klinicznego. Uzasadnienie przyjętych wartości przedstawiono w rozdziale Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 22. Wyniki obliczeń Agencji dla porównania ENZ+BSC z BSC

Parametr	ICUR [zł/QALY]		Progowa CZN [zł]
	z RSS	bez RSS	
Analiza podstawowa	525 489,28	581 420,52	3 385,53
Użyteczności – Diels 2015	769 138,51	851 002,93	2 581,71
Modelowanie OS – dane surowe*	615 557,90	681 406,56	3 059,39
Obydwe zmiany łącznie	983 189,48	1 088 365,14	2 253,48

\* przyjęto dla danych z czerwca 2014 r.; dla ENZ przyjęto, iż bazowym ryzykiem jest przeżycie w grupie BSC

Przy przyjęciu krzywych dla przeżycia całkowitego w oparciu o dane surowe, oszacowana wartość inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności wzrosła do ok. 615 tys. zł/QALY w wariacie z RSS oraz do ok. 681 tys. zł/QALY w wariacie bez RSS. Zmiana użyteczności na wartości z publikacji Diels 2015 powoduje wzrost wartości inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności do ok. 769 tys. zł/QALY w wariacie z RSS oraz do ok. 851 tys. zł/QALY w wariacie bez RSS. Uwzględnienie obydwu powyższych zmian łącznie powoduje wzrost wartości inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności do ok. 1 mln zł/QALY zarówno w wariacie z jak i bez RSS.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy

Celem analizy była ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) we wnioskowanym wskazaniu.

#### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.

#### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

#### Horyzont czasowy

3-letni (okres od listopada 2015 r. do października 2017 r.).

#### Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leków (enzalutamid), leczenia wspomagającego (BSC), koszty monitorowania oraz koszty związane z kolejnymi liniami leczenia.

#### Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, zakładający brak finansowania enzalutamidu (Xtandi) we wnioskowanym wskazaniu (pacjenci poddawani są terapii BSC w skład, której wchodzi m.in.: terapia izotopami strontu lub samaru, radioterapia, podawanie kwasu zoledronowego, deksametazonu, leków przeciwbólowych);
- scenariusz nowy, zakładający finansowanie enzalutamidu (Xtandi) w ramach nowo utworzonego programu lekowego w docelowej populacji chorych.

W każdym ze scenariuszy rozważono wariant podstawowy oraz warianty minimalne i maksymalne, zależne od oszacowania wielkości populacji docelowej.

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie wskazano.

### 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 23. 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 / NIE	Przyjęto 3-letni horyzont czasowy. Zgodnie z opiniami ankietowanych ekspertów udział ENZ w leczeniu pacjentów będzie w kolejnych latach coraz większy. W związku z tym nie można ocenić, czy po 3 latach refundacji nastąpi stabilizacja rynku.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
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	Udział terapii ENZ+BSC w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów według wnioskodawcy będzie zgodny ze średnią z wartości wskazanych przez trzech ekspertów klinicznych. Istnieje duża niepewność, czy wartości średnie będą odzwierciedlać rzeczywisty udział ENZ w leczeniu pacjentów w omawianym wskazaniu.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

## Uwagi analityków Agencji

### Liczebność populacji

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy populacja docelowa wskazana we wniosku to 1500 pacjentów w trzech kolejnych latach refundacji. Wielkość ta stanowi uśrednione szacunki podane przez trzech ankietowanych ekspertów klinicznych. Poszczególne wyniki przez nich przedstawione znacząco różnią się między sobą. Liczba chorych na przerzutowego RGK nieleczonych chemioterapią według ekspertów to kolejno [redacted] osób. Odsetki pacjentów kwalifikujących się do leczenia ENZ także są bardzo zróżnicowane i wynoszą kolejno [redacted]. Zgodnie z powyższym wielkość populacji docelowej według poszczególnych ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów może wynosić [redacted] osób. Tak duża rozpiętość uzyskanych danych wiąże się z ich małą wiarygodnością. Jednocześnie, zgodnie z otrzymanymi przez Agencję opiniami prof. dr hab. Marka Sosnowskiego oraz [redacted] liczba chorych, mogących zostać poddanych terapii wynosi ok. 1000-1500 osób/rok, natomiast według [redacted] ok. 500 osób/rok. W opinii analityków Agencji, w związku z obserwowanym na przestrzeni ostatnich lat (wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów<sup>4</sup>) wzrostem zachorowalności na raka gruczołu krokowego oraz 5-letnim przeżyciem chorych na poziomie 76,4%, wielkość populacji docelowej, oszacowanej na stałym poziomie 1500 osób w 3-letnim horyzoncie czasowym, wiąże się z niepewnością. Potencjalnie liczebność chorych włączanych do przedmiotowego programu lekowego może wzrastać w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Ponadto mając na uwadze powyższą niepewność oszacowań należy zauważyć, iż przyjmując maksymalną liczbę chorych na przerzutowego RGK wskazaną przez eksperta w analizie wnioskodawcy tj. [redacted] oraz maksymalny odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia ENZ równy [redacted] wielkość populacji docelowej mogłaby

<sup>4</sup> <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-gruczolu-krokowego-c61/> (data dostępu: 31.07.2015 r.)

wynosić 3375 os., a więc liczebność populacji chorych, kwalifikujących się do leczenia ENZ, mogłaby być ponad dwukrotnie wyższa niż przyjął to wnioskodawca.

#### Koszty leków

Ceny i poziomy odpłatności dla kwasu zoledronowego są niezgodne z najnowszym Obwieszczeniem MZ (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27), jednak w AWB wnioskodawcy ceny te były zgodne na czas składania wniosku. Zgodnie z obliczeniami Agencji wpływ nowych cen i poziomów odpłatności dla leków zawierających kwas zoledronowy na wynik AWB można uznać za pomijalny.

#### Udziały w rynku

Wnioskodawca założył, na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych, udział w rynku produktu leczniczego Xtandi (wariant prawdopodobny, 1500 os.) na 20% w pierwszym roku, 42% w drugim roku oraz 63% w trzecim roku refundacji. Wariant maksymalny, uwzględniony w analizie wrażliwości wnioskodawcy zakłada udziały w rynku ENZ na poziomie 29%, 49% oraz 79% w kolejnych latach refundacji.

