



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie  
urzędowej ceny zbytu leku  
Zytiga (octan abirateronu)  
w ramach programu lekowego:**

„Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii (ICD-10 C61)”.

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-36/2015

Data ukończenia: 08.10.2015 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag Polska 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:** Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 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.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**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. 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)

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ABN</b>	Association of British Neurologists
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>bd</b>	brak danych
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EAU</b>	European Association of Urology
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<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 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	The National Comprehensive Cancer Network
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics

<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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., poz. 388)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	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)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	11
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	15
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	15
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	16
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>18</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	18
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	19
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	20
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	20
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	21
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	22
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	22
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	22
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	24
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	25
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	25
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	25
4.3. Komentarz Agencji .....	28

<b>5. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>30</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	30
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	30
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	30
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	31
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	31
5.2.2. Wyniki analizy progowej .....	32
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	32
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	33
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	34
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu .....	34
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	36
5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	36
5.4. Komentarz Agencji .....	37
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>39</b>
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	39
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy .....	39
6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	39
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	40
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	41
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy .....	41
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	42
6.3.3. Obliczenia własne Agencji .....	42
6.4. Komentarz Agencji .....	42
<b>7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę</b> .....	<b>43</b>
<b>8. Uwagi do zapisów programu lekowego</b> .....	<b>44</b>
<b>9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych</b> .....	<b>45</b>
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach</b> .....	<b>47</b>
<b>11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów</b> .....	<b>48</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>49</b>
<b>13. Źródła</b> .....	<b>52</b>
<b>14. Załączniki</b> .....	<b>53</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 30.07.2015 r.  
PLR.4600.821.(4).2015/MKR

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Zytiga (octan abirateronu), tabl. 250 mg, 120 tabl., kod EAN: 5909990896363

- Wnioskowane wskazanie:

Lek stosowany w programie lekowym: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii (ICD-10 C61)”

---

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
  - analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na system ochrony zdrowia
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

---

Wnioskodawca

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Iłżecka 24  
02-135 Warszawa

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.07.2015 r., znak PLR.4600.821.(4).2015/MKR (data wpływu do AOTMiT 31.07.2015 r.), Minister Zdrowia zlecił 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Zytiga (octan abirateronu), tabl. 250 mg, 120 tabl., kod EAN: 5909990896363

w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii (ICD-10 C61)”.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami - Analiza problemu decyzyjnego, [redacted], Warszawa, wrzesień 2015;
- Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami - Analiza kliniczna, [redacted], Warszawa, wrzesień 2015;
- Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami - Analiza ekonomiczna, [redacted], Warszawa, wrzesień 2015;
- Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami - Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, [redacted], Warszawa, wrzesień 2015;
- Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami - Analiza racjonalizacyjna, [redacted], Warszawa, wrzesień 2015;

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN</b>	Zytiga (octan abirateronu), tabl. 250 mg, 120 tabl., kod EAN: 5909990896363
<b>Kod ATC</b>	L02BX03
<b>Substancja czynna</b>	octan abirateronu
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii (ICD-10 C61)”.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka wynosi 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Produkt leczniczy ZYTIGA należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.
<b>Droga podania</b>	podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Octan abirateronu (ZYTIGA) jest zamieniany in vivo do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17<math>\alpha</math>-hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17<math>\alpha</math>-hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach.</p> <p>Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenia androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie analogami LHRH lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie produktem leczniczym ZYTIGA zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z analogami LHRH (lub orchidektomią).</p>

Źródło: ChPL Zytiga

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	05.09.2011 r., European Medicines Agency (EMA)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt leczniczy ZYTIGA jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenia 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;</li> <li>leczenia, opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty PSUR

Źródło: ChPL Zytiga

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Zytiga był już przedmiotem oceny w AOTMiT.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<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 rekomendacji:</u></p> <p>Omawiana technologia nie ma jeszcze udokumentowanej w pełni skuteczności klinicznej w tym wskazaniu. Terapia obciążona jest znaczną toksycnością której nie równoważą potencjalnie możliwe do uzyskania korzyści zdrowotne. Koszt terapii wielokrotnie przekracza przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT 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 rekomendacji:</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 występowania jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego, zdarzenia niepożądanego prowadzącego do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia, nadciśnienia we wszystkich stopniach toksycności, 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>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca (1121.0, Octan abirateronu)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDAKTOWANE]

#### 3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii (ICD-10 C61)”.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Do leczenia octanem abirateronu w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1. Histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza;</li> <li>1.2. Zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie;</li> <li>1.3. Stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryteriów w pkt. 1.4;</li> <li>1.4. Progresja choroby określona na podstawie:             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowych (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA &gt; 2 ng/ml</li> <li>lub</li> <li>2) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</li> </ol> </li> <li>1.5. Stopień złośliwości wg sumy Gleasona &lt; 8 określony na podstawie badania histopatologicznego;</li> <li>1.6. Nie leczenie aktualnie opioidami z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości);</li> <li>1.7. Stan sprawności 0 według klasyfikacji WHO;</li> <li>1.8. Wiek powyżej 18. roku życia.</li> </ol>

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Obecnie octan abirateronu jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” stanowiącego załącznik B.56. do Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42) w grupie limitowej 1121.0, Octan abirateronu. Kryteria włączenia ww. programu obejmują pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, co jest zgodne z jednym z obecnie zarejestrowanych wskazań dla leku Zytiga.

Obecny wniosek obejmuje pacjentów z drugiego zarejestrowanego wskazania dla leku Zytiga (tj. dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o

nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie). Wnioskowany program lekowy ogranicza to wskazanie m.in. o następujące kryteria:

- Stopień złośliwości wg sumy Gleasona < 8;
- Stan sprawności 0 według WHO/ECOG;
- Nieleczenie aktualnie opioidami z powodu objawów raka gruczołu krokowego.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

ICD-10: C61 – Rak gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego to złośliwy nowotwór wywodzący się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

Źródło: Krzemieniecki 2012

### Patomorfologia

Ponad 95% RGK stanowią gruczolakoraki. Zwykle powstają w strefie obwodowej stercza, zwłaszcza w jej części wierzchołkowej, i najczęściej są wielogniskowe. Charakterystyczną cechą jest szerzenie się komórek nowotworowych wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. W wyniku dalszego rozwoju miejscowego może dojść do zajęcia pęcherzyków nasiennych, szyi oraz trójkąta pęcherza moczowego i ujść moczowodowych, co przyczynia się do powstania wodonercza i niewydolności nerek. Znacznemu zaawansowaniu miejscowemu na ogół towarzyszą przerzuty w węzłach chłonnych (w pierwszej kolejności węzły chłonne zaślony oraz węzły poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych) oraz przerzuty odległe (zwykle w kościach, rzadziej w płucach, mózgu lub wątrobie). Przerzuty w kości ich mają z reguły charakter osteoblastyczny lub osteoblastyczno-osteolityczny i występują najczęściej w kręgosłupie, żebrach, kościach miednicy i czaszki oraz w nasadach kości długich.

Złośliwość RGK określa się według skali Gleasona (Gl.s., Gleason score), która jest sumą 2 stopni złośliwości dominujących w badanym materiale tkankowym z biopsji, oznaczonych w zakresie 1–5, przy czym Gl.s. poniżej 6 odpowiada złośliwości małej, 6–7 umiarkowanej, a powyżej 7 złośliwości dużej.

Źródło: PTOK 2013

### Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego (RGK) ustępuje pod względem częstości występowania u mężczyzn w Polsce jedynie rakowi płuca. Roczne tempo wzrostu zapadalności w Polsce wynosi ponad 2,5% (wzrost umieralności jest jednak mniejszy). W tabeli poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne z ostatnich lat, dotyczące RGK w Polsce.

**Tabela 6. Dane liczbowe KRN dla rozpoznania ICD-10 C.61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego)**

Wskaźnik epidemiologiczny	2009 r.	2010 r.	2011 r.	2012 r.	2013 r.
Zachorowania	9 142	9 273	10 318	10 948	bd
Zgony	4 041	3 940	4 085	4 045	4 281

Źródło: PTOK 2013; <http://epid.coi.waw.pl/krn> (dostęp dnia: 29.09.2015 r.)

### Etiopatogeneza

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

Źródło: PTOK 2013

### Obraz kliniczny

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego lub we wczesnych stadiach rozwoju na ogół nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości takie jak w łagodnym rozroście gruczołu

krokowego (częstomocz, nykturia, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu). Niekiedy pierwszym objawem raka uogólnionego są bóle kostne wywołane przez przerzuty.

Źródło: PTOK 2013

### Diagnostyka

Rozpoznanie RGK opiera się na badaniu histologicznym tkanki stercza uzyskanej na drodze biopsji. U części chorych RGK można wykryć na podstawie badania palcem przez odbytnicę (DRE, digital rectal examination). Dodatkowo, ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS, transrectal ultrasonography) pozwala uwidoczniać granice i strukturę wewnętrzną gruczołu krokowego.

Stopień zaawansowania RGK, podobnie jak w przypadku większości nowotworów litych, określa się według klasyfikacji TNM. Kategorie rokownicze ustala się w oparciu o klasyfikację TNM, stężenie PSA oraz wskaźnik Gleasona. Przyjmuje się, iż do grupy wysokiego ryzyka należą pacjenci z PSA > 20 ng/ml, wskaźnikiem Gleasona ≥ 8 lub guzem naciekającym poza gruczoł krokowy.

Źródło: PTOK 2013

### 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 CHT paliatywną, 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

### 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 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 leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem 1-3 lat.

Źródło: Krzemieniecki 2012

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac nad niniejszą analizą weryfikacyjną nie uzyskano opinii ekspertów klinicznych odnośnie oszacowania wielkości populacji docelowej. W ramach wcześniejszej analizy dla leku Xtandi (enzalutamid) w raporcie AOTMiT (AOTMiT-OT-4351-27/2015) eksperci wskazali na wielkości od 500 do 1 500 pacjentów rocznie. Należy jednak podkreślić, iż wielkość ta odnosiła się do populacji zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi, podczas gdy wnioskowane warunki refundacji dla leku Zytiga obejmują dodatkowe ograniczenie tej populacji do pacjentów bezobjawowych (stan sprawności 0 według ECOG; nieleczenie aktualnie opioidami z powodu objawów raka gruczołu krokowego) z nowotworem o niskiej złośliwości (wskaźnik Gleasona < 8). Według danych wnioskodawcy pochodzącej z udziału takich pacjentów w badaniu klinicznym będzie to [redacted] populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym.

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Poniżej przedstawiono interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanym wskazaniu na podstawie wybranych wytycznych klinicznych (data wyszukiwania: 29.08.2015 r.).

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
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. <b>abirateron</b>) i/lub RTH przerzutów. W przypadku powikłań 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 <b>abirateron</b>, będący inhibitorem CYP17 (enzym biorący udział w syntezie androgenów), i enzalutamid (antyandrogen nowej generacji, który poza blokowaniem samego receptora androgenowego hamuje także jego przemieszczanie się do jądra komórkowego i interakcję z DNA).</p>
EAU 2015 (Europa)	<p><u>U chorych na przerzutowego CRPC bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu (bez przerzutów do narządów wewnętrznych) zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>octan abirateronu</b></li> <li>- sipuleucel-T</li> <li>- enzalutamid</li> <li>- docetaksel (stosowanie w tej populacji nie zostało do końca wyjaśnione)</li> </ul> <p>Leki takie jak: kabazytaksel, <b>octan abirateronu</b>, enzalutamid, 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.</p>
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>- enzalutamid;</li> <li>- <b>octan abirateronu</b> 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 jego podania 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 (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 jego podania u chorych z objawami gwałtownej progresji choroby lub przerzutami do narządów wewnętrznych);</li> <li>- enzalutamid;</li> <li>- <b>octan abirateronu</b> 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>

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. Wytyczne NCCN 2015 wskazują także na stosowanie manipulacji hormonalnych (antyandrogeny takie jak bikalutamid, nilutamid oraz flutamid). Ponadto, NCCN zaleca utrzymywać kastracyjny stężenie testosteronu w surowicy oraz stosowanie BSC.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych oraz jednej organizacji reprezentującej pacjentów. Do zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

Zgodnie z opiniami wskazanymi w analizie weryfikacyjnej dla leku Xtandi (AOTMiT-OT-4351-27/2015) stosowanych jest wiele interwencji, m.in. bisfosfoniany, radioterapia paliatywna, manipulacje hormonalne, glikokortykosteroidy. Ze względu na ich paliatywny charakter i/lub brak potwierdzonej skuteczności, można je wspólnie określić jako leczenie objawowe (BSC).

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42) w leczeniu raka gruczołu krokowego dostępne są leki zawierające substancje czynne docetaksel, flutamid, bikalutamid oraz deksametazon, prednizon i prednizolon. Leki zawierające docetaksel oraz znajdują się w katalogu chemioterapii, zaś flutamid, deksametazon, prednizon i prednizolon dostępne są na receptę.

