

Rekomendacja nr 67/2015

z dnia 11 sierpnia 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi,
enzalutamidum, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kaps., kod EAN:
5909991080938 stosowanego w ramach programu lekowego we
wskazaniu: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu
krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii
(ICD-10 C.61)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamidum, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991080938 stosowanego w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C.61)” na proponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, uważa że proponowane warunki finansowe objęcia refundacją enzalutamidu stanowią kontrargument dla wydania pozytywnej rekomendacji. Terapia enzalutamidem jest nieopłacalna w porównaniu do najlepszego leczenia standardowego przy modelowaniu kosztów i efektów zdrowotnych w 10-letnim horyzoncie czasowym. Biorąc pod uwagę wyniki analizy wpływu na budżet przy zmienionych założeniach dotyczących udziałów w rynku oraz przy założeniu zwiększenia populacji, koszty stosowania terapii enzalutamidem są zbyt wysokie i nie uzasadnione potencjalnym efektem zdrowotnym.

Zauważyć jednak należy, że w populacji pacjentów zdefiniowanej wnioskowanym wskazaniem nie stosuje się aktualnie aktywnego leczenia. Ponadto wyniki przedstawionych badań klinicznych wskazują na wpływ terapii na wydłużenie przeżycia całkowitego (kliniczny punkt końcowy), choć zmiana ta ma ograniczoną wartość (wydłużenie przeżycia całkowitego o niepełne 3 miesiące). Wynik ten uzyskany został w badaniu o wysokiej jakości metodologicznej, niemniej porównanie z placebo obniża jego użyteczność.

Wobec braku alternatywnego swoistego leczenia, mając na względzie uzyskanie potencjalnego wydłużenia przeżycia całkowitego, Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamidum, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991080938 stosowanego w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C.61)” pod warunkiem obniżenia ceny zapewniającej opłacalność terapii i wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy budżet przed nadmierną refundacją.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Xtandi, enzalutamidum, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991080938.

we wskazaniu: Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C.61).

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (stercza) jest nowotworem złośliwym rozwijającym się z komórek gruczołu krokowego, najczęściej umiejscowiony w tzw. obwodowej strefie gruczołu.

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% (w wolniejszym tempie wzrasta wskaźnik umieralności). Dane epidemiologiczne dotyczące RGK w Polsce wskazują, iż liczba zachorowań na te nowotwory dynamicznie wzrastała w ostatnich trzech dekadach osiągając w 2010 roku ponad 9 000 przypadków. Zgodnie z szacunkami przedstawionymi w raporcie Centrum Onkologii w roku 2015 zachorowalność na raka gruczołu krokowego wyniesie 13 394 przypadków, zaś do 2020 roku nastąpi 2,5-krotny wzrost zachorowań na raka gruczołu krokowego w stosunku do 2006 roku.

Zmienił się wskaźnik 5-letniego przeżycia. Według danych z lat 2003-2005, 5-letnie przeżycie wśród pacjentów z nowotworami gruczołu krokowego wynosi 76,4%, co stanowi wyższą wartość w porównaniu z danymi z lat 2000 - 2002 r., kiedy 5-letnie przeżycie wynosiło 65,2%. Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych gruczołu krokowego wynosiła w 2010 roku 3 940.

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 chemioterapię paliatywną (CHT), 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).

Przebieg naturalny i rokowanie

W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór może być ograniczony do narządu i pozostawać niemy klinicznie. W fazie choroby inwazyjnej nacieka sąsiadujące tkanki i narządy, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. 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 leczone zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem od roku do trzech lat.

Alternatywna technologia medyczna

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 u pacjentów, u których rozważa się leczenie chemioterapeutyczne 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. Natomiast w ramach programu lekowego „ Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego” dla pacjentów dostępny jest octan abirateronu.

Dodatkowo pacjentom może być podawane leczenie wspomagające na które składają się: radioterapia, radioizotopy radioaktywne, leki przeciwbólowe, kortykosteroidy, bisfosfoniary.

Opis wnioskowanego świadczenia

Enzalutamid jest 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego enzalutamid jest zarejestrowany w dwóch wskazaniach, z czego wnioskowana technologia odnosi się do pierwszego ze wskazań:

- 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
- leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy klinicznej włączono jedno pierwotne, randomizowane badanie (PREVIVAL), w którym porównywano enzalutamid z placebo. Jednocześnie w badaniu zaznacza się, że pacjenci z obydwu grup mogli stosować leczenie wspomagające (BSC). Populacja w badaniu wynosiła w ramieniu enzalutamidu 872 osoby, zaś w ramieniu placebo 845 osób. Okres obserwacji wynosił w ramieniu ENZ 16,6 miesiąca (mediana) i w ramieniu PLC 4,6 miesiąca (mediana). Badanie zostało ocenione a 5/5 w skali Jadad.