Eksperti, do których o opinię wystąpiła Agencja, wskazują enzalutamid jako zalecaną wg wytycznych praktyki klinicznej w Polsce technologię we wnioskowanym wskazaniu (po części wraz z octanem abirateronu). Dodatkowo, refundowany ENZ będzie jedynym refundowanym lekiem we wnioskowanym wskazaniu o udowodnionej skuteczności.

Biorąc pod uwagę powyższe, 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 byłoby przeprowadzenie przez wnioskodawcę analizy wrażliwości w szerszym niż przedstawiony w AWB zakresie.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 24. Oszacowania populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	2 275 rocznie		
<b>Populacja docelowa</b> wskazana we wniosku	1 500	1 500	1 500
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	0		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku	0	0	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku *	300	625	950

\*pacjenci rozpoczynający leczenie enzalutamidem

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet (analiza podstawowa) [mln zł], I linia leczenia, perspektywa NFZ

Koszt refundacji		I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszt Xtandi		0,00	0,00	0,00
Pozostałe koszty		72,3	72,3	72,3
Całkowite koszty		72,3	72,3	72,3
<b>Scenariusz nowy</b>				
Xtandi	bez RSS	■	■	■
	z RSS	■	■	■

Koszt refundacji		I rok	II rok	III rok
Pozostałe koszty				
Całkowite	bez RSS	119,5	197,5	294,1
	z RSS	115,0	185,4	272,6
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Xtandi	bez RSS			
	z RSS			
Pozostałe koszty				
Całkowite	bez RSS	47,2	125,2	221,7
	z RSS	42,7	113,1	200,3

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xtandi we wnioskowanym wskazaniu, w wariantcie niewzględniającym RSS, roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia wzrosną o 47,2 mln zł w I roku, o 125,2 mln zł w II roku, oraz o 221,7 mln zł w III roku refundacji. W wariantcie z uwzględnieniem RSS, roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia wzrosną o 42,7 mln zł w I roku, o 113,1 mln zł w II roku, oraz o 200,3 mln zł w III roku refundacji.

**Tabela 26. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne [mln zł], perspektywa NFZ**

Scenariusz	bez RSS			z RSS		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa	47,2	125,2	221,7	42,7	113,1	200,3
Scenariusz minimalny	31,5	83,5	147,8	28,5	75,4	133,5
Scenariusz maksymalny	62,9	166,9	295,7	56,9	150,8	267,0

Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym, w wyniku wprowadzenia refundacji leku Xtandi we wnioskowanym wskazaniu, wydatki inkrementalne płatnika publicznego w wariantcie bez uwzględnienia RSS wzrosną o 31,5 mln zł, 83,5 mln zł oraz 147,8 mln zł odpowiednio w I, II i III roku refundacji, natomiast przy założeniach przyjętych w scenariuszu maksymalnym wydatki te wzrosną o 62,9 mln zł, 166,9 mln zł oraz 295,7 mln zł odpowiednio w I, II i III roku refundacji.

W wariantcie uwzględniającym RSS, dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym całkowite wydatki inkrementalne NFZ wzrosną o 28,5 mln zł, 75,4 mln zł oraz 133,5 mln zł odpowiednio w I, II i III roku refundacji. Przy założeniach scenariusza maksymalnego, wydatki NFZ wzrosną o 56,9 mln zł, 150,8 mln zł oraz o 267,0 mln zł odpowiednio w I, II i III roku refundacji.

### Analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające m.in. zmianę następujących parametrów (szczegółowe informacje dotyczące założeń i parametrów dostępne w AWB wnioskodawcy, rozdz. 3 Analiza wrażliwości):

- udział enzalutamidu w rynku;
- powierzchnia ciała pacjenta;
- koszty innych stosowanych terapii;
- alternatywne modelowanie OS i PFS.

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują, iż spośród parametrów obarczonych znaczną niepewnością, największy wpływ na wyniki inkrementalne ma odsetek pacjentów, u których będzie stosowany enzalutamid (udział enzalutamidu w rynku).

W wariantcie bez RSS, przy uwzględnieniu minimalnego odsetka pacjentów stosujących enzalutamid, dodatkowe wydatki płatnika oszacowano na 35,4 mln zł, 102,8 mln zł oraz 177,2 mln zł odpowiednio w I, II i III roku refundacji. Przy uwzględnieniu maksymalnego odsetka pacjentów stosujących enzalutamid, dodatkowe wydatki płatnika oszacowano na 67,6 mln zł, 154,9 mln zł oraz 275,1 mln zł odpowiednio w I, II i III roku refundacji.

W wariantcie z RSS, przy uwzględnieniu minimalnego odsetka pacjentów stosujących enzalutamid, dodatkowe wydatki płatnika oszacowano na 32,0 mln zł, 92,8 mln zł oraz 160,1 mln zł odpowiednio w I, II i III roku refundacji. Przy uwzględnieniu maksymalnego odsetka pacjentów stosujących enzalutamid, dodatkowe wydatki płatnika oszacowano na 61,2 mln zł, 139,9 mln zł oraz 248,5 mln zł odpowiednio w I, II i III roku refundacji.

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji oszacowali wyniki uwzględniające udział w rynku leku Xtandi w I / II / III roku refundacji odpowiednio na poziomie 50%, 70%, 90% oraz 50%, 75%, 100%.

**Tabela 27. Oszacowania własne Agencji [mln zł]**

Udziały w rynku	bez RSS			z RSS		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Oszacowania wnioskodawcy	62,9	166,9	295,7	61,2	139,9	248,5
50% / 70% / 90%	118,0	232,4	347,2	106,7	209,8	313,5
50% / 75% / 100%	118,0	244,2	377,5	106,7	220,5	340,9

Oszacowane wyniki wskazują, iż wydatki płatnika publicznego związane z wydaniem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Xtandi, w wariantcie uwzględniającym 50% / 70% / 90% udział w rynku w pierwszym roku wzrosną o ok. 118,0 mln zł, w drugim o 232,4 mln zł oraz o 347,2 mln zł w wariantcie bez RSS, oraz o ok 106,7 mln zł, w drugim roku o ok. 209,8 mln zł oraz o 313,5 mln zł w III roku refundacji w wariantcie z RSS.