Tabela 8. Refundacja produktów leczniczych stosowanych w leczenia 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	0,00
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990810994	147,96	155,36	bezpłatny	0,00
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 7 ml	5909990811007	1 474,29	1 548,00	bezpłatny	0,00
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990777006	237,60	249,48	bezpłatny	0,00
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990777020	972,00	1 020,60	bezpłatny	0,00
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	5909990850280	1 047,60	1 099,98	bezpłatny	0,00
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990994557	54,00	56,70	bezpłatny	0,00
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990994564	147,96	155,36	bezpłatny	0,00
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990994601	295,92	310,72	bezpłatny	0,00
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990786466	59,40	62,37	bezpłatny	0,00
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990786473	237,60	249,48	bezpłatny	0,00
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	5909990786480	475,20	498,96	bezpłatny	0,00
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fiolka po 4 ml	5909990994328	864,00	907,2	bezpłatny	0,00
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fiolka po 6ml	5909990994342	1 296,00	1 360,80	bezpłatny	0,00
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fiolka po 8ml	5909990994359	1 728,00	1 814,40	bezpłatny	0,00
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml	1 fiolka po 9 ml	5909990994366	1 944,00	2 041,20	bezpłatny	0,00
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka po 1 ml	5909991030001	216,00	226,80	bezpłatny	0,00
Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909991063306	453,60	476,280	bezpłatny	0,00
Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909991063320	59,40	62,37	bezpłatny	0,00
Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909991063337	147,96	155,36	bezpłatny	0,00

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	0,00
Bicalutamide Accord, tabl. powł., 50 mg	84 szt.	5909990851256	114,48	120,20	bezpłatny	0,00
Bicalutamide Polpharma 50 mg, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990052981	70,20	65,77	bezpłatny	0,00
Bicalutamide Teva, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990057436	62,64	65,77	bezpłatny	0,00
Binabic, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990696963	64,80	65,77	bezpłatny	0,00
Binabic, tabl. powł., 150 mg	28 tabl.	5909990697427	194,40	197,31	bezpłatny	0,00
<b>flutamid</b>						
Apo-Flutam, tabl. powł., 250 mg	30 tabl.	5909990941612	17,39	20,06	bezpłatny	3,10
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 20szt.)	5909990139217	54,00	66,87	bezpłatny	0,00
<b>deksametazon</b>						
Pabi-Dexamethason, tabl., 0,5 mg	20 tabl.	5909990170418	8,53	11,50	ryczałt	3,85
Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990170517	17,06	22,99	ryczałt	3,20
<b>prednisolonum</b>						
Encortolon, tabl., 5 mg	20 tabl.	5909990170715	9,72	13,75	ryczałt	3,20
<b>prednisonum</b>						
Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.	5909990170616	7,56	1,18	bezpłatny	7,14
Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.	5909990297016	9,72	5,92	bezpłatny	6,18
Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.	5909990297023	22,46	29,62	bezpłatny	0,00
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405329	16,20	11,85	bezpłatny	8,49
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405428	21,60	23,70	bezpłatny	4,25

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Prednizon (najlepsze leczenie wspomagające)	<p>„Za najbardziej odpowiedni komparator dla abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednisolonem 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 uznano prednizon – opcja lecznicza wskazana w wytycznych i stanowiąca praktykę kliniczną w Polsce, z którą możliwe jest przeprowadzenie porównania bezpośredniego na podstawie wysokiej jakości randomizowanego badania klinicznego.</p> <p>Interwencję oraz komparator stanowią odpowiednio abirateron w skojarzeniu z prednizonem oraz prednizon (placebo + prednizon, najlepsze leczenie wspomagające, ang. best supportive care, BSC) podawane jako terapie dodane do supresji androgenowej (kontynuacja supresji androgenowej).”</p>	Wybór zasadny. Komentarz pod tabelą.

#### Uwagi analityków Agencji

Do refundowanych (zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...)) (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42) technologii opcjonalnych wymienionych przez wnioskodawcę należą: flutamid (lista A leków refundowanych, zakres wskazań objętych refundacją: nowotwory złośliwe) oraz bikalutamid (lista C leków refundowanych, we wskazaniu: nowotwór złośliwy gruczołu krokowego)



– są to leki wskazane w wytycznych klinicznych (NCCN 2015) jako terapia lekami deprywacji androgenowej pierwszej generacji, przy czym zaleca się ich stosowanie jako wtórne leczenie hormonalne w przypadku chorych na przerzutowego CRPC bez przerzutów do narządów wewnętrznych.

Słuszność wyboru prednizonu/BSC jako komparatora do analizy klinicznej wnioskodawca uzasadnił wskazaniem tej opcji w wytycznych klinicznych oraz jej stosowaniem w ramach praktyki klinicznej w Polsce.

W opinii analityków Agencji wybór prednizonu/BSC jako komparator dla octanu abirateronu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu jest zasadny. Wydaje się, iż obecnie brak jest jednoznacznie rekomendowanej aktywnej opcji leczniczej w Polsce.

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).

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

W AKL wnioskodawcy przedstawiono przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do prednizonu. W poniższej tabeli przedstawiono kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie oraz ze stopniem sprawności 0 wg ECOG i wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona.	Populacja zgodna z wnioskowaną. Patrz komentarz pod tabelą.
<b>Interwencja</b>	Abirateron w skojarzeniu z prednizonem w dawkach zgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).	Interwencja zgodna z wnioskowaną.
<b>Komparatory</b>	Prednizon niezależnie od dawki.	Patrz komentarz pod tabelą.
<b>Punkty końcowe</b>	<p>Ocena skuteczności</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS),</li> <li>• przeżycie całkowite (OS),</li> <li>• czas do zastosowania opiatów w bólu nowotworowym,</li> <li>• czas do rozpoczęcia leczenia cytotoksycznego,</li> <li>• czas do pogorszenia stopnia sprawności wg ECOG,</li> <li>• czas do progresji PSA wg PCWG2,</li> <li>• czas do progresji bólu wg BPI-SF,</li> <li>• czas do pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P,</li> <li>• odsetek odpowiedzi na leczenie wg RECIST (odpowiedź obiektywna, choroba stabilna, progresja choroby),</li> <li>• przeżycie po progresji choroby (PPS);</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie,</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane,</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu,</li> <li>• inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.</li> </ul>	Brak uwag.
<b>Typ badań</b>	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne (RCT);	Pominięto badania obserwacyjne. Patrz komentarz pod tabelą.
<b>Inne kryteria</b>	Włączano publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim. Wyłączano doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych	Brak uwag.

## Uwagi analityków Agencji

### Populacja

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie dwuetapowo. W pierwszym poszukiwał badań przeprowadzonych w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem. Z powodu nieodnalezienia badań w tak ściśle zdefiniowanej populacji chorych w II etapie wnioskodawca poszukiwał badań przeprowadzonych w populacji zgodnej ze wskazaniem zarejestrowanym.

### Komparator

Wnioskodawca wskazał jako komparator prednizon niezależnie od dawki. Prednizon/prednizolon jak i inne glikokortykosteroidy (np. deksametazon) stosowane są w leczeniu raka gruczołu krokowego jako część schematów terapeutycznych (np. z docetakselem, octanem abirateronu) lub jako część leczenia objawowego (BSC) łącznie m.in. z bisfosfonianami, radioterapią oraz utrzymywaniem kastracyjnego stężenia testosteronu. W szczególności w odniesieniu do wnioskowanej populacji, u pacjentów bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu w celu odwleczenia w czasie chemioterapii (i związanych z tym działań niepożądanych) jedną ze strategii jest podawanie leczenia objawowego które obejmuje podawanie glikokortykosteroidów.

Prednizon u pacjentów bezobjawowych<sup>1</sup> może wpływać na obniżenie stężenia PSA przy dobrym profilu bezpieczeństwa. U pacjentów objawowych<sup>2</sup> może dodatkowo wpływać na zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz poprawę jakości życia.

W badaniu odnalezionym przez wnioskodawcę (COU-AA-302) komparatorem nie był prednizon ale placebo (prednizon/prednizolon podawany był wszystkim pacjentom zarówno w grupie octanu abirateronu jak i placebo, przy czym możliwe było stosowanie również dodatkowych interwencji jak bisfosfoniany czy leki przeciwbólowe).

W związku z powyższym właściwszym wyborem byłoby uwzględnienie jako terapii alternatywnej leczenia objawowego (którego prednizon/prednizolon jest częścią).

### Typ badań

W strategii wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu wnioskodawca uwzględnił jedynie badania z randomizacją. W wyszukiwaniu nie wzięto pod uwagę innych typów badań, w tym badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby stanowić dodatkową analizę kliniczną. Badania obserwacyjne cechują się niższą wiarygodnością, niż RCT, jednak przy małej liczbie badań randomizowanych ich wyniki mogą stanowić dodatkowe źródło informacji nt. skuteczności terapii.

## 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library. Jako datę pierwotnego wyszukiwania podano 10.02.2015 r. (data aktualizacji 19.08.2015 r.).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Zastosowano hasła dotyczące interwencji (abirateron) oraz publikacji (RCT). Nie zastosowano ograniczeń dotyczących populacji, komparatora oraz punktów końcowych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji (oraz typu badań dla baz Medline oraz EmBase). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 01.10.2015 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań z randomizacją, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

<sup>1</sup> Heng DY. Prednisone monotherapy in asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *Can J Urol.* 2006 Dec;13(6):3335-9.

<sup>2</sup> Tannock I et al. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol.* 1989 May;7(5):590-7.

### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją (COU-AA-302). W badaniu tym populację stanowili dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja*	Punkty końcowe
<p><b>COU-AA-302</b></p> <p>(Ryan 2013, Ryan 2015, dane od wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development</p>	<p>Badanie III fazy, wielośrodkowe, międzynarodowe, z randomizacją, podwójnie zaślepienie.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> superiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 49,2 miesiąca</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>octan abirateronu 1 000 mg/d + prednizon 5 mg 2 razy dziennie, N=546</li> <li>placebo + prednizon 5 mg 2 razy dziennie, N=542</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>histologicznie lub cytologicznie potwierdzony RGK z przerzutami;</li> <li>progresja PSA wg kryteriów PCWG2 lub progresja radiograficzna w tkankach miękkich lub kościach z/bez progresji PSA;</li> <li>trwająca supresja androgenowa ze stężeniem testosteronu w surowicy <math>&lt; 50</math> ng/dl (1,7 nmol/l);</li> <li>stan sprawności 0-1 w skali ECOG;</li> <li>brak objawów lub objawy o nieznacznym/niewielkim nasileniu wg BPI-SF (odpowiednio 0-1 pkt lub 2-3 pkt);</li> <li>spełnienie wcześniej zdefiniowanych kryteriów w odniesieniu do parametrów laboratoryjnych;</li> <li>wcześniejsza terapia antyandrogenami;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przerzuty do trzewi;</li> <li>wcześniejsza terapia ketokonazolem trwająca <math>&gt; 7</math> dni;</li> <li>wcześniejsza chemioterapia;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS);</li> <li>przeżycie całkowite (OS);</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas do zastosowania opioidów w bólu nowotworowym</li> <li>czas do rozpoczęcia leczenia cytotoksycznego</li> <li>czas do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG</li> <li>czas do progresji PSA wg PCWG2</li> <li>czas do progresji bólu wg BPI-SF</li> <li>czas do pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P</li> <li>odsetek odpowiedzi PSA (<math>\geq 50\%</math> spadek poziomu PSA)</li> <li>odsetek odpowiedzi na leczenie wg RECIST (odpowiedź obiektywna, choroba stabilna, progresja choroby)</li> <li>zdarzenia niepożądane</li> </ul>

\* za wnioskodawcą, szczegółowy spis kryteriów kwalifikacji znajduje się w protokole badania

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie COU-AA-302 zostało ocenione przez wnioskodawcę na maksymalną liczbę punktów w skali Jadad (5/5 pkt.). Wnioskodawca uznał „zastosowane metody randomizacji i zaślepienia oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania” „za prawidłowe i wystarczające”.

W opinii analityków Agencji ocena wnioskodawcy jest prawidłowa. Randomizacja pacjentów do poszczególnych grup w obu badaniach została przeprowadzona centralnie z wykorzystaniem systemu Interactive Web/Voice Response System (IWRS/IVRS) ze stratyfikacją względem stanu sprawności wg ECOG (0 vs 1). Charakterystyki pacjentów w obydwu grupach były zbliżone. W badaniu podano liczbę pacjentów utraconych z badania, jak również liczby i powody zakończenia leczenia.

Głównymi punktami końcowymi w badaniu były przeżycie całkowite (OS) oraz czas przeżycia wolny od progresji ocenianej radiologicznie (rPFS). rPFS był oceniany przez niezależnego radiologa, który nie znał przydziału pacjentów do poszczególnych grup, natomiast daty zgonów musiały zostać potwierdzone.

Opis analiz statystycznych wskazuje, iż w badaniu testowano hipotezę superiority, co jest podejściem prawidłowym, biorąc pod uwagę, że interwencja była porównywana z placebo. Wyniki dotyczące efektywności klinicznej analizowane były dla populacji ITT (poza odpowiedzią na leczenie wg RECIST).

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

- „Dane obejmują okres od początku badania do 20 grudnia 2010 r. (I analiza etapowa), 20 grudnia 2011 r. (II analiza etapowa), 22 maja 2012 roku (III analiza etapowa) i 31 marca 2014 r. (analiza końcowa). Analizę końcową wykonano wcześniej (96% zgonów, 741/773) ze względu na spowolnienie częstości występowania zgonów w zaplanowanym uprzednio czasie zakończenia zbierania danych (luty 2014 r.), a dodatkowe raportowanie zgonów do 100% nie zmieniłoby wniosków.
- Wyraźna przewaga abirateronu w skojarzeniu z prednizonem nad prednizonem dała podstawy do odśledzenia badania i zezwolenia na zmianę terapii w grupie prednizonu na abirateron w skojarzeniu z prednizonem oraz rejestracji leku przez m.in. FDA i EMA. Zgodnie z informacją dostępną w rejestrze ClinicalTrials.gov badanie COU-AA-302 nadal trwa, a ostateczne zakończenie badania przewidziano na maj 2017 r.
- Pierwsza zmiana terapii z prednizonu na abirateron w skojarzeniu z prednizonem po odśledzeniu badania nastąpiła 07 maja 2012 r., natomiast data odcięcia dla III analizy okresowej to 22 maja 2012 r. (w okresie pomiędzy 7 a 22 maja 2012 r. terapię zmieniło 3 pacjentów), w związku z czym można przyjąć, że odśledzenie badania miało niewielki wpływ na wyniki otrzymane w obu grupach chorych w ramach III analizy okresowej. W przypadku analizy końcowej oszacowanie ryzyka zgonu eliminujące wpływ zmiany terapii z prednizonu na abirateron w skojarzeniu z prednizonem wskazuje na znaczny wpływ odśledzenia badania na uzyskiwane wyniki (19% vs 26% ryzyko zgonu). W związku z tym, w analizie bezpieczeństwa w grupie placebo uwzględniono wyłącznie zdarzenia, które wystąpiły przed zmianą terapii na abirateron.
- Analizę skuteczności dla populacji ogólnej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. intention-to-treat) z wyjątkiem częstości występowania odpowiedzi wg kryteriów RECIST (odpowiedź obiektywna, choroba stabilna, progresja choroby), które oceniono w populacji pacjentów z mierzalną postacią choroby. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.
- W dostępnych raportach z badania nie przedstawiono formalnej hipotezy klinicznej - domyślnie założono, że jest to badanie superiority, ponieważ grupę kontrolną stanowiło placebo (ABI+PRE vs PLA+PRE).”

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W związku z faktem, iż odnalezione badanie było próbą międzynarodową, standard opieki w badaniu może nie odpowiadać warunkom polskim. Powyższe dotyczy w szczególności terapii stosowanych w dalszych liniach (po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia w badaniu). Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacjach z badania COU-AA-302 z technologii, które w warunkach polskich są wykorzystywane w znikomym stopniu, w badaniu stosowane były: kabazytaksel (ok. 20% pacjentów), enzalutamid (10-15%), sipuleucel-T (6-8%).