Wykazano występowanie statystycznie istotnych różnic na korzyść enzalutamidu względem placebo dotyczących następujących punktów końcowych:

- czasu przeżycia całkowitego (OS) [po wystąpieniu 540 zgonów HR: 0,71 (0,60; 0,84); po wystąpieniu 656 zgonów HR: 0,73 (0,63;0,85)]
- czasu wolnego od progresji choroby, ocenianej na podstawie badania radiograficznego (rPFS) [data odcięcia danych wg. niezależnego ośrodka HR: 0,31 (0,27; 0,35); data odcięcia danych wg badacza HR: 0,19 (0,15; 0,23)]
- czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej [HR: 0,35 (0,30; 0,40)]
- czasu do pogorszenia ogólnego wyniku w skali FACT-P [HR: 0,63 (0,54; 0,72)]
- czasu do wystąpienia pierwszego SRE [HR: 0,72 (0,61; 0,84)]
- PFS na podstawie stężenia PSA [HR: 0,17 (0,15; 0,20)]
- częstości leczenia przeciwnowotworowego [OR: 0,25 (0,20; 0,30); RD: -0,32 (-0,37; -0,28)]
- częstość do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego [OR: 0,81 (0,66; 0,99); RD: -0,05 (-0,09; -0,002)]

W badaniu nie zanotowano punktów końcowych, których wynik byłby nieistotny statystycznie.

Skuteczność praktyczna

W ramach wnioskowanej technologii medycznej nie przedstawiono dowodów naukowych na skuteczność praktyczną stosowania enzalutamidu we wskazaniu leczenia 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.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa została opracowana na podstawie badania PREVIVAL, z którego wynika, że zdarzenia niepożądane były rejestrowane u 97% pacjentów przyjmujących ENZ oraz 93% w grupie PLC, natomiast zdarzenia niepożądane ≥ 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.

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. Istotne statystycznie różnice między ENZ i PLC odnotowano dla zmęczenia, bólów pleców, zaparc, uderzeń gorąca, nadciśnienia (ogółem i w stopniu ≥ 3), astenii, utraty masy ciała, upadków oraz bólów głowy (wszystkie na korzyść PLC).

Z informacji zawartej w ChPL wynika, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi są astenia/zmęczenie, uderzenia gorąca, ból głowy i nadciśnienie tętnicze, zaś inne ważne działania niepożądane obejmują upadki, złamania niepatologiczne, zaburzenia funkcji poznawczych i neutropenię.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi wskazanymi w dokumencie FDA ($u \geq 20\%$ 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%.

Natomiast EMA wśród zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania wymienia: 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.

Na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy ma wpływ:

- Leczenie enzalutamidem porównywano z PLC, nie można wykluczyć, że przy porównaniu z leczeniem aktywnym uzyskano by mniejsze różnice.
- Po wystąpieniu progresji choroby pacjenci otrzymywali leczenie przeciwnowotworowe, które mogło mieć wpływ na punkty końcowe, dla których ostatni pomiar miał miejsce po wystąpieniu progresji choroby.
- W badaniu nie określono dokładnego okresu obserwacji w punkcie końcowym dotyczącym odpowiedzi na leczenie, w związku z czym w analizie przyjęto założenie, że czas obserwacji był zbliżony do mediany czasu obserwacji dla czasu przeżycia całkowitego (ok. 22 miesiące)

Wiarygodność analizy klinicznej istotnie ogranicza kilka czynników, które wymieniono poniżej:

- Przyjęcie przez Wnioskodawcę założenia, wskazującego, że możliwość zastosowania leczenia wspomagającego przez pacjentów w obydwu grupach jest równoznaczne z wnioskowaniem o wyższej skuteczności ENZ nad BSC. W badaniu nie przedstawiono szczegółów dotyczących przyjmowania terapii BSC (czy terapia obejmowała wszystkich pacjentów, dawkowanie, czas leczenia), zaś badanie opierało się na porównaniu grupy badanej z placebo, w związku z czym nie zasadne JEST przyjęcie powyższego wnioskowania.
- W ramach analizy klinicznej uwzględniono również abstrakty konferencyjne, które mogą stanowić ograniczone źródło informacji na temat skuteczności wnioskowanej technologii medycznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z użyciem analizy użyteczności kosztów, przyjmując dożywności (10 letni) horyzont czasowy z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w analizie wnioskodawcy dla terapii ENZ+BSC w porównaniu z BSC ICUR wynosi 525 489,28 PLN/QUALY w wariancie z RSS i 581 421 PLN/QUALY w wariancie bez RSS.