Przy uwzględnieniu 50%, 75% oraz 100% udziału ENZ w rynku (odpowiednio w I, II i III roku refundacji) wydatki płatnika publicznego wzrosną o 118,0 mln zł (z RSS: 106,7 mln zł) w I roku, 244,2 mln zł (z RSS: 220,5 mln zł) w II roku oraz o 377,5 mln zł (z RSS: 340,9 mln zł) w III roku refundacji.

Biorąc pod uwagę założenia maksymalnego scenariusza wnioskodawcy vs założenia analityków Agencji, w III roku refundacji wyniki będą wyższe (niż wynikałoby to z oszacowań wnioskodawcy) o ok 51,5 - 81,8 mln zł w wariantcie bez RSS oraz o ok. 65,0 - 92,4 mln zł w wariantcie uwzględniającym RSS.

## 6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na „wprowadzeniu do Ustawy refundacyjnej obowiązku obniżenia ceny urzędowej każdego leku (refundowanego w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – przyp. analityków Agencji), przy każdej kolejnej decyzji refundacyjnej. Każda kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 6,5% w stosunku do ceny obowiązującej w poprzedniej decyzji refundacyjnej”. Obniżka urzędowej ceny zbytu wg wnioskodawcy może odbyć się w dowolny sposób, między innymi drogą negocjacji cenowych. Szczegółowe informacje zawarte są w AR wnioskodawcy.

Wyniki AR wnioskodawcy wskazują, że realizacja zaproponowanego przez wnioskodawcę rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na uwolnienie środków finansowych z budżetu płatnika publicznego w wysokości ok. 510,5 mln zł w analizowanym horyzoncie czasowym.

**Tabela 28. Pokrycie wydatków zw. z refundacją leku Xgeva [mln zł]**

Parametr	Suma w horyzoncie analizy
Oszczędności (wynik analizy racjonalizacyjnej)	510,5
Dodatkowe wydatki (wariant maksymalny BIA)	474,7
Różnica	35,9

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w Analizie Racjonalizacyjnej wnioskodawcy, proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności pokrywające dodatkowe wydatki finansowe związane z refundacją ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych.

W wyniku rozpoczęcia refundacji leku Xtandi oraz wprowadzenia rozwiązań wskazanych w niniejszej analizie płatnik publiczny zaoszczędzi blisko 36 mln zł w analizowanym horyzoncie czasowym.



## 7. Uwagi do programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi analityków Agencji a także ekspertów klinicznych do proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C61)”.

**Tabela 29. Uwagi do zapisów uzgodnionego projektu programu lekowego dla enzalutamidu**

Projekt programu lekowego	Uwagi analityków Agencji
<b>Zapisy w kryteriach kwalifikacji</b>	
„Do leczenia enzalutamidem w ramach programu lekowego kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie (...)”	<p>Stwierdzenie „wskazane klinicznie” w opinii analityków powinno być jasno sprecyzowane w zapisach programu lekowego. W obecnej formie populację docelową, u której chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, wg analityków Agencji określa jedynie zapis dotyczący niestosowania opioidów z powodów objawów raka gruczołu krokowego oraz nasilenie bólu w skali VAS <math>\leq 3</math>. Brak jasno określonych wytycznych dotyczących zasadności włączenia lub nie do schematu leczenia chemioterapii, może skutkować włączaniem pacjentów do programu jedynie wg subiektywnej oceny klinicysty.</p> <p>Jako pierwszy w takim wskazaniu („u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie”) został w 2012 r. zarejestrowany octan abirateronu (produkt leczniczy Zytiga). W raporcie EPAR dla tego leku wskazano, iż kandydatami do chemioterapii (zwykle opartej na docetakselu) są pacjenci z progresją kliniczną i radiologiczną, natomiast pacjenci bezobjawowi nie są leczeni docetaksem.</p> <p>W raporcie EPAR dla leku Xtandi wskazano, iż pomimo że leczenie pierwszej linii docetaksem wykazało korzyść w postaci wydłużonego przeżycia, jego zastosowanie prowadzi do znacznych powikłań związanych z neutropenią, biegunką oraz innymi działaniami niepożądanymi. W dalszej części raportu wskazano również, iż z powodu możliwych działań niepożądanych wielu pacjentów nie otrzymuje chemioterapii.</p> <p>Należy jednakże zauważyć, iż zgodnie z treścią zapisów w kryteriach włączenia, do programu lekowego kwalifikują się pacjenci, „u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie”. Sugeruje to, iż powodem wstrzymania chemioterapii nie jest jej możliwa toksyczność, a zaawansowanie choroby. Należy dodatkowo podkreślić, iż kryteria włączenia do badania klinicznego obejmują w tym zakresie: brak wcześniejszego leczenia raka gruczołu krokowego za pomocą chemioterapii oraz brak symptomów lub łagodne symptomy raka gruczołu krokowego (ocena za pomocą BPI-SF).</p> <p>W badaniu TAX 327 zastosowanie docetakselu wiązało się z uzyskaniem większej korzyści klinicznej w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu w porównaniu do zastosowania mitoksantronu (HR=0,76; 95%CI: 0,62–0,94; p=0,09). W podgrupie pacjentów bez bólu na początku badania zastosowanie docetakselu wiązało się z obniżeniem ryzyka zgonu o 27% (HR=0,73; 95%CI: 0,57–0,93; p=0,01) natomiast w podgrupie z bólem na początku badania o 15% (HR=0,85; 95%CI: 0,66–1,07; p=0,19).</p>
„rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego stercza”	<p>Aktualne wytyczne (m.in. PTOK 2013, NICE 2014) wskazują na badanie histologiczne przy diagnozowaniu RGK. „Rozpoznanie RGK określa się na podstawie badania histologicznego materiału uzyskanego podczas biopsji przezodbytniczej stercza wykonanej pod kontrolą TRUS.” (PTOK 2013)</p> <p>W badaniu PREVAIL kryteria kwalifikacji dopuszczały natomiast potwierdzenie RGK histologiczne lub cytologiczne.</p>
„progresja choroby określona na podstawie wzrostu stężenia PSA o $\geq 25\%$ (co najmniej 2 ng/ml), potwierdzonego po $\geq 3$ tygodniach”	<p>W badaniu PREVAIL wskazano na min. dwa wzrosty stężenia PSA w odstępie <math>\geq 1</math> tygodnia między każdym pomiarem. Analogiczne zapisy (<math>\geq 1</math> tydzień pomiędzy pomiarami) znajdują się w rekomendacjach PCWG2 z 2008 r.</p>
<b>Zapisy dotyczące badań przy kwalifikacji</b>	
„histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołowego stercza”	<p>Patrz pkt. 2 uwag do zapisów w kryteriach kwalifikacji.</p>
<b>Zapisy dotyczące kryteriów wyłączenia</b>	
„progresja choroby w trakcie stosowanie leku (...) progresja kliniczna (...), progresja PSA (...), progresja radiologiczna (...). Dla potwierdzenia progresji dwa z powyższych kryteriów (...) muszą wystąpić łącznie”.	<p>W badaniu PREVAIL chory uczestniczył w badaniu m.in. do czasu potwierdzenia progresji radiograficznej lub wystąpienia SRE <u>oraz</u> potwierdzenia jednego z dwóch następujących zdarzeń: rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej lub rozpoczęcia leczenia nowo badanymi lekami w terapii raka prostaty.</p>