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

Wyniki włączonych do AKL badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Porównując analizowane technologie autorzy analiz wnioskodawcy prezentowali wyniki dla zmiennych dychotomicznych w formie ilorazu ryzyk (RR) oraz różnicy ryzyk (RD). Wyniki punktów końcowych typu czas do zdarzenia wyniki przedstawiano w formie ilorazu hazardów (HR) o ile został wskazany przez autorów badań klinicznych.

**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy**

- „Za ograniczenie analizy można uznać dostępność tylko jednego wysokiej jakości badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w analizowanej populacji chorych spełniającego kryteria kwalifikacji do niniejszego przeglądu systematycznego.
- Istotne ograniczenie analizy może stanowić brak dedykowanych badań dla populacji docelowej, tj. dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg Eastern Cooperative Oncology Group i wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona. W niniejszym przeglądzie dla docelowej populacji chorych wykorzystano dane nieopublikowane (dane Wnioskodawcy) pochodzące z badania COU-AA-302 (analiza post hoc).
- Mając na uwadze zidentyfikowane ograniczenia danych w docelowej populacji chorych, wnioski dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa abirateronu w skojarzeniu z prednizonem oraz prednizonu należy interpretować ostrożnie. Przy czym należy podkreślić, że uzyskanie tak specyficznych wyników było

możliwe wyłącznie na podstawie analizy post hoc, a dodatkowo wyniki w innych analizowanych subpopulacjach chorych są spójne i również wskazują na przewagę abirateronu, co przemawia za podniesieniem wiarygodności danych opracowanych specyficznym pod kątem wnioskowanej populacji.”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków**

W związku z odnalezieniem w ramach przeglądu systematycznego tylko jednego badania klinicznego autorzy analiz wnioskodawcy nie wykonywali syntezy ilościowej wyników (metaanalizy, porównania pośrednie). Biorąc pod uwagę fakt, iż odnalezione badanie kliniczne dotyczy porównania wnioskowanej technologii z refundowanym komparatorem, który stanowi praktykę kliniczną we wnioskowanej populacji, w opinii analityków Agencji nie istnieją ograniczenia podejścia wybranego przez wnioskodawcę.

W opinii analityków Agencji, co zauważył również wnioskodawca, za jedno z największych ograniczeń analizy klinicznej należy uznać fakt, iż przedstawione dla populacji docelowej wyniki pochodzą z analizy post-hoc. Dodatkowo przedstawione wyniki nie były do tej pory publikowane, co dodatkowo wpływa na ocenę ich wiarygodności. Wnioskodawca w analizie klinicznej przedstawia również wyniki dla populacji ogólnej badania, co pozwala ocenić wpływ wyodrębnienia wnioskowanej subpopulacji na efektywność kliniczną.

Pomimo wskazania jako ograniczenia analizy przez wnioskodawcę „dostępność tylko jednego wysokiej jakości badania”, wnioskodawca nie poszukiwał dalszych dowodów (o niższej jakości). Dane takie mogłyby posłużyć potwierdzeniu uzyskanych w badaniu z randomizacją wyników analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa.

Przy opisie charakterystyki badania wnioskodawca prawdopodobnie nie korzystał z dostępnego (załącznik do badania) protokołu badania, na co wskazywać może niepełny opis kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów z badania. Powyższe nie wpływa na wyniki badania oraz wyniki wskazane w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy, jednakże obniża jakość opisu przedstawionego przez wnioskodawcę.

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

#### **4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

Do badania COU-AA-302 włączono mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, którzy wcześniej nie stosowali chemioterapii i u których zastosowanie chemioterapii nie było jeszcze wskazane klinicznie. Wynik 0-1 w skali BPI-SF (Brief Pain Inventory – Short Form) dla najsilniejszego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin uznawano za brak objawów a wynik 2-3 wg BPI-SF uznawano za objawy o nieznacznym/niewielkim nasileniu.

Pacjenci włączani byli do grupy otrzymującej octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem (lub prednizolonem) lub prednizon (placebo + prednizon/prednizolon).

Do analizy skuteczności włączono 1 088 pacjentów: 546 z nich otrzymywało ABI+PRE, natomiast 542 PRE. W ramach populacji docelowej (tj. ze stopniem sprawności 0 wg skali ECOG oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona) oceniono [redacted] w grupie ABI+PRE oraz [redacted] z grupy PLA+PRE. Mediana okresu obserwacji w populacji badania wyniosła 49,2 miesięcy.

**Tabela 12. Pierwszorzędowe punkty końcowe badania (rPFS, OS)**

<b>Punkt końcowy</b>	<b>ABI+PRE mediana [mies.]</b>	<b>PLC+PRE mediana [mies.]</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<b>Radiologiczna progresja choroby (rPFS)</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W podgrupie pacjentów bezobjawowych czas do radiologicznej progresji choroby był dłuższy w grupie ABI ([redacted]) w porównaniu do grupy PLC ([redacted]), co przekłada się na 49% redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia ([redacted]). W tej samej grupie pacjentów przeżycie całkowite było dłuższe w grupie ABI (41,69 mies.) w porównaniu do grupy PLC ([redacted]), co przekłada się na [redacted] redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia ([redacted]).

Tabela 13. Drugorzędowe punkty końcowe badania

Punkt końcowy	ABI+PRE mediana [mies.]	PLC+PRE mediana [mies.]	HR (95% CI)
Zastosowanie opioidów	■	■	■
Rozpoczęcie chemioterapii	■	■	■
Obniżenie PS o $\geq 1$ pkt wg ECOG	■	■	■
Progresja PSA	■	■	■

W podgrupie pacjentów bezobjawowych dla drugorzędowych punktów badania (zastosowanie opioidów, rozpoczęcie chemioterapii, obniżenie PS o  $\geq 1$  pkt wg ECOG, progresja PSA) czas do wystąpienia zdarzenia uległ wydłużeniu w grupie ABI w porównaniu do grupy PLC. Szczegółowe wyniki przedstawiono powyżej.

Tabela 14. Czas do progresji bólu wg BPI-SF w populacji docelowej

Punkt końcowy	ABI+PRE mediana [mies.]	PLC+PRE mediana [mies.]	HR (95% CI)
Progresja średniego nasilenia bólu	■	■	■
Progresja średniego nasilenia bólu (2 pkt)	■	■	■
Progresja nasilenia najgorszego bólu	■	■	■
Progresja nasilenia najgorszego bólu (2 pkt)	■	■	■
Progresja bólu wpływającego na funkcjonowanie w życiu codziennym	■	■	■
Potwierdzona progresja bólu wpływającego na funkcjonowanie w życiu codziennym	■	■	■

W podgrupie pacjentów bezobjawowych dla progresji bólu w skali BPI-SF nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Szczegółowe wyniki przedstawiono powyżej.

Tabela 15. Czas do pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P

Punkt końcowy	ABI+PRE mediana [mies.]	PLC+PRE mediana [mies.]	HR (95% CI)
Wynik FACT-P (ogólny)	■	■	■
Wynik FACT-G	■	■	■
Podskala PCS (podskala dla raka prostaty)	■	■	■
Wynik TOI (indeks wyników badania)	■	■	■
Podskala PWB (stan fizyczny)	■	■	■
Podskala EWB (stan emocjonalny)	■	■	■
Podskala SWB (życie towarzyskie/rodzinne)	■	■	■
Podskala FWB (funkcjonowanie w życiu codziennym)	■	■	■

W podgrupie pacjentów bezobjawowych odnotowano różnice w zakresie czasu do pogorszenia wyniku w podskali PCS (■), jednakże dla wyniku całkowitego FACT-P oraz pozostałych podskal nie osiągnięto istotności statystycznej.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu COU-AA-302 do analizy bezpieczeństwa włączono 1 082 chorych, z czego 542 chorych przyjmowało abirateron w skojarzeniu z prednizonem, natomiast 540 – prednizon (dotyczy populacji ogólnej). W ramach populacji docelowej oceniono [REDACTED]

[REDACTED] Mediana okresu obserwacji wyniosła i 49,2 miesiący w analizie końcowej. Wyniki w AWA przedstawiono na podstawie danych nieopublikowanych, dostarczonych przez wnioskodawcę. Odsetek pacjentów, u których występowały omawiane zdarzenia niepożądane odczytano w wykresów.

Według danych dostarczonych przez wnioskodawcę istotne statystycznie różnice między grupami otrzymującymi octan abirateronu (+prednizon) oraz placebo (+prednizon) odnotowano w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu – zdarzenia te występowały istotnie częściej w grupie PLC niż grupie ABI, wskaźnik [REDACTED]. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych ogółem nie zaobserwowano IS różnic między badanymi grupami. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej:

**Tabela 16. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – ogółem**

Punkt końcowy	ABI		PLC		RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Zdarzenia niepożądane</b>						
Ogółem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3. lub 4. stopnia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ciężkie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prowadzące do przerwania leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prowadzące do zgonu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Do najczęściej występujących ZN (u >10% pacjentów) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Zytiga zaliczyć można nadciśnienie ([REDACTED]), obrzęk ([REDACTED]), biegunkę ([REDACTED]), hipokaliemię ([REDACTED]) oraz złamania ([REDACTED]). Wśród szczegółowych zdarzeń niepożądanych, bez względu na stopień, istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami otrzymującymi octan abirateronu (+prednizon) oraz placebo (+prednizon), zaobserwowano w odniesieniu do częstości występowania nadciśnienia – na niekorzyść wnioskowanej technologii [REDACTED]. Wobec pozostałych zdarzeń niepożądanych, bez względu na stopień ciężkości, jak i tych w stopniu 3. lub 4. nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

**Tabela 17. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych - szczegółowe ZN**

Punkt końcowy	ABI		PLC		RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Bez względu na stopień ciężkości</b>						
Hipokaliemia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Obrzęk	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zaburzenia czynności wątroby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nadciśnienie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zaburzenia sercowe	Ogółem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Niewydolność serca	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Choroba niedokrwienna serca	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Neutropenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Biegunka	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Złamania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Urazy szkieletowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Punkt końcowy	ABI		PLC		RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>3. lub 4. stopień ciężkości</b>						
Neuropatia	■		■		■	■
Neutropenia	■		■		■	■
Gorączka neutropeniczna	■		■		■	■
Trombocytopenia	■		■		■	■
Anemia	■		■		■	■
Obrzęk	■		■		■	■
Hipokaliemia	■	■	■	■	■	■
Nadciśnienie	■		■		■	■
Bóle stawów	■		■		■	■
Astenia	■		■		■	■
Biegunka	■		■		■	■
Duszność	■		■		■	■
Nudności	■		■		■	■
Wymioty	■		■		■	■

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca nie poszukiwał w ramach przeglądu systematycznego badań sklasyfikowanych niżej niż badania z randomizacją (np. badań obserwacyjnych). Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących wnioskowanej populacji.

W opinii analityków Agencji, odnalezione przez wnioskodawcę w ramach przeglądu systematycznego badanie, jest najlepszym dostępnym źródłem informacji o skuteczności octanu abirateronu we wnioskowanej populacji. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w kolejnym rozdziale.

##### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### ChPL Zytiga

##### Charakterystyka profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: obrzęk obwodowy, hipokaliemia, nadciśnienie i infekcje dróg moczowych. Inne ważne działania niepożądane to: choroby serca, hepatotoksyczność, złamania i alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych.

ZYTIGA może wywoływać nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów w następstwie swojego mechanizmu działania. W badaniach klinicznych oczekiwane działania niepożądane mineralokortykosteroidowe stwierdzano częściej u pacjentów leczonych octanem abirateronu niż u pacjentów otrzymujących placebo odpowiednio: hipokaliemia 21% versus 11%, nadciśnienie 16% versus 11% i zastój płynów (obrzęk obwodowy) 26% versus 20%. U pacjentów leczonych octanem abirateronu, stwierdzano hipokaliemię stopni 3. i 4. wg CTCAE (wersja 3.0) (...) oraz nadciśnienie stopni 3. i 4. wg CTCAE (wersja 3.0) u odpowiednio 4% i 2% pacjentów. Reakcje mineralokortykosteroidowe zwykle można było skutecznie leczyć. Jednoczesne zastosowanie kortykosteroidów zmniejszało częstość i nasilenie tych działań niepożądanych (...).

Tabela 18. Działania niepożądane wskazywane w ChPL Zytiga

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	bardzo często: infekcja dróg moczowych często: posocznica
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	niezbyt często: niewydolność nadnerczy
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	bardzo często: hipokaliemia często: hipertriglicerydemia
<b>Zaburzenia serca</b>	często: niewydolność serca*, dusznica bolesna, niemiaryowość, migotanie przedsionków, częstoskurcz częstość nieznaną: zawał mięśnia sercowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	bardzo często: nadciśnienie tętnicze krwi
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	rzadko: alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych <sup>^</sup>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	bardzo często: biegunka często: niestrawność
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	często: wysypka
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	niezbyt często: miopatia, rhabdomyoliza
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	często: krwimocz
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	bardzo często: obrzęk obwodowy
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	często: złamania**

\* Niewydolność serca obejmuje także: zastoinową niewydolność serca, dysfunkcję lewej komory i zmniejszenie frakcji wyrzutowej

\*\* Złamania obejmują wszystkie złamania poza złamaniami patologicznymi

<sup>^</sup> Zgłoszenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane stopnia 3. wg CTCAE (wersja 3.0) wystąpiły u pacjentów leczonych octanem abirateronu: hipokaliemia u 3%; infekcje dróg moczowych, zwiększenie aktywności AIAT, nadciśnienie tętnicze, zwiększenie AspAT, złamania u 2%; oraz następujące u 1% pacjentów: obrzęk obwodowy, niewydolność serca i migotanie przedsionków. Hipertriglicerydemia stopnia 3. wg CTCAE (wersja 3.0) i dusznica bolesna wystąpiły u < 1% pacjentów. Obrzęk obwodowy, hipokaliemia, infekcje dróg moczowych, niewydolność serca i złamania stopnia 4. wg CTCAE (wersja 3.0) wystąpiły u < 1% pacjentów.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Sercowo-naczyniowe działania niepożądane

Obydwa badania fazy 3 przeprowadzono z wyłączeniem pacjentów z niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym, istotną klinicznie chorobą serca potwierdzoną zawałem mięśnia sercowego lub tętniczymi zdarzeniami zakrzepowymi w okresie ostatnich 6 miesięcy, z ciężką lub niestabilną dusznicą bolesną lub niewydolnością serca klasy III lub IV (badanie 301) lub niewydolnością serca klasy II do IV (badanie 302) wg NYHA lub frakcją wyrzutową serca wynoszącą < 50%. Wszyscy włączeni pacjenci (zarówno w grupie czynnie leczonej oraz w grupie placebo) otrzymywali jednocześnie supresję androgenową, głównie z zastosowaniem analogów LHRH, których stosowanie wiązało się z wystąpieniem cukrzycy, zawału mięśnia sercowego, incydentów mózgowo-naczyniowych i nagłego zgonu z przyczyn kardiologicznych. Częstość sercowo-naczyniowych działań niepożądanych w badaniach 3 fazy u pacjentów stosujących octan abirateronu w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo była następująca: nadciśnienie tętnicze 14,5% vs 10,5%, migotanie przedsionków 3,4% vs. 3,4%, tachykardia 2,8% vs. 1,7%, dławica piersiowa 1,9% vs. 0,9%, niewydolność serca 1,9% vs. 0,6%, i arytmia 1,1% vs. 0,4%.