Oszacowana cena progowa wnioskowanej technologii medycznej wynosi 3 385,53 PLN.

W ramach przeprowadzonej przez Wnioskodawcę jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki mają zmiany wartości użyteczności dla stanów w modelu oraz modelowania przeżycia w ramieniu enzalutamidu.

Uzyskane wyniki mogą nie znaleźć odzwierciedlenia w rzeczywistej praktyce klinicznej, a w konsekwencji mogą nie mieć przełożenia na opłacalność terapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej z uwagi na następujące aspekty:

- w modelu ekonomicznym wnioskodawcy do oszacowania użyteczności włączono dane z kilku źródeł, co może wpływać na spójność zawartych w modelu informacji;
- różnice pomiędzy zastosowanym w badaniu PREVIVAL leczeniu wspomagającym, a rzeczywistymi warunkami polskiej praktyki klinicznej;
- w przypisaniu jakości życia stanom składającym się na progresję choroby posłużono się danymi z abstraktu Wolff 2012., który ze względu na szczytkową prezentację wyników i metodyki badania jest ograniczonym źródłem informacji;
- przedstawione koszty zastosowania kwasu zoledronowego nie są zgodne z aktualnym Obwieszczeniem MZ w sprawie leków refundowanych.

Obliczenia własne Agencji

Zgodnie z obliczeniami opartymi na publikacji Diels 2015 oraz surowych danych pochodzących z badania dla terapii ENZ+BSC w porównaniu z BSC ICUR wynosi 983 189,48 PLN/QUALY w wariancie z RSS i 1 088 365,14 PLN/QUALY w wariancie bez RSS.

Oszacowana cena progowa wnioskowanej technologii medycznej wynosi 2 253,48 PLN.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W analizie klinicznej przedstawione zostały randomizowane badania kliniczne, wskazujące wyższość zastosowania wnioskowanej terapii medycznej w populacji, w której lek miałby być stosowany, a więc nie zachodzą okoliczności wymienione w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w 3 letnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Według oszacowań wnioskodawcy koszty inkrementalne wyniosły w wariancie bez RSS (z RSS):

W 1. roku finansowania programu lekowego:

- 47,2 mln PLN (z RSS 42,7 mln PLN) w scenariuszu podstawowym,
- 31,5 mln PLN (z RSS 28,5 mln PLN) w scenariuszu minimalnym,
- 62,9 mln PLN (z RSS 56,9 mln PLN) w scenariuszu maksymalnym,

W 2. roku finansowania programu lekowego:

- 125,2 mln PLN (z RSS 113,1 mln PLN) w scenariuszu podstawowym,
- 83,5 mln PLN (z RSS 75,4 mln PLN) w scenariuszu minimalnym,
- 166,9 mln PLN (z RSS 150,8 mln PLN) w scenariuszu maksymalnym,

W 3. Roku finansowania programu lekowego:

- 221,7 mln PLN (z RSS 200,3 mln PLN) w scenariuszu podstawowym,
- 147,8 mln PLN (z RSS 133,5 mln PLN) w scenariuszu minimalnym,
- 295,7 mln PLN (z RSS 267,0 mln PLN) w scenariuszu maksymalnym,

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).

Na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy ma wpływ:

- założenie dotyczące wielkości populacji. W materiałach wnioskodawcy przytoczone przez ekspertów klinicznych dane charakteryzują się dużą rozpiętością. Wobec braku uwzględnienia chorobowości, można spodziewać się, że populacja kwalifikująca się do leczenia będzie wyższa niż przedstawiana w analizach;
- założenie dotyczące udziału w rynku wnioskowanej technologii medycznej pochodzą z opinii ekspertów klinicznych. Analiza nie została wsparta schematem wchodzenia na rynek innego leku o podobnych kryteriach. Przyjęte założenia o udziałach w rynku (20%, 42% i 63% udział w rynku w kolejnych latach refundacji) w kontekście braku aktywnego leczenia we wnioskowanym wskazaniu, opinii ekspertów, którzy wskazują enzalutamid jako podstawową terapię w tym wskazaniu i zapewnienia bezpłatnego dostępu do leku dla pacjentów, wydają się być zaniżone.
- przedstawiony koszt kwasu zoledronowego, który nie jest zgodny z aktualnym Obwieszczeniem MZ.