Poniżej przedstawiono uwagi do zapisów programu lekowego (odnoszące się do szczegółowych punktów ekspertów, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię:

- „Punkt 1.1 – Kryteria kwalifikacji: za wartości potwierdzające progresję biochemiczną uważa się zwykle wartości co najmniej po tygodniu od wartości poprzedniej (nie zaś po trzech tygodniach). Jest to niepotrzebne spowolnienie procesu kwalifikacji do leczenia.”
- „Punkt 3.2 – Kryteria uniemożliwiające włączenie: W chwili obecnej leczenie (neo)adjuwantowe cytostatyczne po leczeniu radykalnym nie jest zalecane do stosowania poza badaniami klinicznymi. Do chwili obecnej wykazano, że leczenie uzupełniające leczenie radykalne przedłuża przeżycie wolne od progresji, jednak badanie trwa zbyt krótko, by wykazać poprawę przeżycia całkowitego, aczkolwiek taki wynik jest spodziewany [badanie RTOG 0521, prezentowane w trakcie zjazdu American Society of Clinical Oncology, Sandler HM i wsp., abstrakt 5002.]. Wyniki obecnych badań z wyraźną poprawą przeżycia całkowitego każą wdrożyć chemioterapię u pacjentów z rakiem stercza przed rozwinięciem cech oporności na kastrację [badanie STAMPEDE prezentowane w trakcie zjazdu American Society of Clinical Oncology, James ND i wsp., abstrakt 5001]. W związku z tym proponuję następującą modyfikację zapisu: „wcześniejsze leczenie cytostatyczne oporne na kastrację raka stercza (za wyjątkiem chemioterapii (neo)adjuwantowej i chemioterapii w połączeniu z hormonoterapią u pacjentów z nowotworem stercza bez cech oporności na kastrację)”. Sformułowanie chemioterapia (neo)adjuwantowa jest w dotychczasowym brzmieniu terminem niejasnym.”

Ministerstwo Zdrowia wraz ze zleceniem (znak pisma: PLR.4600.545.2015.2.KWA) przekazało Agencji uwagi do programu lekowego Konsultanta Krajowego w dziedzinie Urologii, prof. dr. hab. n. med. Marka Sosnowskiego, z prośbą o ocenę ich zasadności. Uwagi te nie zostały rozpatrzone przez MZ w związku ze zgłoszeniem ich po terminie przekazania proponowanych zmian do akceptacji wnioskodawcy.

**Tabela 30. Uwagi prof. dr. hab. n. med. Marka Sosnowskiego do programu lekowego**

Uwagi eksperta	Komentarz analityków Agencji
<p><b>Zapisy w kryteriach kwalifikacji:</b></p> <p>a) „(...) należy skreślić słowa „lub cytologiczne” (...) rozpoznanie raka gruczołowego może być określone precyzyjnie tylko na podstawie badania histopatologicznego. Potwierdzenie w badaniu cytologicznym istnienia w sterczu komórek rakowych nie spełni wymaganego warunku rozpoznania raka gruczołowego.”</p> <p>b) „w punkcie nr 3, dotyczącym progresji choroby należy dodać słowo „lub” po zdaniu drugim- progresji zmian w tkankach miękkich wg kryteriów RECIST. (...) Konieczność występowania wszystkich 2 zdefiniowanych postępów progresji w badaniach obrazowych aby spełnić kryteria kwalifikacji łącznie, może być niemożliwa lub bardzo trudna do osiągnięcia w okresie leczenia tej postaci raka kiedy np.: nie będą występować zmiany przerzutowe progresywne w tkankach miękkich.”</p>	<p>Uwaga a) zgodna m.in. z aktualnymi wytycznymi PTOK 2013</p> <p>Uwaga b) zgodna z protokołem badania PREVAIL. W badaniu wskazano, iż do potwierdzenia progresji choroby wystarczy spełnienie ≥ jednego z trzech podanych kryteriów.</p>
<p><b>Zapisy dotyczące dawkowania</b></p> <p>„(...) W zaleceniach EAU z 2014 roku istnieją uwagi na temat podawania kortykosteroidów u 30% pacjentów leczonych enzalutamidem w badaniu klinicznym, które nie zostały potwierdzone w innych zaleceniach oraz publikacjach naukowych. Do dalszej oceny leczenia z kortykosteroidami ten problem jest rozwiązywany przez lekarza prowadzącego.”</p>	<p>Zalecenia EAU 2014 (a także EAU 2015) wskazują, iż w badaniu AFFIRM (stosowanie ENZ po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii) kortykosteroidy nie były obowiązkowe, ale mogły być stosowane, w związku z czym, zostały zastosowane u 30% pacjentów.</p> <p>W protokole badania PREVAIL wskazano, iż pacjenci nie mogli stosować kortykosteroidów (działających układowo w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu na dzień) w czasie 4 tygodni poprzedzających kwalifikację. Jednocześnie, w kryteriach włączenia do badania stosowanie w przeszłości ADT z równoczesnym przyjmowaniem glikokortykosteroidów było dozwolone, lecz niewymagane.</p>
<p><b>Zapisy dotyczące badań przy kwalifikacji:</b></p> <p>„(...) należy usunąć słowa „lub cytologiczne.”</p>	<p>Uwaga zgodna m.in. z aktualnymi wytycznymi PTOK 2013</p>