##### Hepatotoksyczność

U pacjentów stosujących octan abirateronu stwierdzano hepatotoksyczność ze zwiększoną aktywnością AIAT, AspAT i stężenia całkowitego bilirubiny. We wszystkich badaniach klinicznych, stwierdzano zwiększenie wyników testów czynnościowych wątroby (AIAT lub AspAT zwiększone o > 5 x powyżej górnej granicy normy [GGN] lub bilirubina zwiększona o > 1,5 x GGN) u około 4% pacjentów którzy otrzymywali octan abirateronu, zwykle podczas pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia terapii. W badaniu klinicznym 301, pacjenci u których wyjściowe wartości AIAT lub AspAT były podwyższone, częściej doświadczali zwiększenia testów

czynnościowych wątroby, niż pacjenci rozpoczynający leczenie z prawidłowymi wartościami. Gdy stwierdzano zwiększenie AIAT lub AspAT o  $> 5$  x GGN lub zwiększenie bilirubiny o  $> 3$  x GGN, stosowanie octanu abirateronu było wstrzymywane lub przerywane. W dwóch przypadkach wystąpiło znaczne zwiększenie wyników testów czynnościowych wątroby (patrz punkt 4.4). Tych dwóch pacjentów z prawidłową wyjściową czynnością wątroby doświadczyło zwiększenia AIAT lub AspAT od 15 do 40 x GGN i zwiększenia bilirubiny od 2 do 6 x GGN. Po odstawieniu octanu abirateronu u obu pacjentów testy czynnościowe wątroby powróciły do normy a u jednego pacjenta wznowiono leczenie bez ponownego zwiększania się wyników testów. W badaniu 302 stwierdzono zwiększenie AIAT lub AspAT stopnia 3. lub 4. u 35 (6,5%) pacjentów leczonych octanem abirateronu. Zwiększenie aktywności aminotransferaz ustąpiło u wszystkich z wyjątkiem 3 pacjentów (u 2 z nowymi przerzutami do wątroby a u 1 ze zwiększeniem AspAT po około 3 tygodniach od podania ostatniej dawki octanu abirateronu). Rezygnacje z leczenia z powodu zwiększenia AIAT i AspAT stwierdzono odpowiednio u 1,7% i 1,3% pacjentów leczonych octanem abirateronu i u 0,2% i 0% pacjentów otrzymujących placebo. Nie było przypadków zgonów z powodu hepatotoksyczności.

Ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności było w badaniach klinicznych zaniżone w skutek wyłączenia pacjentów z wyjściowym zapaleniem wątroby lub znaczącymi odstępstwami od normy testów czynnościowych wątroby. Z badania 301 wykluczano pacjentów z wyjściowymi wartościami AIAT i AspAT  $\geq 2,5$  x GGN w przypadku braku przerzutów do wątroby i  $> 5$  x GGN w razie obecności przerzutów do wątroby. Z badania 302 wykluczano pacjentów z przerzutami do wątroby oraz z wyjściowymi wartościami AIAT i AspAT  $\geq 2,5$  x GGN. Ujawnienie się nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby u pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych skutkowało zdecydowanym postępowaniem wymagającym przerwania leczenia i zezwoleniem na wznowienie terapii dopiero po powrocie wyników testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.2). Pacjentów ze zwiększeniem AIAT lub AspAT o  $> 20$  x GGN nie leczono ponownie. Nieznane jest bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia terapii u tych pacjentów. Mechanizm hepatotoksyczności nie jest poznany.

### **Komunikaty FDA**

W odnalezionym przez analityków Agencji dokumencie na stronie internetowej FDA z 2015 r. wskazano, iż do najczęstszych ( $\geq 10\%$ ) działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Zytiga należą: zmęczenie, obrzęk stawów lub dyskomfort, obrzęk, uderzenia gorąca, biegunka, wymioty, kaszel, nadciśnienie, duszność, zakażenia dróg moczowych i stłuczenia/kontuzje. Jako najczęstsze nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych ( $> 20\%$ ) wymieniono: niedokrwistość, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, hipertriglicerydemia, limfopenia, hipercholesterolemia, hiperglikemia, zwiększenie AST, hipofosfatemia, podwyższone ALT i hipokaliemia.

Wśród aktualizacji FDA<sup>3</sup> dotyczących bezpieczeństwa stosowania octanu abirateronu w 2012 r. do działań niepożądanych dodano złamania, w części dotyczącej interakcji z innymi lekami zwrócono uwagę, że należy unikać jednoczesnego podawania abirateronu i substratów CYP2D6 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. tiorydazyna). Do ostrzeżeń i środków ostrożności dodano możliwość wystąpienia nadciśnienia, hipokaliemii i zatrzymania płynów, jako wynik wzrostu poziomu mineralokortykoidów, dodatkowo wskazano, iż należy unikać podawania abirateronu z substratami CYP2D6, które mają niski indeks terapeutyczny oraz, że nie należy stosować abirateronu u kobiet (dodatkowo, u kobiet ciężarnych lek może spowodować uszkodzenie płodu). W 2014 r. do działań niepożądanych po wprowadzeniu leku do obrotu dodano nieinfekcyjne zapalenie płuc. W najnowszych aktualizacjach, z 2015r. jako działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu dodano zaburzenia mięśni i tkanki łącznej: miopatia, w tym rbdomioliza, oraz wskazano, iż u pacjentów przyjmujących jednocześnie abirateron i substraty CYP2C8 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. pioglitazon) należy ściśle monitorować pod kątem objawów toksyczności.

### **Podsumowanie dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa:**

Analitycy Agencji, jak i wnioskodawca nie odnaleźli specjalnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania octanu abirateronu wydanych przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) a także przez Food and Drug Administration (FDA) oraz European Medicines Agency (EMA) – ostatnie dwie instytucje na bieżąco aktualizują informacje na temat nowych zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów leczonych octanem abirateronu (patrz wyżej ChPL – EMA, oraz Komunikaty FDA).

<sup>3</sup> <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm314608.htm> (dostęp z dnia 30.09.2015 r.)

W 2013 r. WHO opublikowało<sup>4</sup> sygnał dotyczący bezpieczeństwa abirateronu. Publikacja wskazuje na występowanie przypadków trombocytopenii u pacjentów leczonych octanem abirateronu. W aktualnej ChPL nie znajduje się informacja o możliwości występowania tego zdarzenia niepożądanego.

W 2015 r. opublikowano<sup>5</sup> opis przypadku ostrej niewydolności nerek związanej z rabdomiolizą u pacjenta stosującego octan abirateronu oraz denosumab. ChPL dla produktu leczniczego Zytiga zawiera informacje o możliwości wystąpienia rabdomiolizy: „U pacjentów leczonych produktem Zytiga zgłaszano przypadki miopatii. U niektórych pacjentów wystąpiła rabdomioliza z niewydolnością nerek. Większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, a po odstawieniu produktu ZYTIGA rabdomioliza ustąpiła.”

### 4.3. Komentarz Agencji

W wyniku wyszukiwania wnioskodawca odnalazł 4 opracowania wtórne (Loblaw 2013, Seal 2013, Neuzillet 2013, Zhou 2014), w których oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do stosowania wyłącznie prednizonu, w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. Spośród wszystkich badań włączonych do przeglądów, wyłącznie 1 pierwotne badanie z randomizacją (COU-AA-302) obejmowało populację docelową. Ze względu na specyficzne kryteria selekcji we wnioskowanym programie lekowym (które obejmują jedynie część populacji włączonej do badania), żaden z odnalezionych przeglądów nie wskazywał wyników dla wnioskowanej populacji. Dodatkowo w 2015 r. zostały opublikowane wyniki analizy końcowej dla ww. badania. Dane te zostały uwzględnione w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy, natomiast nie mogły zostać uwzględnione w innych odnalezionych przeglądach ze względu na datę ich publikacji.

Analicy Agencji zdecydowali się dodatkowo przedstawić wyniki dla populacji ogólnej, obejmującej szerszą, niż wnioskowana grupę pacjentów, tj. bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu. W grupie otrzymującej octan abirateronu ryzyko progresji choroby ocenianej na podstawie badania radiograficznego było niższe o 44% niż w grupie otrzymującej placebo (HR= 0,56 (95% CI: 0,48; 0,65)). W subpopulacji pacjentów bezobjawowych ryzyko wystąpienia rPFS również było niższe [redacted]. Czas do wystąpienia rPFS w obu populacjach był dłuższy w grupach otrzymujących ABI niż PLC: mediana rPFS w populacji ogólnej - 16,5 mies. dla ABI oraz 8,3 mies. dla PLC oraz mediana rPFS w subpopulacji wnioskowanej - [redacted].

Mediana OS w populacji ogólnej w grupie ABI wyniosła 34,7 mies. oraz 30,3 mies. w grupie otrzymującej PLC, natomiast we wnioskowanej subpopulacji mediany te wyniosły [redacted] odpowiednio dla ABI oraz PLC. Octan abirateronu w obu badanych populacjach redukowało ryzyko zgonu – w populacji ogólnej o 19% (HR= 0,81 (95% CI: 0,70; 0,93)), zaś w subpopulacji o [redacted].

W populacji ogólnej, dla punktów końcowych takich jak: zastosowanie opioidów, rozpoczęcie chemioterapii, obniżenie PS o  $\geq 1$  pkt wg ECOG, progresja PSA czas do wystąpienia zdarzenia uległ istotnemu statystycznie wydłużeniu w grupie ABI w porównaniu do grupy PLC. Wyniki wskazują, iż wobec zastosowania opioidów mediana czasu wydłużona została o 10 mies. (HR= 0,72 (95% CI: 0,61; 0,85)), w stosunku do rozpoczęcia chemioterapii mediana czasu wydłużyła się o 9,5 mies. (HR= 0,71 (95% CI: 0,61; 0,83)), w zakresie pogorszenia stopnia sprawności wg ECOG mediana uległa wydłużeniu o 1,4 mies. (HR=0,83 (95% CI: 0,74; 0,95)), zaś mediana czasu do wystąpienia progresji PSA wydłużona została o 5,5 mies. (HR= 0,65 (95% CI: 0,56; 0,75)). Wśród wnioskowanej subpopulacji również otrzymano istotne statystycznie wyniki, przemawiające za tym, że octan abirateronu w porównaniu do placebo istotnie wydłuża czas do wystąpienia zdarzeń takich jak zastosowanie opioidów, rozpoczęcie chemioterapii, obniżenie PS o  $\geq 1$  pkt wg ECOG czy progresja PSA.

W populacji ogólnej, w zakresie czasu do pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P (ogólny) octan abirateronu istotnie wydłużył czas do wystąpienia tego zdarzenia w porównaniu z placebo – HR: 0,80 (95% CI: 0,68; 0,93)), odmiennie niż w analizowanej subpopulacji, gdzie różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Podobne wnioski otrzymano w zakresie czasu do pogorszenia stanu funkcjonalności dla podskali: FACT-G (dla populacji ogólnej HR=0,85 (95% CI: 0,65; 1,12); dla subpopulacji różnice NS), TOI (dla populacji ogólnej HR= 0,77 (95% CI: 0,65; 0,91); dla subpopulacji różnice NS), a także podskali PWB (dla populacji ogólnej HR= 0,76 (95% CI: 0,64; 0,91); dla subpopulacji różnice NS), podskali EWB (dla populacji ogólnej HR=

<sup>4</sup> WHO Pharmaceuticals Newsletter 2013; No. 6; 18-25

<sup>5</sup> Neyra JA et al. Rhabdomyolysis-induced acute kidney injury in a cancer patient exposed to denosumab and abiraterone: a case report. BMC Nephrol. 2015 Jul 30;16:118

0,73 (95% CI: 0,61; 0,89); dla subpopulacji różnice NS), oraz podskali FWB (dla populacji ogólnej HR= 0,77 (95% CI: 0,65; 0,91); dla subpopulacji różnice NS). W obu analizowanych populacjach uzyskano istotne statystycznie wyniki w zakresie czasu do pogorszenia wyniku w podskali PCS – dla populacji ogólnej HR= 0,72 (95% CI: 0,61; 0,84), dla subpopulacji [REDACTED]. Nie zaobserwowano natomiast IS różnic między ABI i PLC w obu badanych populacjach w odniesieniu do podskali SWB (życie towarzyskie/rodzinne).

Wyniki dotyczące czasu do progresji bólu wg BPI-SF we wnioskowanej subpopulacji nie wykazały IS różnic między grupami ABI i PLC, natomiast w populacji ogólnej nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu do progresji średniego nasilenia bólu, nasilenia najgorszego bólu, a także potwierdzonej progresji bólu wpływającego na funkcjonowanie w życiu codziennym. W przypadku pozostałych parametrów dotyczących progresji bólu wg BPI-SF w populacji ogólnej wyniki były istotne statystycznie na korzyść octanu abirateronu.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania octanu abirateronu (Zytiga) w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg ECOG oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona.

##### Technika analityczna

Analiza kosztów- użyteczności

##### Porównywane interwencje

Octan abirateronu + prednizon vs prednizon

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

##### Horizont czasowy

Dożywotni (20 lat)

##### Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%

##### Model

W celu porównania opłacalności abirateronu vs. prednizonu w rozpatrywanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel. Model dostarczony przez wnioskodawcę, został oparty na danych z zakresu przeżycia (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby), uzyskanych z randomizowanego badania klinicznego COU-AA-302. Przyjęto długość cyklu wynoszącą jeden tydzień w pierwszym roku analizy oraz cztery tygodnie w kolejnych latach.

Każdy pacjent włączany do modelu rozpoczyna terapię w stanie wolnym od progresji choroby (PFS). Pacjenci, u których wystąpi progresja choroby i którzy przeżyją, przechodzą do stanu progresja choroby (PPS) i są poddawani kolejnym liniom leczenia. Na koniec każdego cyklu modelu, chory może również pozostać w stanie, w którym znajdował się do tej pory. Zgon może nastąpić w każdym cyklu i każdym stanie modelu (PFS, PPS).