Obliczenia własne Agencji

W związku z ograniczeniem wskazanym w analizie wpływu na budżet dotyczącym udziału w rynku wnioskowanej technologii medycznej Agencja dokonała oszacowania wpływu na budżet płatnika uwzględniającego udział w rynku leku Xtandi w I, II, III roku refundacji odpowiednio na poziomie 50%, 70%, 90% oraz 50%, 75%, 100%.

Wyniki analizy dla założenia o 50%, 70%, 90% udziale w rynku w kolejnych latach refundacji:

- W 1. roku finansowania 118,0 mln PLN (z RSS 106,7 mln PLN)
- W 2. roku finansowania 232,4 mln PLN (z RSS 209,8 mln PLN)
- W 3. Roku finansowania 347,2 mln PLN (z RSS 313,5 mln PLN)

Wyniki analizy dla założenia 50%, 75%, 100% udziale w rynku w kolejnych latach refundacji:

- W 1. roku finansowania 118,0 mln PLN (z RSS 106,7 mln PLN)
- W 2. roku finansowania 244,2 mln PLN (z RSS 220,5 mln PLN)
- W 3. Roku finansowania 377,5 mln PLN (z RSS 340,9 mln PLN)

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wobec wątpliwości dotyczącej wielkości budżetu, który miałby być przeznaczony na leczenie enzalutamidem proponuje się rozważenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy budżet przed nadmiernymi wydatkami, np. uzależnienie ceny leku od zwrotu.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Przedstawione w programie lekowym informacje mogą budzić wątpliwości w odniesieniu do:

- Użytego w kryteriach kwalifikacji zapisu „wskazane klinicznie”. Stwierdzenie to powinno zostać dokładnie zdefiniowane, gdyż w obecnej formie może spowodować kwalifikowanie do programu pacjentów jedynie względem subiektywnej oceny lekarza .
- Określonego w kryteriach kwalifikacji sposobu rozpoznania raka gruczołu krokowego, który zakłada rozpoznanie histopatologiczne lub cytologiczne. W aktualnych wytycznych PTOK 2013 oraz NICE 2014 wskazuje się na badanie histologiczne przy diagnozowaniu RGK
- Zapisu w kryteriach kwalifikacji wskazującego progresję choroby określona na podstawie wzrostu stężenia PSA o $\geq 25\%$ (co najmniej 2 ng/ml), potwierdzonego po ≥ 3 tygodniach. Zgodnie z danymi w badaniu PREVIVAL i wytycznymi PCWG2 z 2008 r. wskazuje się na min. dwa wzrosty stężenia PSA w odstępie ≥ 1 tygodnia między każdym pomiarem.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na „wprowadzeniu do Ustawy refundacyjnej obowiązku obniżenia ceny urzędowej każdego leku , przy każdej kolejnej decyzji refundacyjnej. Każda kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałyby 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.

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.

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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne w ramach leczenia mCRPC bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu. Wszystkie z nich zalecają stosowanie enzalutamidu. Ponadto zalecane są również: octan abirateronu (w skojarzeniu z prednizonem), 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).

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne, 2 z nich były pozytywne.

Rekomendacja NCPE wskazuje, że przy obecnej cenie enzalutamid nie jest efektywny kosztowo w omawianym wskazaniu.

pCODR rekomenduje finansowanie enzalutamidu pod warunkiem osiągnięcia akceptowalnego poziomu kosztu – użyteczności w omawianym wskazaniu. Finansowanie powinno dotyczyć pacjentów ze sprawnością 0-1 według klasyfikacji ECOG, oraz bez czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu drgawek. Zgodnie z rekomendacją HAS rekomenduje się włączenie enzalutamidu na listę leków refundowanych ze środków publicznych, z zalecanym poziomem refundacji: 100%.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.05.2015r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.545.2015.2.KWA), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Xtandi, enzalutamidum, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991080938 we wskazaniu: Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C.61) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 114/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamid), EAN: 5909991080938, w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C 61)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamid), EAN: 5909991080938, w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C 61)”
2. Raport nr AOTMiT-OT-4351-27/2015 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)”.
3. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W., „Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku”, Warszawa 2009