Uwagi eksperta	Komentarz analityków Agencji
<p><b>Zapisy dotyczące monitorowania leczenia :</b>            „(...) należy usunąć słowo „lub” po słowach „(...) scyntygrafia kości co 6 miesięcy. (...) W każdej sytuacji po wystąpieniu 3 objawów progresji klinicznej należy wykonać badanie scyntygraficzne kości.”</p>	<p>Proponowana zmiana spowoduje powstanie zapisu w formie „scyntygrafia kości co 6 miesięcy w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej (...)”, który wskazuje na konieczność wykonywania scyntygrafii jedynie w przypadku wystąpienia progresji klinicznej. Zgodnie z protokołem badania PREVAIL scyntygrafia wykonywana była najpierw co 8 tygodni (przez ok. pierwsze pół roku), a następnie co 12 tygodni. Pomiaru te wykonywane były niezależnie od stwierdzenia progresji klinicznej (tu rozumianej jako wystąpienie SRE).</p> <p>Zastosowanie spójnika „oraz” pozwoli na regularne monitorowanie skuteczności leczenia oraz konieczność wykonania badania w przypadku wystąpienia progresji klinicznej.</p>

## 8. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

W poniższej tabeli przedstawiono rekomendacje refundacyjne wydane przez wybrane zagraniczne agencje HTA oraz instytucje działające w ochronie zdrowia, określające zasadność finansowania wnioskowanego produktu leczniczego.

**Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Xtandi we wnioskowanym wskazaniu**

Organizacja, rok	Rekomendacje
NCPE 2015	<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 nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.</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 nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.</p>
pCODR 2015	<p><u>Rekomendacja pozytywna:</u></p> <p>pCODR rekomenduje finansowanie enzalutamidu (produkt leczniczy Xtandi) pod warunkiem osiągnięcia akceptowalnego poziomu kosztu – użyteczności w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których nie stosowano chemioterapii. Finansowanie powinno dotyczyć pacjentów ze sprawnością 0-1 według klasyfikacji ECOG, oraz bez czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu drgawek.</p> <p>Enzalutamid wykazuje korzyść kliniczną w porównaniu z placebo, ze względu na poprawę OS oraz profil toksykologiczny. Jednak zaproponowana cena oraz oszacowany inkrementalny współczynnik k kosztów – korzyści, nie wskazują na efektywność kosztową enzalutamidu w porównaniu do placebo.</p>
HAS 2015	<p><u>Rekomendacja pozytywna:</u></p> <p>Komisja rekomenduje włączenie enzalutamidu na listę leków refundowanych ze środków publicznych, w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.</p> <p>Zalecany poziom refundacji: 100%.</p> <p>Lek Xtandi zapewnia istotną korzyść kliniczną (SMC) oraz umiarkowaną poprawę korzyści klinicznej (ASMR IV) w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa, podobnie jak Zytiga (octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem.</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>

Niemiecki IQWiG dokonał oceny wielkości dodatkowego efektu enzalutamidu i w 2015 r. wydał opinię, w której wskazano, iż w przypadku porównania ENZ vs obserwacja (watchful waiting) z trwającą terapią ADT, ENZ wykazuje znaczącą (considerable) korzyść zdrowotną uzyskaną u pacjentów <75 r.ż., oraz istotną (major) korzyść zdrowotną u pacjentów ≥ 75 r.ż.



Szkockie SMC, walijskie AWMSG oraz brytyjski NICE aktualnie prowadzą prace nad wydaniem rekomendacji w sprawie finansowania ENZ we wnioskowanym wskazaniu (data dostępu: 16.07.2015 r.).


Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla leku Xtandi we wnioskowanym wskazaniu, na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (stan na dzień 16.07.2015 r.):

- Australia – [www.pbs.gov](http://www.pbs.gov)
- Holandia – [www.zorginstituutnederland.nl/](http://www.zorginstituutnederland.nl/)

## 9. Opinie ekspertów

Tabela 32. Opinie polskich ekspertów

Ekspert	Opinia
<p><b>Prof. dr. hab. Marek Sosnowski</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie Urologii</p>	<p><b>Argumenty ZA finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:</b> „Kastracja chirurgiczna lub farmakologiczna (ADT) jest standardowym postępowaniem w leczeniu zaawansowanego miejscowo lub przerzutowego raka gruczołu krokowego (RGK). U chorych na przerzutowego RGK odpowiedź na leczenie ADT jest nietrwała i obserwujemy progresję choroby mimo utrzymywania kastracyjnego stężenia testosteronu. Rozwija się wtedy postać RGK oporna na kastracyjną terapię hormonalną – Castration Resistant Prostate Cancer – CRPC. Rokowania co do przeżycia w tym stadium RGK są bardzo złe, a mediana czasu przeżycia wynosi od 9 do 12 miesięcy. Również jakość życia tych pacjentów ulega znacznemu pogorszeniu. Rozpoznanie postępującej, agresywnej i opornej na manipulacje hormonalne, postaci CRPC wymaga zmiany dotychczasowego leczenia, albo wdrożenie drugorzędowej hormonoterapii a bo chemioterapii opartej na docetaxelu. 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. Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Enzalutamid kompetywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, blokuje przemieszczanie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w RGK opornym na leczenie antyandrogenami. Leczenie enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek RGK, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. W ostatnich zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU), po ostatniej publikacji dotyczącej zakończenia III fazy badania klinicznego PREVAIL z zastosowaniem enzalutamidu w CRPC przed chemioterapią, podano zdecydowanie wyższe ogólne przeżycie (OS), gdyż o 29% zmniejszyło się ryzyko zgonu i o 81% był dłuższy czas do progresji radiologicznej w grupie chorych po zastosowaniu enzalutamidu przed chemioterapią. Również obserwowano zmniejszenie stężeń PSA w leczonej grupie.(...) Leczenie było dość dobrze tolerowane i nie obserwowano poza wzrostem ciśnienia krwi i osłabieniem innych poważnych efektów ubocznych (...).”</p> <p><b>Argumenty PRZECIW finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:</b> „Brak argumentów przeciw”.</p> <p><b>Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu:</b> „Wdrożenie tej nowoczesnej technologii w leczeniu CRPC jest moim zdaniem wskazane już po stwierdzeniu progresji biochemicznej i u pacjentów z RGK opornym na kastrację wg. znanych i przyjętych kryteriów, przed chemioterapią opartą na docetaxelu. Szczególnie jest to istotne dla pacjentów z przerzutami, ich progresją i z niedokrwistością, ale należy stosować to leczenie ostrożnie u chorych ze znacznym nadciśnieniem tętniczym. Podawanie leków drogą doustną ułatwia stosowanie tego leczenia poza szpitalem i nie wymaga kosztów dodatkowej hospitalizacji jak w przypadku podawania docetaxelu po stwierdzeniu stadium CRPC. Należy przeprowadzić analizę efektywności kosztowej wprowadzenia tej technologii medycznej.”</p>
 	<p><b>Argumenty ZA finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:</b> „Enzalutamid winien być stosowany w leczeniu chorych z rakiem stercza opornym na kastrację i przerzutami bez objawów lub objawami łagodnymi, po niepowodzeniu stosowania antyandrogenów przed chemioterapią, ponieważ udowodniono, iż opóźnia on występowanie progresji radiologicznej i rozpoczęcie chemioterapii, korzystnie wpływa na przeżycie i jakość życia.”</p> <p><b>Argumenty PRZECIW finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:</b> -</p> <p><b>Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu:</b> „Enzalutamid jako antyandrogen o wielu punktach działania na receptor androgenowy w sterczu jest stosowany w formie doustnej i jest on dobrze tolerowany przez chorych. Częste stosowanie klasycznej hormonoterapii u chorych na raka stercza skutkuje po upływie 2-3 lat wystąpieniem raka opornego na kastrację. Wczesne leczenie chorych enzalutamidem daje szanse przedłużenia życia, opóźnia progresję i wydłuża czas do ewentualnej toksycznej chemioterapii.”</p>