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

Wartości parametrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych oszacowano w oparciu o wyniki włączonego do przeglądu systematycznego badania COU-AA-302. Uwzględnione w modelu wartości obejmowały parametry modeli opisujących przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji, a także częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

##### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszty leków, koszty monitorowania i diagnostyki, oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Wykorzystane w analizie wnioskodawcy dane dotyczące zużycia zasobów pochodzą od eksperta klinicznego.

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności uwzględnione w modelu pochodzą z danych zebranych w trakcie przeprowadzania badań klinicznych dla octanu abirateronu (COU-AA-301 i COU-AA-302). W badaniach tych jakość życia nie była mierzona przy użyciu EQ-5D, a za pomocą instrumentu FACT-P. W związku z powyższym autorzy modelu przeprowadzili konwersję wyników ze skali FACT-P na odpowiednie wartości EQ-5D, wykorzystując algorytm opisany w badaniu Diels 2012. Wnioskodawca uwzględnił dane z badań dla octanu abirateronu pomimo odnalezienia innych zestawów użyteczności (w tym ocenionych bezpośrednio za pomocą EQ-5D), uznając je za najbardziej wiarygodne w analizowanej populacji.

**Tabela 19. Parametry modelu wnioskodawcy**

Parametr		Wartość	Źródło
Dawka dobową ABI		1 000 mg	ChPL Zytiga, Program Lekowy
Koszt leku Zytiga (bez / z RSS) [PLN]			Zgodnie z wnioskiem
Użyteczności	Stan PFS	0,780	Oszacowania własne na podstawie badań COU-AA-302, COU-AA-301 oraz publikacji Diels 2012.
	Stan PPS	0,580	
Wybór modelowania OS		Model Weibull'a	Oszacowania własne na podstawie badania COU-AA-302
Wybór modelowania PFS		Model Weibull'a	

**5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**

Wyniki analiz wnioskodawcy przedstawiono jedynie z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), wyniki z perspektywy NFZ znajdują się w analizach wnioskodawcy.

**5.2.1. Wyniki analizy podstawowej**

Tabela poniżej przedstawia wyniki z analizy podstawowej w wariancie z RSS. Wyniki w wariancie bez RSS znajdują się w rozdziale 8 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

**Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa wspólna, wariant z RSS**

Parametr	ABI + PRE	PRE (BSC)
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]	2,46	1,89
Efekt inkrementalny [QALY]	0,56	
ICUR [zł/QALY]		
ICER [zł/LY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w miejsce prednizonu jest droższe i skuteczniejsze. Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności wyniósł (zysk 0,58 LY), natomiast inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności . Przy progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, wnioskowana technologia nie jest efektywna kosztowo w porównaniu do wybranego komparatora.

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>6</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi **3 672,56 zł**. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej wyników badania z randomizacją potwierdzającego wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną refundowaną ze środków publicznych w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

## 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała zarówno analizę jednokierunkową jak i wielokierunkową analizę probabilistyczną.

### Analiza jednokierunkowa

W ramach analizy jednokierunkowej badano wpływ zmian następujących parametrów modelu: horyzont czasowy analizy, koszty uwzględnione w modelu, rozkłady przyjęte dla OS i PFS, użyteczności stanów zdrowia, wzrost użyteczności związany z leczeniem oraz spadek użyteczności stanu zdrowia związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia, stopy dyskontowe,

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej w wariancie z RSS. Przedłożone oszacowania wskazują na dużą odporność wnioskowania przy zmianie parametrów modelu.

**Tabela 21. Jednokierunkowa analiza wrażliwości, perspektywa wspólna, wariant z RSS**

Scenariusz	Δ koszt [zł]	Δ LY	Δ QALY	ICUR [zł/QALY]	ICER [zł/LY]
<b>Analiza podstawowa</b>		<b>0,58</b>	<b>0,56</b>		
Dyskontowanie efekty 5% koszty 5%		0,54	0,53		
Dyskontowanie efekty 0% koszty 5%		0,68	0,64		
Dyskontowanie efekty 0% koszty 0%		0,68	0,64		
Horyzont 5 lat		0,36	0,42		
Horyzont 10 lat		0,57	0,56		
Koszty +20%		0,58	0,56		
Koszty -20%		0,58	0,56		
OS log-log		0,81	0,70		
PFS log-log		0,58	0,58		
Użyteczność PFS +20%		0,58	0,70		
Użyteczność PFS -20%		0,58	0,42		
Użyteczność ABI +0,00		0,58	0,52		
Użyteczność PPS +20%		0,58	0,53		
Użyteczność PPS -20%		0,58	0,60		
Użyteczność ZN -0,00		0,58	0,56		
Użyteczności wg Gong 2014		0,58	0,65		

<sup>6</sup> 119 577 zł/QALY

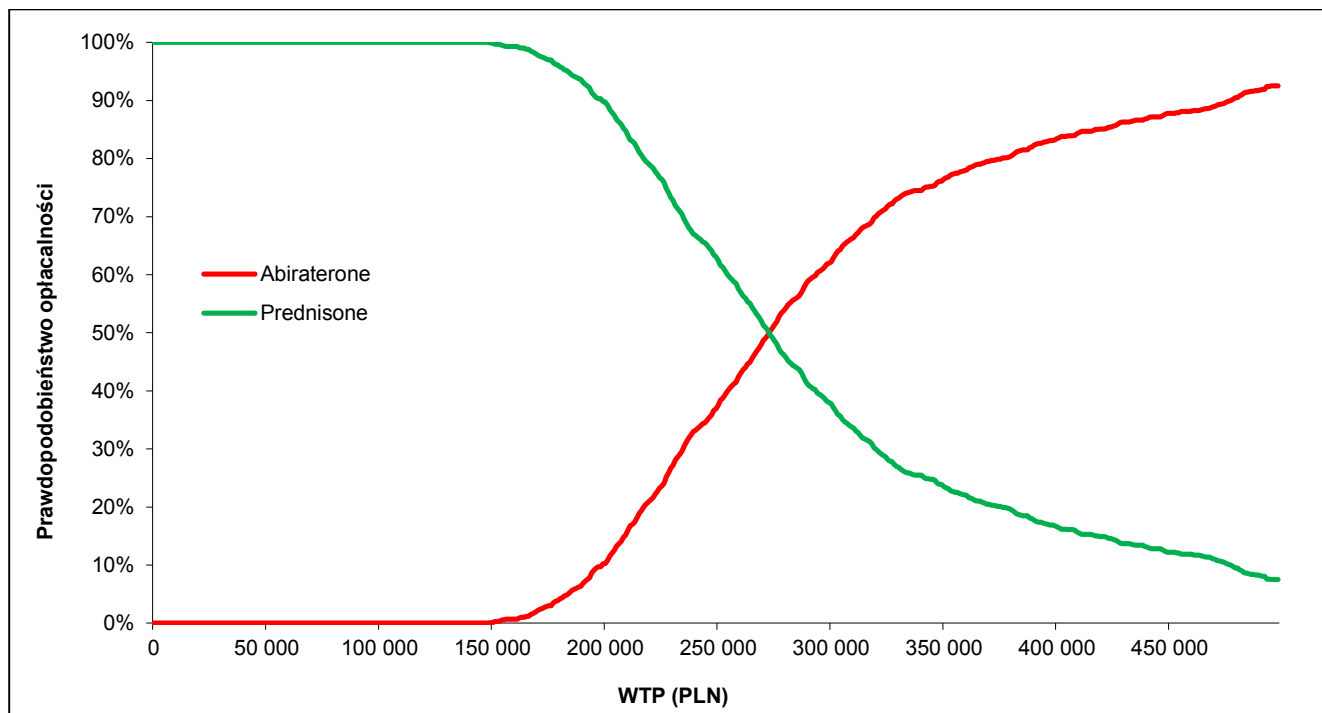


## Analiza probabilistyczna

W ramach analizy probabilistycznej wnioskodawca uwzględnił niepewność oszacowania wszystkich krytycznych parametrów modelu. Poniżej przedstawiono wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy wspólnej, uwzględniając wariant z RSS.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy wykazały, że w 20-letnim horyzoncie czasowym średnia różnica całkowitych kosztów stosowania ABI w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z monoterapią PRE wyniosła 157 023 zł, natomiast średni wzrost QALY wyniósł 0,57.

Rysunek 1. Krzywe akceptowalności kosztowej ABI vs PRE – analiza podstawowa



Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo, iż terapia ABI jest bardziej efektywna kosztowo niż PRE przekracza wartość 50% przy wartościach WTP ok. 280 tys. zł/QALY. Poniżej tych wartości bardziej prawdopodobne jest, iż to komparator będzie technologią bardziej użyteczną kosztowo. Przy wartości aktualnego progu opłacalności obowiązującego w Polsce (119 577 zł/QALY) zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, terapia ABI jest nieopłacalna.

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	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	Zgodnie z komparatorem wskazanym w problemie decyzyjnym (Prednizon + BSC)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Uwzględniono dane dotyczące skuteczności w oparciu o odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badanie z randomizacją.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Dożywotni horyzont czasowy. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości uwzględniając krótszy horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Jak wyżej.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wybrany zestaw nie został przez wnioskodawcę odnaleziony w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz wielokierunkową analizę probabilistyczną.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca wybrał jako technikę analityczną analizę kosztów-użyteczności. Podejście to jest w opinii analityków Agencji właściwe biorąc pod uwagę wyniki przedstawionego w analizie klinicznej badania porównującego abirateron (+prednizon) z prednizonem. Jako komparator zgodnie z ww. badaniem została wybrana monoterapia prednizonem (BSC). Podejście to jest zgodne z pozostałymi analizami (AKL, AWB) wnioskodawcy.

Przyjęto horyzont dożywotni (20 lat). W opinii analityków Agencji podejście to jest uzasadnione ze względu na brak możliwości trwałego wyleczenia w tak zaawansowanym stadium procesu nowotworowego. Dodatkowo ze względu na fakt, iż wybór leczenia pierwszej linii determinuje dalsze postępowanie terapeutyczne z pacjentem (praktycznie) do końca życia, wybór dożywotniego horyzontu czasowego należy uznać za właściwy. W swoich analizach wnioskodawca przedstawia również oszacowania przy założeniu innych wartości dla długości horyzontu czasowego (5 oraz 10 lat). Wydaje się jednak, iż przedstawiony w analizie wrażliwości wariant z uwzględnieniem horyzontu czasowego o długości 5 lat, ze względu na kształt krzywych przeżycia w tym punkcie czasowym, charakteryzuje się znacznymi ograniczeniami.

Struktura modelu obejmuje trzy stany: przed progresją (PFS), po progresji (PPS) oraz zgon. Uwzględnienie takich stanów pozwoliło dopasować model do danych dotyczących skuteczności (PFS, OS) z badania klinicznego COU-AA-302. Jednocześnie ze względu na przyjętą strukturę, niezbędne były uproszczenia dotyczące w szczególności szacowania kosztów oraz efektów dalszego leczenia (w stanie PPS).

W Polsce pacjenci z wnioskowanej populacji po niepowodzeniu leczenia mogą stosować chemioterapię docetakselem, a następnie dalsze leczenie hormonalne octanem abirateronu (w programie lekowym, jedynie u pacjentów po niepowodzeniu leczenia docetakselem). Wyżej opisane linie leczenia zostały w modelu wnioskodawcy uwzględnione w stanie po progresji (PPS). Ze względu na brak oddzielnych stanów dla każdej z wymienionych wyżej linii leczenia (oraz dalszego leczenia paliatywnego w przypadku dalszego życia pacjenta) konieczne było naliczenie kosztów leczenia dalszych linii w jednym stanie. Powyższe ograniczenie opisano szerzej w kolejnym rozdziale.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Koszty leków

W analizie nie pominięto żadnej kategorii kosztów, jednakże wątpliwości analityków Agencji budzą koszty leków stosowanych po progresji. Udział w tych kosztach został określony w oparciu o opinię eksperta klinicznego, jednakże wartości wskazane przez eksperta nie zostały w żaden sposób zwalidowane (tylko jedna opinia, brak porównania z wynikami badania). Przedstawione oszacowania wykazują jednak dużą zgodność z wynikami badania COU-AA-302, w którym do najczęściej stosowanych terapii po progresji należała chemioterapia docetakselem (oraz abirateron w grupie prednizonu), co jest zgodne z założeniami wnioskodawcy. Wątpliwy natomiast wydaje się sposób naliczania kosztów dalszego leczenia, w tym w szczególności zawyżenie kosztów leczenia enzalutamidem oraz brak uwzględnienia dyskontowania.

Koszty enzalutamidu zostały oszacowane w oparciu o cenę abirateronu, przy czym wnioskodawca uwzględnił cenę abirateronu bez instrumentów dzielenia ryzyka. Należy zauważyć, iż Prezes Agencji rekomenduje objęcie

refundację enzalutamidu „pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia do tych ponoszonych przy leczeniu octanem abirateronu”, co oznacza rzeczywiście ponoszone koszty (tj. z RSS).

Ze względu na konstrukcję modelu, tj. brak wyszczególnienia stanów dotyczących linii leczenia w stanie PPS, naliczanie kosztów odbywa się bez uwzględnienia dyskontowania. Zarówno terapie mniej (docetaksel) jak i bardziej kosztowe (octan abirateronu po docetakselu) zostały naliczone w tym samym czasie pomimo faktu, iż w ścieżce terapeutycznej będą podawane sekwencyjnie. Podejście takie powoduje zawyżenie oszacowań kosztów leczenia w grupie prednizonu (ze względu na stosowanie abirateronu po docetakselu).

#### Użyteczności

W analizie podstawowej wnioskodawca uwzględnił użyteczności pochodzące z danych zebranych w trakcie przeprowadzania badań klinicznych (COU-AA-301 i COU-AA-302) przekształcone z wyników ze skali FACT-P na odpowiadające wartości EQ-5D (wykorzystując algorytm opisany w badaniu Diels 2012). Pomimo braku wartości użyteczności mierzonych w skali EQ-5D w badaniach dla octanu abirateronu oraz faktu odnalezienia zestawów użyteczności ocenianych za pomocą EQ-5D, wnioskodawca przeprowadził powyższy proces uznając te dane za najbardziej wiarygodne w analizowanej populacji.