Ekspert	Opinia
	<p><b>Argumenty ZA finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. „ Leczenie enzalutamidem wydłuża przeżycia całkowite u pacjentów z opornym na kastrację rakiem stercza przed chemioterapią i zmniejsza ryzyko zgonu – Przeżycia całkowite: 32,4/ NYR/ pacjenci z udziałem enzalutamid vs. 30,2 kontrola placebo, dla ryzyka zgonu HR: 0,73; 95% CI, 0,63 to 0,85; P&lt;0,001).</li> <li>2. Leczenie enzalutamidem znacząco wydłuża czas do progresji radiologicznej choroby (rPFS enzalutamid: 13,8, NYR; placebo: 3,9, HR: 0,19; 95% CI, 0,15 to 0,23; P&lt;0,001.</li> <li>3. Leczenie enzalutamidem wydłuża znacząco czas do wdrożenia chemioterapii – sposobu postępowania obciążonego wysokim ryzykiem powikłań, w tym zagrażających życiu. Opóźnienie chemioterapii osiąga 17,2 miesiąca i różnica jest istotna statystycznie HR= 0,35 (95% CI: 0,30-0,40); p&lt;0,001</li> <li>4. Leczenie enzalutamidem zmniejsza ryzyko incydentów kostnych u chorych z progresją przerzutowego raka stercza opornego na kastrację przed chemioterapią.</li> <li>5. Leczenie enzalutamidem jest bezpieczne dla pacjenta. Działania niepożądane w stopniu 3. i wyższym odnotowano u 43% pacjentów leczonych enzalutamidem i 37% pacjentów z grupy placebo, jednakże mediana czasu do takiego zdarzenia wynosiła 22,3 miesiące w grupie leczonej enzalutamidem i 13,3 miesiąca w grupie otrzymującej placebo. Wyniki należy interpretować następująco: istotne działania niepożądane w tej grupie chorych są raczej związane z chorobą zasadniczą i jej progresją a wyższe odsetki działań niepożądanych w grupie leczonej z udziałem enzalutamid należy przypisać znacząco dłuższej obserwacji chorych.</li> <li>6. Leczenie enzalutamidem u chorych z opornym na kastrację rakiem stercza przed chemioterapią istotnie poprawia jakość życia pacjentów oraz opóźnia wystąpienie powikłań kostnych.</li> <li>7. Należy także zwrócić uwagę na konieczność stosowania przewlekłego steroidów w przypadku chemioterapii z udziałem docetakselu oraz octanu abirateronu. Charakterystyka populacji pacjentów sprawia, że istnieje znaczące ryzyko nagłego odstawienia steroidów bez uzgodnienia z lekarzem prowadzącym ,co skutkuje objawami ostrej niewydolności kory nadnerczy i bezpośrednim zagrożeniem życia pacjenta. Takie sytuacje zdarzają się w naszej praktyce. Leczenie enzalutamidem nie wiąże się z ryzykiem wyindukowania ostrej niewydolności kory nadnerczy. Dzięki preparatowi unikamy także licznych działań niepożądanych związanych z przewlekłą sterydoterapią. Po refundacji byłoby to jedyne aktywne dostępne leczenie dla tej populacji pacjentów.</li> <li>8. Enzalutamid jest lekiem doustnym i jego stosowanie jest wygodne.</li> <li>9. Opóźnienie progresji choroby, utrzymanie dobrej jakości życia i opóźnianie wystąpienia powikłań kostnych sprawiają, że pacjenci dłużej pozostaną aktywni (w tym zawodowo) oraz dłużej będą w stanie obsługiwać się samodzielnie.”</li> </ol> <p><b>Argumenty PRZECIW finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:</b></p> <p>„ Leczenie enzalutamidem jest kosztochłonne.”</p> <p><b>Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu:</b></p> <p>„Pacjenci z opornym na kastrację rakiem stercza przed chemioterapią odnoszą korzyści z leczenia enzalutamidem. Korzyści te to poprawa przeżycia całkowitego, znacząca poprawa jakości życia w porównaniu do pacjentów bez takiego leczenia, opóźnienie wystąpienia powikłań kostnych, które mogą prowadzić do utraty zdolności pracy lub samodzielnego obsługiwanie się. Leczenie to jest bezpieczne i łatwe w zastosowaniu. Popieram finansowanie terapii ze środków publicznych.</p> <p>Zwracam uwagę, że obecnie dla tej populacji pacjentów nie ma żadnego dostępnego leczenia. Wprowadzenie programu terapeutycznego jw. umożliwi wdrożenie w tej grupie nowej farmakoterapii.”</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	U chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby	NIE
Belgia	100%	U chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby	NIE
Bułgaria	100%	U chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby	NIE
Chorwacja	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Cypr	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Czechy	93,73%	U chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby	NIE
Dania	100%	U chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby	NIE
Estonia	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Finlandia	100%	U chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby	NIE
Francja	100%	U chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby	NIE
Grecja	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Hiszpania	100%	U chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby	NIE
Holandia	100%	Brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji	NIE
Irlandia	100%	U chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby	NIE
Islandia	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Liechtenstein	100%	U chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby	NIE
Litwa	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Luksemburg	100%	Brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji	NIE
Łotwa	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Malta	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Niemcy	100%	Brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji	NIE
Norwegia	100%	U chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby	NIE
Portugalia	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Rumunia	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Słowacja	brak refundacji	brak refundacji	NIE

## Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Słowenia	100%	U chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby	NIE
Szwajcaria	100%	U chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby	NIE
Szwecja	100%	U chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby	NIE
Węgry	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Wielka Brytania	100%	Brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji	NIE
Włochy	100%	U chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby	NIE

Z danych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Xtandi jest refundowany w 19 krajach EU/EFTA (na 31 wskazanych). W 15 z tych 19 krajów refundacja dotyczy pacjentów z progresją choroby podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem. W pozostałych 4 krajach brak jest dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji. W żadnym z wymienionych krajów nie zawarto umowy o podziale ryzyka (instrumentu dzielenia ryzyka).



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 28.05.2015 r., znak PLR.4600.545.2015.2.KWA, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT 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. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany we wskazaniu: „W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.”

Wnioskowane warunki objęcia refundacją wskazują, iż lek ma być dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C 61)”.

### Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (RGK) ustępuje pod względem częstości występowania u mężczyzn w Polsce jedynie rakowi płuca. Dane epidemiologiczne dotyczące RGK w Polsce wskazują, iż liczba zachorowań na te nowotwory dynamicznie wzrastała w ostatnich trzech dekadach osiągając w 2010 roku ponad 9000 przypadków. Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych gruczołu krokowego wynosiła w 2010 roku 3940. Do najważniejszych czynników ryzyka należą wiek oraz uwarunkowania genetyczne. RGK rozpoznaje się zazwyczaj po 65. roku życia, zaś kilkakrotnie większe ryzyko zachorowania dotyczy mężczyzn, których krewni I stopnia chorowali lub chorują na RGK

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego lub we wczesnych stadiach rozwoju na ogół nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości, będące raczej następstwem współistnienia łagodnego rozrostu stercza. Niekiedy pierwszym objawem raka uogólnionego są bóle kostne wywołane przez przerzuty. Możliwe do zastosowania metody leczenia obejmują: leczenie chirurgiczne, radioterapię, leczenie hormonalne. Leczenie hormonalne oraz zabiegi poprawiające jakość życia (np. elektroresekcja przezcewkowa stercza), oraz rzadziej – paliatywna radioterapia dotyczą chorych w bardziej zaawansowanych stadiach. Po niezależeniu się nowotworu od androgenów występuje hormonooporność - stosuje się wówczas CHT paliatywną, leki hormonalne nowej generacji (np.abirateron) i/lub RTH przerzutów.

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.

### 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 w ramach leczenia mCRPC bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu zalecane są przede wszystkim: octan abirateronu (w skojarzeniu z prednizonem), enzalutamid, sipuleucel-T oraz docetaksel. Amerykańskie NCCN 2015 oraz AUA 2014 wskazują także na stosowanie manipulacji hormonalnych (antyandrogeny takie jak bikalutamid, nilutamid oraz flutamid). Ponadto, NCCN zaleca utrzymywać kastracyjne stężenie testosteronu w surowicy oraz stosowanie BSC.

## Skuteczność kliniczna

Wyniki porównania enzalutamidu (ENZ) z placebo (PLC) wykazały istotne statystycznie różnice – na korzyść ENZ, biorąc pod uwagę wydłużenie czasu do wystąpienia danego zdarzenia, zarówno dla czasu wolnego od progresji choroby, ocenianej na podstawie badania radiograficznego (rPFS) oraz czasu przeżycia całkowitego (OS), jak i dla punktów końcowych: czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, czas do pogorszenia ogólnego wyniku jakości życia w skali FACT-P, czas przeżycia wolny od progresji choroby - oceniany za pomocą stężenia PSA. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego była zbliżona w grupie ENZ oraz w grupie PLC. Autorzy badania wskazali jednak, iż odnotowano istotną statystycznie różnicę w redukcji ryzyka wystąpienia powikłań kostnych po zastosowaniu ENZ w porównaniu z PLC (HR=0,72 (95%CI: 0,61; 0,84)). Szczegółowe wyniki przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Uzyskane wyniki wskazują, iż progresja choroby lub zgon występowały znacznie statystycznie rzadziej w grupie ENZ (14%) niż w grupie otrzymującej PLC (40%). Odsetek zgonów w grupie przyjmującej ENZ, zarówno po wystąpieniu 540 zgonów (tj. 28% ENZ vs 35% PLC), jak i analizy skorygowanej o 116 dodatkowych zgonów (tj. 34% ENZ vs 42% PLC), był istotnie statystycznie niższy, niż w grupie PLC.

W grupie przyjmującej ENZ odnotowano także istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentów, u których wystąpił rozwój pierwszego powikłania kostnego. Dodatkowo, po wystąpieniu progresji, istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie ENZ przyjmował jakiegokolwiek leczenie przeciwnowotworowe (dozwolone przez protokół badania) (43,8% w grupie ENZ vs 76% w grupie PLC) oraz chemioterapię cytotoksyczną 35% w grupie ENZ vs 61% w grupie PLC (najczęściej stosowaną terapią było wtedy leczenie docetakselem).

Odsetek odpowiedzi na leczenie ocenianej zarówno na podstawie zajęcia tkanek miękkich jak i na podstawie stężenia PSA (spadek stężenia PSA  $\geq 50\%$  oraz  $\geq 90\%$  względem wartości początkowych) był istotnie statystycznie wyższy w grupie stosującej ENZ w porównaniu do grupy otrzymującej PLC. Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

## Analiza bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa enzalutamidu względem placebo w AKL wnioskodawcy wykonano w oparciu o wyniki z badania PREVAIL oraz publikacji EMA 2014. Mediana okresu raportowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 17,1 mies. dla ENZ oraz 5,4 mies. dla PLC.