W analizie wrażliwości wnioskodawca badał m.in. wpływ zmiany wartości użyteczności dla stanu PFS (+/- 20%), PPS (+/- 20%), odmiennych zestawów użyteczności (Gong 2014) oraz alternatywnych wartości użyteczności związanych ze stosowaniem abirateronu lub występowaniem zdarzeń niepożądanych. Do parametrów dla których obserwowano największy wpływ na wyniki analizy należały zmiany wartości dla stanu PFS oraz przyjęcie alternatywnych użyteczności zgodnie z Gong 2014.

W opinii analityków Agencji wariant analizy wrażliwości uwzględniający zmianę użyteczności stanu PFS o +20% jest niezasadny. Przyjęcie takich założeń powoduje uzyskanie wartości bliskich pełnemu zdrowiu (co ze względu na wiek oraz rozsiały proces nowotworowy jest w tej populacji wątpliwe).

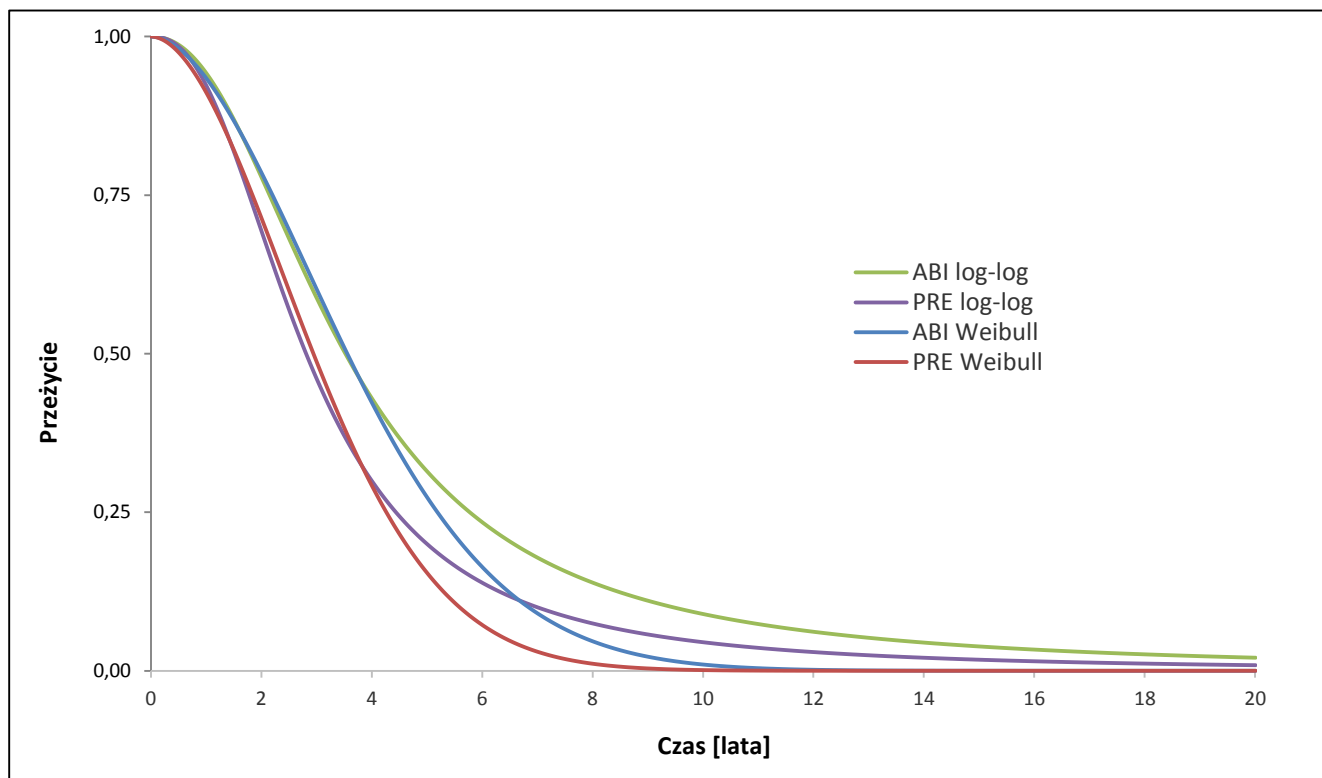
Również uzyskiwany dodatkowy efekt (użyteczność) związany z zastosowaniem abirateronu nie został w opinii analityków Agencji uzasadniony w przekonujący sposób. Wnioskodawca uzasadnia ww. efekt wynikami analizy regresji wielokrotnej, jednakże nie zostały przedstawione analitykom Agencji dane umożliwiające weryfikację przedstawionych wartości. Dodatkowo w innym miejscu wnioskodawca opisuje wyniki pomiaru użyteczności w badaniu COU-AA-302, wskazując iż średnie wartości użyteczności uzyskane na koniec badania były wyższe w grupie prednizonu w porównaniu do grupy abirateronu. Biorąc pod uwagę powyższą dyskusję przyjęcie dodatkowego efektu związanego ze stosowaniem abirateronu należy uznać na ten moment za niezasadne.

Porównanie oszacowanych przez wnioskodawcę użyteczności z wartościami wskazanymi w publikacji Diels 2015 wskazuje na rozbieżności szczególnie w zakresie stanu PFS. Wnioskodawca oszacował użyteczność w tym stanie na 0,78, podczas gdy w publikacji Diels 2015 wskazano wartość 0,70. W stanie PPS oszacowana według wnioskodawcy użyteczność wynosi 0,58, natomiast w badaniu Diels 2015 wskazano wartości stanu w trakcie chemioterapii 0,66 oraz stanu po chemioterapii 0,60. Brak danych z których korzystał wnioskodawca uniemożliwia weryfikację przedstawionych oszacowań. Ze względu na niepewność dotyczącą przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań w podrozdziale Obliczenia własne Agencji przedstawiono wyniki przy uwzględnieniu wartości z publikacji Diels 2015.

#### Skuteczność (modelowanie przeżycia)

Wnioskodawca przedstawił oszacowania w analizie głównej w oparciu o modelowanie przeżycia całkowitego według krzywej weibull'a, natomiast w analizie wrażliwości również według krzywej log-log. Z poddanych analizie krzywych najgorszym dopasowaniem (wg AIC) charakteryzowała się krzywa wykładnicza.

Pomimo niewielkich różnic w zakresie dopasowania pozostałych krzywych (weibull, log-log, log-norm) wnioskodawca do analizy podstawowej wybrał krzywą weibull'a, natomiast oszacowania na podstawie krzywej log-log zostały przedstawione w ramach analizy wrażliwości. Na wykresie poniżej przedstawiono krzywe wybrane przez wnioskodawcę.

**Rysunek 2. Dopasowane krzywe przeżycia (weibull, log-log)**

Dla krzywych weibull'a po 10 latach przeżycie jest znikome (poniżej 1%), natomiast dla krzywych log-log po 10 latach przeżycie wynosi nadal kilka procent (poniżej 10%). Charakterystyczne dla krzywych log-log jest dalsze utrzymywanie się (dalsze uzyskiwanie) efektu zdrowotnego u pacjentów otrzymujących octan abirateronu.

W związku z niepewnością związaną z tak odległymi efektami, w opinii analityków Agencji podejście wybrane przez wnioskodawcę w analizie podstawowej (weibull) należy uznać za bardziej zasadne niż to przedstawione w analizie wrażliwości (log-log).

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca nie przedstawił formalnej walidacji modelu ekonomicznego. Wprawdzie analiza wnioskodawcy zawiera rozdział zatytułowany „Walidacja modelu”, jednakże zawiera on jedynie przegląd innych analiz ekonomicznych oraz zestawów użyteczności bez krytycznej oceny odnalezionych materiałów. Poza powyższym nie przedstawiono opisu żadnych innych działań walidacyjnych.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu wnioskodawca odnalazł 1 analizę ekonomiczną oraz 2 raporty HTA oceniające stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których za-stosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. Żadna z tych publikacji nie dotyczyła docelowej populacji chorych ze stopniem sprawności 0 wg ECOG oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Poza ograniczeniami/wątpliwościami wskazanymi w poprzednich rozdziałach w ocenie analityków Agencji w modelu nie istnieją błędy, które powodowałyby nieprawidłowe działanie modelu.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ze wskazanymi wcześniej ograniczeniami analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia w celu oszacowania niepewności uwzględnionych w analizie wnioskodawcy założeń.

Przyjęto alternatywne wartości użyteczności (dla PFS: 0,70, dla PPS: 0,60) za Diels 2015, usunięto dodatkowy wzrost użyteczności związany ze stosowaniem abirateronu, przyjęto koszty enzalutamidu na poziomie kosztów abirateronu.

Tabela poniżej przedstawia wyniki z analizy wrażliwości przeprowadzonej przez analityków Agencji.

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa wspólna, wariant z RSS

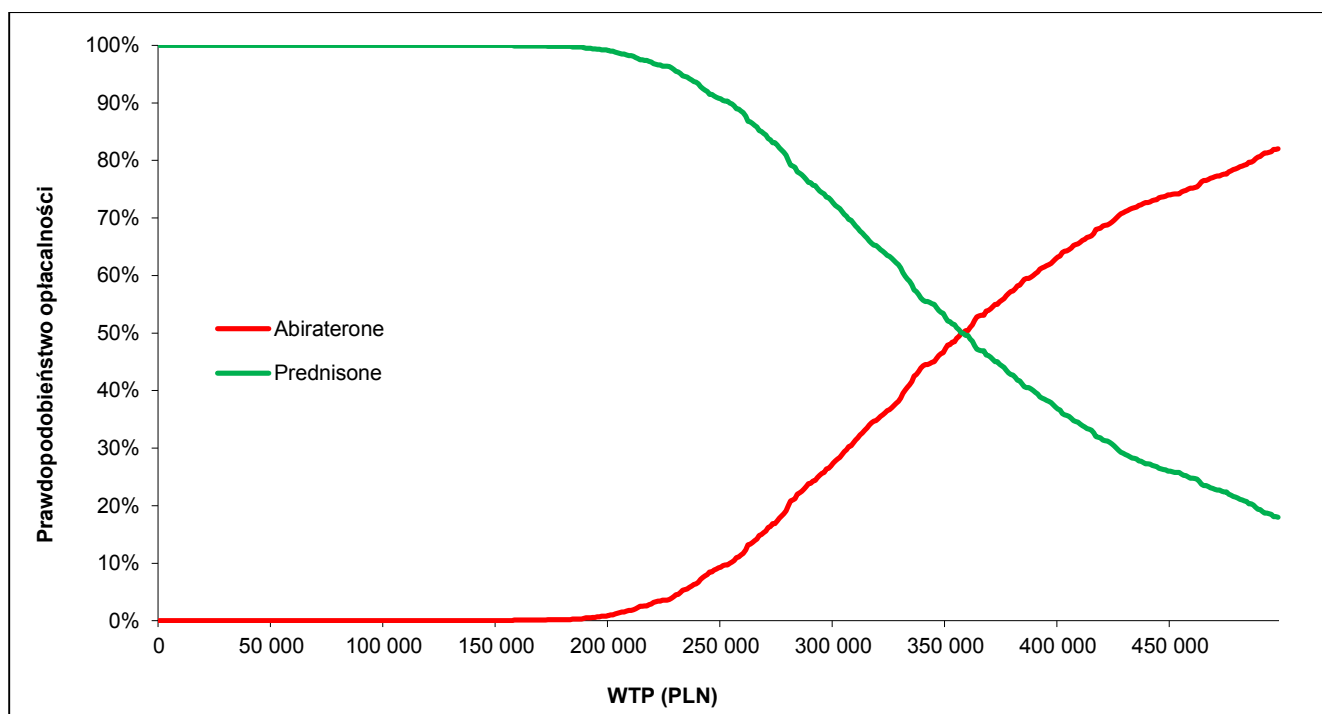
Scenariusz	Δ koszt [zł]	Δ LY	Δ QALY	ICUR [zł/QALY]	ICER [zł/LY]
Analiza podstawowa		0,58	0,56		
Zmiana użyteczności (PFS, PPS, ABI) oraz kosztu enzalutamidu		0,58	0,44		

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji stosowanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w miejsce prednizonu jest droższe i skuteczniejsze. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł [redacted]. Przy progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, wnioskowana technologia nie jest efektywna kosztowo w porównaniu do wybranego komparatora.

Przy oszacowanej wartości ICUR wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>7</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 3 115,67 zł. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości Przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 3. Krzywe akceptowalności kosztowej ABI vs PRE – oszacowania analityków Agencji



## 5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnalazł 1 analizę ekonomiczną oraz 2 raporty HTA oceniające stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których za-stosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. Żadna z odnalezionych publikacji nie dotyczyła docelowej populacji chorych ze stopniem sprawności 0 wg ECOG oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona.

W populacji rejestracyjnej abirateron (+prednizon) okazał się droższy oraz skuteczniejszy niż prednizon, niezależnie od analizy. W publikacji Gong 2014 uzyskano 0,43 QALY, a ICUR wyniósł 389 tys. \$/QALY, natomiast zgodnie z publikacją Riemsma 2013 uzyskano 0,57 QALY, a ICUR wyniósł 47 tys. £/QALY.

W roku 2015 w Agencji ocenie poddany był również inny lek w zbliżonej populacji pacjentów (mCRPC przed chemioterapią) – enzalutamid. Analizy wnioskodawcy wykazały dodatkowy efekt 0,61 QALY, natomiast ICUR

<sup>7</sup> 119 577 zł/QALY

---

wyniósł 525 tys. zł/QALY w wariancie z RSS. Należy zauważyć, iż analitycy Agencji zgłaszali wątpliwości dotyczące modelowania efektu zdrowotnego (alternatywne oszacowania wskazywały na dodatkowy efekt w wysokości ok. 0,52 QALY, co przełożyło się na ICUR = 616 tys. zł/QALY).

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych octanu abirateronu (Zytiga).

##### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg ECOG oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona. Populacja jest zgodna z kryteriami określonymi we wnioskowanym wskazaniu (kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego).

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

##### Horyzont czasowy

2-letni (2016 r. – 2017 r.).

##### Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

##### Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym technologia wnioskowana nie jest refundowana w rozpatrywanym wskazaniu. W scenariuszu tym, w docelowej populacji chorych stosowany jest prednizon.
- scenariusz nowy, zakładający refundację octanu abirateronu w rozpatrywanym wskazaniu. W scenariuszu tym, w docelowej populacji chorych stosowany jest octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem.