Wyniki przedstawione w tabeli poniżej wskazują, iż zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 97% pacjentów przyjmujących ENZ oraz u 93% z grupy PLC, natomiast zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia wystąpiły odpowiednio u 43% i 37% pacjentów. W obu przypadkach odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ niż w grupie PLC. W badaniu odnotowano zdarzenia niepożądane prowadzące do dyskontynuacji leczenia u 49 pacjentów w grupie ENZ oraz 51 pacjentów w grupie PLC, jednakże różnice te nie wykazały znamienności statystycznej. Podobnie w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu – odnotowane różnice między grupami nie wykazały istotności statystycznej. Szczegółowe wyniki dotyczące analizy bezpieczeństwa znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Wśród szczegółowych zdarzeń niepożądanych dotyczących wszystkich stopni nasilenia, u pacjentów przyjmujących ENZ najczęściej ( $u \geq 20\%$ ) pacjentów obserwowano zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zmęczenie, bóle pleców, zaparcia oraz bóle stawów. Istotne statystycznie różnice między ENZ i PLC odnotowano dla zmęczenia, bólów pleców, zaparć, uderzeń gorąca, nadciśnienia (ogółem i w stopniu  $\geq 3$ ), astenii, utraty masy ciała, upadków oraz bólów głowy (wszystkie na korzyść PLC). Wśród wybranych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono analiz oceniających opłacalność stosowania enzalutamidu w omawianym wskazaniu. Analitycy Agencji również nie odnaleźli analiz, w których porównywano opłacalność stosowania enzalutamidu we wnioskowanym wskazaniu.

W celu porównania opłacalności stosowania enzalutamidu + BSC vs. BSC w rozpatrywanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił zagraniczny model Markowa, który został dostosowany do warunków polskiej praktyki klinicznej. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami modelu, wartości OS i PFS zostały określone na podstawie badania PREVAIL.

Według modelu wnioskodawcy stosowanie ENZ w wariantcie bez RSS jest droższe oraz bardziej efektywne od stosowania BSC. Oszacowana wartość współczynnika kosztów użyteczności (ICUR) wynosi w wariantcie z RSS 525 489 PLN/QALY, a w wariantcie bez RSS 581 421 PLN/QALY.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wnioskodawca oszacował wartość progowej ceny zbytu netto za opakowanie, na 3 385,53 zł.

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

Celem analizy była ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) we wnioskowanym wskazaniu.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xtandi we wnioskowanym wskazaniu, w wariantcie nieuwzględniającym RSS, roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia wzrosną o 47,2 mln zł w I roku, o 125,2 mln zł w II roku, oraz o 221,7 mln zł w III roku refundacji. W wariantcie z uwzględnieniem RSS, roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia wzrosną o 42,7 mln zł w I roku, o 113,1 mln zł w II roku, oraz o 200,3 mln zł w III roku refundacji.

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

Zagraniczne instytucje (HAS, pCODR) oceniające zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xtandi we wnioskowanym wskazaniu, w 2015 wydały pozytywne rekomendacje dotyczące stosowania enzalutamidu. Jednocześnie odnaleziono negatywną rekomendację NCPE z 2015 r., w której oceniono, że przy wnioskowanej cenie enzalutamid nie jest efektywny kosztowo w leczeniu dorosłych z opornym na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.

## 12. Źródła

### Piśmiennictwo

#### Problem decyzyjny

- ChPL Xtandi Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi (16.01.2015 r.).
- Krzemieniecki 2012 Krzemieniecki K. Rak gruczołu krokowego. Gajewski P. (red) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2012, str. 2161-2164
- PTOK 2013 Krzakowski M. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Gdańsk 2013

#### Rekomendacje kliniczne

- EAU 2015 Mottet N. et al., Guidelines on Prostate Cancer 2015, European Association of Urology, [http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer\\_LR.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf) (dostęp na dzień 13.07.2015)
- NCCN 2015 National Comprehensive Cancer Network 2015, Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer, Version 1/2015, 1-98  
[http://cmim.org/pdf2014/articulos\\_201411PROSTATCANCERGUIDE2014.pdf](http://cmim.org/pdf2014/articulos_201411PROSTATCANCERGUIDE2014.pdf) (dostęp na dzień 13.07.2015)
- AUA 2015 American Urological Association, Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline: 2014, 1-23  
<https://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Castration-Resistant-Prostate-Cancer.pdf> (dostęp na dzień 13.07.2015)

#### Badania pierwotne

- PREVAIL Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. i in., Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy, The New England Journal of Medicine 2014, 1-10
- European Medicines Agency, Assessment report for Xtandi®. Procedure No. EMEA/H/C/002639/II/0008, 2014, 1-92

#### Rekomendacje refundacyjne

- NCPE 2015 National Centre for Pharmacoeconomics, Cost Effectiveness of enzalutamide (Xtandi®) for the treatment of adult men with asymptomatic or mildly symptomatic metastatic castration resistant prostate cancer after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated, czerwiec 2015 <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2014/12/Final-enzalutamide-LM-Web-Summary-June-2015.pdf> (dostęp na dzień 13.07.2015)
- pCODR 2015 The pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR Expert Review Committee (pERC), Final Recommendation for Enzalutamide (Xtandi) for First Line mCRPC, 2015  
<http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-xtandi-fn-rec.pdf> (dostęp na dzień 13.07.2015)
- HAS 2015 Haute Autorite se Sante, Transparency Committee, Opinion, Xtandi 40mg [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13973\\_XTANDI\\_PIC\\_EI\\_Avis2\\_CT13973.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13973_XTANDI_PIC_EI_Avis2_CT13973.pdf) (dostęp na dzień 13.07.2015)

#### Inne

- MZ 2406015 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych ((Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27))
- Diels 2015 Diels J. et al., Mapping FACT-P to EQ-5D in a large cross-sectional study of metastatic castration-resistant prostate cancer patients, Quality of Life Research;24(3):591-8, 2015

## 13. Załączniki

Załącznik 1. Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, wersja 1.0. ██████████ ██████████, Warszawa, 16 lutego 2015 r.

Załącznik 2. Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana. Analiza ekonomiczna, wersja 1.1. ██████████ ██████████, Warszawa, 22 lipca 2015 r.

Załącznik 3. Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1. ██████████ ██████████ Warszawa, 22 lipca 2015 r.

Załącznik 4. Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana. Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.1. ██████████ ██████████ Warszawa, 22 lipca 2015 r.