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

##### Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie wskazano.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji w AWB wnioskodawca oszacował na podstawie opinii ekspertów pochodzących z analiz weryfikacyjnych AOTMiT dla enzalutamidu (AOTMiT-OT-4351-27/2015) i abirateronu (AOTMiT-OT-431-6/2013). W II roku analizy uwzględniono wzrost liczebności pacjentów na poziomie 7,4%, wynikający ze średniego, corocznego wzrostu zachorowalności (zgodnie z KRN na lata 1999-2012). Dodatkowo w oszacowaniu liczebności populacji docelowej, zgodnie z wynikami badania COU-AA-302 przyjęto, że [ ] pacjentów spełnia dodatkowe kryteria, tj. stopień sprawności 0 wg ECOG oraz wynik < 8 punktów wg skali Gleasona.

Założenia dotyczące przyjętych kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie opisano w niniejszej AWA w rozdziale 5.1.2.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Populacja docelowa	931	999
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu aktualnym	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	931	999

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż liczebność wnioskowanej populacji wyniesie ok. 900 do 1 000 osób. W związku z brakiem refundacji octanu abirateronu we wnioskowanym wskazaniu przyjęto, iż żaden pacjent nie będzie stosował tej technologii w scenariuszu aktualnym.

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty całkowite	1,63	1,75	1,63	1,75
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty całkowite				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty całkowite				

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Zytiga we wnioskowanym wskazaniu, w wariantcie nieuwzględniającym RSS, roczne wydatki NFZ wzrosną [redacted]. W wariantcie z uwzględnieniem RSS, roczne wydatki NFZ wzrosną [redacted].

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

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wydatki NFZ w scenariuszu minimalnym w wariantcie bez RSS będą wyższe o [redacted], natomiast w wariantcie z RSS będą wyższe kolejno o [redacted]. W scenariuszu maksymalnym w wariantcie bez RSS wydatki NFZ będą wyższe o [redacted]. W wariantcie z RSS będą wyższe kolejno o [redacted].



## 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. 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	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, że po określonym w analizie czasie, nastąpi stan równowagi rynkowej. Jednocześnie przyjęto, że wszyscy chorzy leczeni prednizonem zmienią terapię na abirateron w skojarzeniu z prednizonem. Wybór długości horyzontu czasowego w opinii analityków Agencji można uznać za zasadny.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Ze względu na wyższą skuteczność terapii ABI + PRE, niż monoterapia PRE wnioskodawca przyjął, że wszyscy chorzy leczeni prednizonem zmienią terapię na abirateron w skojarzeniu z prednizonem. Jest to założenie konserwatywne. W opinii analityków Agencji można uznać przyjęte założenie za właściwe.
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	Lek Zytiga aktualnie nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz Rozdział 3.1.2.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla abirateronu finansowanego obecnie w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” w populacji dorosłych mężczyzn z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Lek Zytiga, stosowany we wnioskowanym wskazaniu będzie zakwalifikowany do istniejącej już grupy limitowej (1121.0, Octan abirateronu).
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W AWB przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W oszacowaniach AWB wnioskodawca przyjął czas trwania terapii wynoszący [redacted], wyznaczony na podstawie progresji ECOG, natomiast czas terapii wyznaczony przez radiologiczną progresję ([redacted]) został uwzględniony w analizie wrażliwości. Mediana czasu do wystąpienia rPFS była pierwszorzędnym punktem końcowym badania COU-AA-302. Jednocześnie w AE wnioskodawca założył, że czas leczenia w badaniu COU-AA-302 jest zbliżony do czasu rPFS. W związku z powyższym okres terapii wynoszący 16,62 miesiąca w AWB także powinien zostać wzięty pod uwagę w wariancie podstawowym. Tym samym przyjęty czas terapii do pogorszenia się stanu sprawności pacjenta wg ECOG powinien zostać przedstawiony dopiero w analizie wrażliwości. W opinii analityków Agencji spójne i bardziej prawidłowe są oszacowania przedstawione w analizie wrażliwości w oparciu o czas do progresji radiologicznej.

Dodatkowo uwzględniony w oszacowaniach populacji docelowej odsetek pacjentów spełniających dodatkowe kryteria, tj. stopień sprawności 0 wg ECOG oraz wynik < 8 punktów wg skali Gleasona wynoszący [redacted] został

wyznaczony na podstawie 1 publikacji (badania COU-AA-302). Istnieje niepewność, czy omawiany procent pacjentów przełoży się na rzeczywisty odsetek pacjentów w Polsce, którzy spełniają wymienione wyżej kryteria.

Aktualnie nie ma innych zalecanych, aktywnych opcji leczenia we wnioskowanym wskazaniu, w związku czym prednizon/BSC został zasadnie przyjęty jako komparator w AWB. Podejście to jest zgodne z pozostałymi analizami wnioskodawcy, tj. AKL i AE. Wydaje się, że dostępność aktywnego leczenia (abirateron) o udowodnionym wpływie na przedłużenie przeżycia może spowodować przejście większości rynku we wnioskowanej populacji. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, lek Zytiga przejmie całość rynku we wnioskowanej populacji. Podejście to ze względu na koszty leku należy uznać za konserwatywne.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Poza ograniczeniami/wątpliwościami wskazanymi w poprzednich rozdziałach w ocenie analityków Agencji w modelu nie istnieją błędy, które powodowałyby nieprawidłowe działanie modelu.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, w której uwzględniono zmianę:

- długości terapii (zmiana z [ ] na podstawie progresji ECOG na [ ], zgodnie z progresją PSA oraz [ ], zgodnie z progresją radiologiczną);
- kosztów terapii w oparciu o opinie ekspertów o -20% i +20% (koszty kwalifikacji do leczenia, kosztów diagnostyki i podania podczas leczenia prednizonem oraz leczenia zdarzeń niepożądanych).

Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości, koszty inkrementalne [mln zł], perspektywa NFZ

Parametr	Wartość parametru	bez RSS		z RSS	
		I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Analiza podstawowa</b>					
Długość terapii	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszty terapii	-20%	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
	+20%	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy największy wpływ na oszacowanie kosztów inkrementalnych w wariancie z RSS i bez RSS ma zmiana długości terapii z [ ] z analizy podstawowej na [ ] w dwóch kolejnych latach refundacji oraz zmiana długości terapii na [ ] w II roku refundacji leku Zytiga. Zmiana pozostałych parametrów nie wpływa znacząco na koszty inkrementalne płatnika.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Oszacowania wpływu na budżet płatnika po uzyskaniu zgody na refundację abirateronu we wnioskowanym wskazaniu wskazują na dodatkowe wydatki dla NFZ, także po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka. Jest to związane z dodaniem abirateronu do stosowanej aktualnie terapii prednizonem.

W związku z refundacją leku Zytiga we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego pacjenci nie ponoszą dodatkowych kosztów związanych z terapią.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na „wprowadzeniu na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji” co spowoduje obniżenie limitu finansowania (założono zgodnie z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej 25% redukcję obowiązującej urzędowej ceny zbytu leku). W analizie, w związku z terminem wygaśnięcia praw ochrony patentowej, uwzględniono następujące leki:

- rytuksymab (MabThera; grupa limitowa 1035.0),
- etanercept (Enbrel; grupa limitowa 1050.2),
- trastuzumab (Herceptin; grupa limitowa 1082.0).

Wyniki Analizy Racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 29. Wyniki analizy racjonalizacyjnej [mln zł]**

Parametr	Rok 2016	Rok 2017
Oszczędności (wynik analizy racjonalizacyjnej)	133,6	133,6
Dodatkowe wydatki (wariant maksymalny BIA)		
Różnica		

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.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

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

Tabela 30. Uwagi do zapisów uzgodnionego projektu programu lekowego dla octanu abirateronu

Projekt programu lekowego	Uwagi analityków Agencji
<b>Zapisy w kryteriach kwalifikacji</b>	
„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. 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>W raporcie EPAR dla wnioskowanego leku wskazano, iż kandydatami do chemioterapii (zwykle opartej na docetakselu) są pacjenci z progresją kliniczną i radiologiczną, natomiast pacjenci bezobjawowi nie są leczeni docetakselem.</p> <p>Należy także zauważyć, że zapis w postaci określenia: „zastosowanie chemioterapii nie jest <u>jeszcze</u> wskazane klinicznie” sugeruje, iż powodem wstrzymywania 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>Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego w grupie pacjentów z zaawansowanym, odpornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wskazaniami do zastosowania chemioterapii docetakselem są: choroba o gwałtownym przebiegu z wielonarządowym umiejscowieniem przerzutów i/lub nasilonymi objawami.</p> <p>Wobec powyższego bardziej zasadnym i jednoznacznym zapisem byłoby uwzględnienie następujących zapisów w kryteriach włączenia: „brak wcześniejszego leczenia cytotoksycznego lub biologicznego w kierunku opornego na kastrację raka gruczołu krokowego” oraz „brak przerzutów do narządów wewnętrznych”. Powyższe wraz z zapisami o stosowaniu opioidów pozwoliłoby w bardziej precyzyjny sposób określić wnioskowaną populację.</p>
„Progresja choroby określona na podstawie: trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowych (...)”	Zgodnie z opisem badania COU-AA-302 kryteria kwalifikacji obejmowały progresję PSA zgodnie z kryteriami PCWG2, tj. seria rosnących wartości PSA, bez wskazywania wielkości wzrostu w stosunku do wartości wyjściowych. Kryteria wskazane w programie odpowiadają natomiast definicji oporności na kastrację zgodnie z wytycznymi EAU 2015.
<b>Zapisy w kryteriach wyłączenia z programu</b>	
„Progresja choroby w trakcie stosowania leku definiowana według następujących kryteriów: wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji: progresja kliniczna (...), progresja PSA (...), progresja radiologiczna (...)”	Zgodnie z opisem badania COU-AA-302 leczenie kontynuowane było do wystąpienia progresji radiologicznej i/lub progresji klinicznej. Oznacza to, iż wystąpienie jednego rodzaju progresji (klinicznej lub radiologicznej) było wystarczające do wskazania zmiany terapii. Zmiana PSA nie była brana pod uwagę przy podejmowaniu decyzji odnośnie kontynuacji/przerwania leczenia.
<b>Zapisy w kryteriach uniemożliwiających włączenie do programu</b>	
„Niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze”	Obydwa badania rejestracyjne octanu abirateronu przeprowadzono z wyłączeniem pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, istotną klinicznie chorobą serca potwierdzoną zawałem mięśnia sercowego lub tętniczymi zdarzeniami zakrzepowymi w okresie ostatnich 6 miesięcy, z ciężką lub niestabilną dusznicą bolesną lub niewydolnością serca klasy III do IV (badanie COU-AA-301) lub niewydolnością serca klasy II do IV (badanie COU-AA-302) wg NYHA lub frakcją wyrzutową serca wynoszącą <50%, migotaniem przedsionków lub innymi arytmiami wymagającymi leczenia Wydaje się zasadne uściślenie przedstawionych w projekcie zapisów zgodnie z kryteriami wyłączenia z badania.
<b>Zapisy dotyczące monitorowania leczenia</b>	
„Scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub wcześniej, w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej (...)”	Zgodnie z opisem badania COU-AA-302 scyntygrafia wykonywana była najpierw co 8 tygodni (przez pierwsze 24 tygodnie), a następnie co 12 tygodni. Zasadna wydaje się więc zmiana fragmentu „po 6 miesiącach” na „co 6 miesięcy”, co pozwoli na okresową ocenę zmian w kościach.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Zytiga (octan abirateronu) we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.09.2015 przy zastosowaniu słowa kluczowego octan abirateronu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji (2 pozytywne, 4 negatywne). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na korzyści kliniczne, natomiast w rekomendacjach negatywnych na brak efektywności kosztowej. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla Zytiga (octan abirateronu).**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2013	<p><u>Rekomendacja pozytywna:</u> Komisja rekomenduje włączenie leku Zytiga 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 deprywacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana. Zalecany poziom refundacji: 100%. Lek Zytiga zapewnia małą poprawę korzyści klinicznej (poziom IV) w odniesieniu do skuteczności.</p>
pCODR 2013	<p><u>Rekomendacja pozytywna:</u> pCODR rekomenduje finansowanie octanu abirateronu, pod warunkiem poprawy współczynnika kosztu-efektywności do akceptowalnego poziomu. Refundacja dotyczy pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o łagodnym nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których nie stosowano chemioterapii i u których poziom sprawności w skali ECOG wynosi 0 lub 1. Stosowanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, w porównaniu do monoterapii prednizonem wiąże się z klinicznymi korzyściami, jednak ze względu na zaproponowaną cenę terapii octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem nie można uznać za kosztowo efektywną.</p>
SMC 2015	<p><u>Rekomendacja negatywna:</u> SMC nie rekomenduje stosowania leku Zytiga w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o łagodnym nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. Rekomendacja negatywna ze względu na nieakceptowalnie wysoki koszt terapii w stosunku do uzyskiwanych efektów.</p>
AWMSG 2014	<p><u>Rekomendacja negatywna:</u> AWMSG nie rekomenduje finansowania octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o łagodnym nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. Rekomendacja negatywna została wydana ze względu na brak efektywności kosztowej leku Zytiga.</p>
NCPE 2014	<p><u>Rekomendacja negatywna:</u> NCPE nie rekomenduje finansowania octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o łagodnym nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. Ze względu na obecną cenę, leczenie octanem abirateronu (+ prednizolonem) nie jest kosztowo efektywne.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<b>NICE 2014</b>	<p><u>Rekomendacja negatywna:</u></p> <p>Zgodnie z wstępną rekomendacją NICE nie zaleca finansowania octanem abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u pacjentów, bez objawów lub z objawami o łagodnym nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. Oszacowany współczynnik ICER (46 700£ / QALY) znacznie przewyższał zakres przyjęty jako kosztowo-efektywny (od 20 000£ do 30 000£ na QALY).</p> <p>Aktualnie od 16 września 2014 ocena octanu abirateronu w danym wskazaniu jest zawieszona, w celu ustalenia nowego schematu instrumentu dzielenia ryzyka.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 32. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	diagnoza i leczenie inicjowane w specjalistycznych centrach	nie
Belgia	100%	pacjenci z opornym na kastrację, bezobjawowym lub łagodnie objawowym rakiem gruczołu krokowego, BPI 0 - 3, lek przepisywany wyłącznie przez specjalistów onkologów, urologów bądź radioonkologów	tak, objęty klauzulą poufności
Bułgaria	100%	produkt leczniczy refundowany na podstawie szpitalnych przetargów	nie
Chorwacja	–	–	–
Cypr	–	–	–
Czechy	–	–	–
Dania	100%	brak	nie
Estonia	–	–	–
Finlandia	–	–	–
Francja	100%	inicjacja leczenia wyłącznie przez onkologów	tak, objęty klauzulą poufności
Grecja	100%	brak	nie
Hiszpania	100%	brak	tak, objęty klauzulą poufności
Holandia	100%	produkt szpitalny	nie
Irlandia	–	–	–
Islandia	100%	produkt szpitalny	nie
Liechtenstein	100%	w przypadku dyskontynuacji leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w ciągu 10 dni od wdrożenia leczenia, producent zwraca pełny koszt opakowania leku	nie
Litwa	–	–	–
Luksemburg	100%	pacjenci z opornym na kastrację, bezobjawowym lub łagodnie objawowym rakiem gruczołu krokowego, BPI 0 - 3, lek przepisywany wyłącznie przez specjalistów onkologów, urologów bądź radioonkologów	tak, objęty klauzulą poufności
Łotwa	–	–	–
Malta	–	–	–
Niemcy	100%	dla pacjentów dorosłych 10% dopłaty od ceny publicznej (minimum 5 Euro - maksimum 10 Euro, z dopłaty wyłączeni są pacjenci z chorobami przewlekłymi, którzy wydają na dopłaty więcej niż 1% dochodu - ogólna zasada)	nie
Norwegia	100%	refundacja indywidualna	nie
Portugalia	–	–	–
Rumunia	–	–	–
Słowacja	100%	dla pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, stan sprawności ECOG 0-1, PSA < 114, bez przerzutów do tkanek miękkich, bez bólu nowotworowego, Hb ≥ 13 g/dl, PSADT ≥ 55 dni	tak, objęty klauzulą poufności
Słowenia	100%	przepisywany wyłącznie przez onkologów	nie
Szwajcaria	100%	w przypadku dyskontynuacji leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w ciągu 10 dni od wdrożenia leczenia, producent zwraca pełny koszt opakowania leku	nie
Szwecja	–	–	–
Węgry	–	–	–
Wielka Brytania	100%	refundacja indywidualna, w ramach Cancer Drugs Fund	brak
Włochy	100%	brak	tak, objęty klauzulą poufności

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Zytiga jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 6 krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

## **11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów**

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych oraz jednej organizacji reprezentującej pacjentów. Do zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano żadnej odpowiedzi.



## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.07.2015 r., znak PLR.4600.821.(4).2015/MKR (data wpływu do AOTMiT 31.07.2015 r.), Minister Zdrowia zlecił 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Zytiga (octan abirateronu), tabl. 250 mg, 120 tabl., kod EAN: 5909990896363,

w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii (ICD-10 C61)”.

### Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego to złośliwy nowotwór wywodzący się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. Ponad 95% RGK stanowią gruczolakoraki. Zwykle powstają w strefie obwodowej stercza, zwłaszcza w jej części wierzchołkowej, i najczęściej są wielogniskowe. Złośliwość RGK określa się według skali Gleasona (Gl.s., Gleason score), która jest sumą 2 stopni złośliwości dominujących w badanym materiale tkankowym z biopsji, oznaczonych w zakresie 1–5, przy czym Gl.s. poniżej 6 odpowiada złośliwości małej, 6–7 umiarkowanej, a powyżej 7 złośliwości dużej.

Rak gruczołu krokowego (RGK) ustępuje pod względem częstości występowania u mężczyzn w Polsce jedynie rakowi płuca. Roczne tempo wzrostu zapadalności w Polsce wynosi ponad 2,5% (wzrost umieralności jest jednak mniejszy). W tabeli poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne z ostatnich lat, dotyczące RGK w Polsce. Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego lub we wczesnych stadiach rozwoju na ogół nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości takie jak w łagodnym rozroście gruczołu. Niekiedy pierwszym objawem raka uogólnionego są bóle kostne wywołane przez przerzuty.

Rozpoznanie RGK opiera się na badaniu histologicznym tkanki stercza uzyskanej na drodze biopsji. U części chorych RGK można wykryć na podstawie badania palcem przez odbytnicę (DRE, digital rectal examination). Dodatkowo, ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS, transrectal ultrasonography) pozwala uwidocznić granice i strukturę wewnętrzną gruczołu krokowego. Wybór strategii leczenia raka gruczołu krokowego jest uzależniony od stopnia zaawansowania nowotworu, przynależności do grupy ryzyka, a także oczekiwanej długości życia.

### Alternatywne technologie medyczne

Do refundowanych (zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków technologii opcjonalnych wymienionych przez wnioskodawcę należą: flutamid (lista A leków refundowanych, zakres wskazań objętych refundacją: nowotwory złośliwe) oraz bikalutamid (lista C leków refundowanych, we wskazaniu: nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) – są to leki wskazane w wytycznych klinicznych (NCCN 2015, AUA 2014) jako terapia lekami depriwacji 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.

W niniejszej analizie jako komparator został wybrany prednizonu/BSC. Słuszność tego wyboru wnioskodawca uzasadnił wskazaniem tej opcji w wytycznych klinicznych oraz jej stosowaniem w ramach praktyki klinicznej w Polsce.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do badania COU-AA-302 włączono mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, którzy wcześniej nie stosowali chemioterapii i u których zastosowanie chemioterapii nie było jeszcze wskazane klinicznie. Pacjenci włączani byli do grupy otrzymującej octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem (lub prednizolonem) lub prednizon (placebo + prednizon/prednizolon).

W podgrupie pacjentów bezobjawowych czas do radiologicznej progresji choroby był dłuższy w grupie ABI ( ) w porównaniu do grupy PLC ( ), co przekłada się na redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia ( ). W tej samej grupie pacjentów przeżycie całkowite było dłuższe w grupie ABI ( ) w porównaniu do grupy PLC ( ), co przekłada się na redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia ( ).

Dla pozostałych punktów badania (zastosowanie opioidów, rozpoczęcie chemioterapii, obniżenie PS o  $\geq 1$  pkt wg ECOG, progresja PSA) czas do wystąpienia zdarzenia uległ wydłużeniu w grupie ABI w porównaniu do grupy PLC. Dla progresji bólu w skali BPI-SF nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

W podgrupie pacjentów bezobjawowych odnotowano różnice w zakresie czasu do pogorszenia wyniku w podskali PCS ( ), jednakże dla wyniku całkowitego FACT-P oraz pozostałych podskal nie osiągnięto istotności statystycznej.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Według danych dostarczonych przez wnioskodawcę istotne statystycznie różnice między grupami otrzymującymi octan abirateronu (+prednizon) oraz placebo (+prednizon) odnotowano w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu – zdarzenia te występowały istotnie częściej w grupie PLC niż grupie ABI, wskaźnik . W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych ogółem nie zaobserwowano IS różnic między badanymi grupami.

Do najczęściej występujących ZN (u  $>10\%$  pacjentów) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Zytiga zaliczyć można nadciśnienie ( ), obrzęk ( ), biegunkę ( ), hipokaliemię ( ) oraz złamania ( ). Wśród szczegółowych zdarzeń niepożądanych, bez względu na stopień, istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami otrzymującymi octan abirateronu (+prednizon) oraz placebo (+prednizon), zaobserwowano w odniesieniu do częstości występowania nadciśnienia – na niekorzyść wnioskowanej technologii [ ]. Wobec pozostałych zdarzeń niepożądanych, bez względu na stopień ciężkości, jak i tych w stopniu 3. lub 4. nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla leku Zytiga, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: obrzęk obwodowy, hipokaliemia, nadciśnienie i infekcje dróg moczowych. Inne ważne działania niepożądane to: choroby serca, hepatotoksyczność, złamania i alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych.

Dodatkowo w odnalezionym przez analityków Agencji dokumencie na stronie internetowej FDA z 2015 r. wskazano, iż do najczęstszych ( $\geq 10\%$ ) działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Zytiga należą: zmęczenie, obrzęk stawów lub dyskomfort, obrzęk, uderzenia gorąca, biegunka, wymioty, kaszel, nadciśnienie, duszność, zakażenia dróg moczowych i stłuczenia/kontuzje. Jako najczęstsze nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych ( $> 20\%$ ) wymieniono: niedokrwistość, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, hipertriglicerydemia, limfopenia, hipercholesterolemia, hiperglikemia, zwiększenie AST, hipofosfatemia, podwyższone ALT i hipokaliemia.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w miejsce prednizonu jest droższe i skuteczniejsze. Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności wyniósł (zysk 0,58 LY), natomiast inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności . Przy progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, wnioskowana technologia nie jest efektywna kosztowo w porównaniu do wybranego komparatora.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu , o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 3 672,56 zł. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej wyników badania z randomizacją potwierdzającego wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną refundowaną ze środków publicznych w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż liczebność wnioskowanej populacji wyniesie ok. 900 do 1 000 osób. W związku z brakiem refundacji octanu abirateronu we wnioskowanym wskazaniu przyjęto, iż żaden pacjent nie będzie stosował tej technologii w scenariuszu aktualnym.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Zytiga we wnioskowanym wskazaniu, w wariantcie nieuwzględniającym RSS, roczne wydatki NFZ wzrosną o . W wariantcie z uwzględnieniem RSS, roczne wydatki NFZ .

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Uwaga do zapisów w kryteriach kwalifikacji. 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. Brak jasno określonych wytycznych dotyczących zasadności włączenia lub nie do schematu leczenia chemioterapii, może skutkować włączaniem pacjentów do programu jedynie wg subiektywnej oceny klinicysty. Zgodnie z opisem badania COU-AA-302 kryteria kwalifikacji obejmowały progresję PSA zgodnie z kryteriami PCWG2, tj. seria rosnących wartości PSA, bez wskazywania wielkości wzrostu w stosunku do wartości wyjściowych. Kryteria wskazane w programie odpowiadają natomiast definicji oporności na kastrację zgodnie z wytycznymi EAU 2015.

Uwaga do zapisów w kryteriach wyłączenia z programu. Zgodnie z opisem badania COU-AA-302 leczenie kontynuowane było do wystąpienia progresji radiologicznej i/lub progresji klinicznej. Oznacza to, iż wystąpienie jednego rodzaju progresji (klinicznej lub radiologicznej) było wystarczające do wskazania zmiany terapii. Zmiana PSA nie była brana pod uwagę przy podejmowaniu decyzji odnośnie kontynuacji/przerwania leczenia.

Uwaga dotycząca monitorowania. Zgodnie z opisem badania COU-AA-302 scyntygrafia wykonywana była najpierw co 8 tygodni (przez pierwsze 24 tygodnie), a następnie co 12 tygodni. Zasadna wydaje się więc zmiana fragmentu „po 6 miesiącach” na „co 6 miesięcy”, co pozwoli na okresową ocenę zmian w kościach.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.09.2015 przy zastosowaniu słowa kluczowego octan abirateronu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji: 2 pozytywne (HAS w 2013 i pCODR w 2013) oraz 4 negatywne (SMC 2015, AWMSG 2014, NCPE 2014, NICE 2014). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na korzyści kliniczne, natomiast w rekomendacjach negatywnych na brak efektywności kosztowej.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

	Ryan CJ., et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med. 2013 Jan 10;368(2):138-48.
COU-AA-302	Ryan CJ., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):152-60.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

EAU 2015	Mottet N. et al., Guidelines on Prostate Cancer 2015, European Association of Urology, <a href="http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf">http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf</a> (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 <a href="http://cmim.org/pdf2014/articulos_201411PROSTATCANCERGUIDE2014.pdf">http://cmim.org/pdf2014/articulos_201411PROSTATCANCERGUIDE2014.pdf</a> (dostęp na dzień 13.07.2015)
AUA 2015	American Urological Association, Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline: 2014, 1-23 <a href="https://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Castration-Resistant-Prostate-Cancer.pdf">https://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Castration-Resistant-Prostate-Cancer.pdf</a> (dostęp na dzień 13.07.2015)
PTOK 2013	Krzakowski M. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Gdańsk 2013
HAS 2013	Haute Autorite de Sante, Transparency Committee, Opinion, Zytiga 250 mg, 12 czerwiec 2013, <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/zytiga_ct12826.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/zytiga_ct12826.pdf</a> (dostęp na dzień 08.10.2015)
pCODR 2013	The pan-Canadian Oncology Drug Review, Expert Review Committee (pERC), Final Recommendation Abiraterone Acetate (Zytiga), 22 października 2013 <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-zytiga-mcrpc-in-rec.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-zytiga-mcrpc-in-rec.pdf</a> (dostęp na dzień 08.10.2015)
SMC 2015	The Scottish Medicines Consortium, abiraterone acetate, 250mg tablets (Zytiga®), nr 873/13, 9 stycznia 2015 <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/abiraterone__Zytiga__FINAL_JAN_2015amended_05.02.15_f_or_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/abiraterone__Zytiga__FINAL_JAN_2015amended_05.02.15_f_or_website.pdf</a> (dostęp na dzień 08.10.2015)
AWMSG 2014	All Wales Medicines Strategy Group, Final Appraisal Recommendation, nr 1614, czerwiec 2014, Abiraterone acetate (Zytiga®) 250 mg tablets <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1794">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1794</a> (dostęp na dzień 08.10.2015)
NCPE 2014	National Centre for Pharmacoeconomics, marzec 2014 <a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/02/Abiraterone-Zytiga-pre-chemotherapy-Summary3.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/02/Abiraterone-Zytiga-pre-chemotherapy-Summary3.pdf</a> (dostęp na dzień 08.10.2015)
NICE 2014	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG434/documents/prostate-cancer-metastatic-hormone-relapsed-not-treated-with-chemotherapy-abiraterone-acetate-with-prednisolone-fad-document2">https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG434/documents/prostate-cancer-metastatic-hormone-relapsed-not-treated-with-chemotherapy-abiraterone-acetate-with-prednisolone-fad-document2</a> (dostęp na dzień 08.10.2015)

### Pozostałe publikacje

ChPL Zytiga	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga (04.03.2015)
Krzemieniecki 2012	Krzemieniecki K. Rak gruczołu krokowego. Gajewski P. (red) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2012, str. 2161-2164
MZ 26082015	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42)
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)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4351-27/2015.

## 14. Załączniki

- Zał. 1. Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami - Analiza problemu decyzyjnego, [REDACTED], Warszawa, wrzesień 2015;
- Zał. 2. Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami - Analiza kliniczna, [REDACTED], Warszawa, wrzesień 2015;
- Zał. 3. Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami - Analiza ekonomiczna, [REDACTED], Warszawa, wrzesień 2015;
- Zał. 4. Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami - Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, [REDACTED], Warszawa, wrzesień 2015;
- Zał. 5. Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami - Analiza racjonalizacyjna, [REDACTED], Warszawa, wrzesień 2015;
- Zał. 6. Projekt uzgodnionego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii (ICD-10 C61)”