



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Xtandi (enzalutamid)  
w ramach programu lekowego „Leczenie  
opornego na kastrację raka gruczołu  
krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.1.2017

Data ukończenia: 10 marca 2017 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ABI</b>	octan abirateronu
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHA</b>	Alberta Health Services
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>APCC</b>	Advanced Prostate Cancer Consensus Conference
<b>AR</b>	receptor androgenowy
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>AUA</b>	American Urological Association
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BFI</b>	krótki kwestionariusz do oceny bólu (Brief Pain Inventory)
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające (best supportive care)
<b>CCO</b>	Cancer Care Ontario
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CUA CUOG</b>	Canadian Urological Association, Canadian Urologic Oncology Group
<b>CYP17</b>	cytochrom P450 17A1
<b>DES</b>	dietylstibestrol
<b>DNA</b>	kwas deoksyrybonukleinowy
<b>DOC</b>	doxetaksel
<b>EAU ESTRO SIOG</b>	European Association of Urology, European Society for Radiotherapy & Oncology, International Society of Geriatric Oncology
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EECP</b>	European Expert Consensus Panel
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ENZ</b>	enzalutamid
<b>EQ-5D</b>	kwestionariusz opracowany przez wielośrodkowy i wielodyscyplinarny zespół ekspertów europejskich, służący do oceny jakości życia w 5 obszarach (ang. Euro-Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions)
<b>ERG</b>	Evidence Review Group
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>EU</b>	Unia Europejska
<b>FACT-P</b>	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)

<b>GABA</b>	kwas gamma-aminomasłowy
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>G-CSF</b>	czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów
<b>GE</b>	Grupa ekspertów
<b>H<sub>2</sub></b>	wodór
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. incremental cost-utility ratio)
<b>INR</b>	znormalizowany czas protrombinowy (International Normalized Ratio)
<b>IQR</b>	rozstęp ćwiartkowy (interquartile range)
<b>ISGO</b>	International Society of Geriatric Oncology
<b>KAB</b>	kabazytaksel
<b>KCE</b>	Belgian Health Care Knowledge Centre
<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>LHRH</b>	hormon uwalniający hormon luteinizujący (luteinizing hormone-releasing hormone)
<b>mPFS</b>	zmodyfikowany czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. modified progression free survival)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NGC</b>	National Guideline Clearinghouse
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NYHA</b>	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (New York Heart Association)
<b>NZGG</b>	New Zealand Guidelines Group
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite
<b>OS</b>	czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival)
<b>p.o.</b>	doustnie
<b>PAS</b>	Patient Access Scheme
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PBRER</b>	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>pERC</b>	pCODR Expert Review Committee
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PKB</b>	Produkt Krajowy Brutto
<b>PLC</b>	placebo

<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PRAC</b>	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
<b>PRES</b>	zespół tylnej odwracalnej encefalopatii
<b>PSA</b>	swoisty antygen sterczowy
<b>PSAWG</b>	Prostate Specific Antigen Working Group
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>QoL</b>	jakość życia (ang. quality of life)
<b>QTcF</b>	Odstęp QT
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (risk difference)
<b>RECIST</b>	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
<b>RGK</b>	rak gruczołu krokowego
<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>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>rPFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby ocenianej radiograficznie
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>RTG</b>	radiografia
<b>SEOM</b>	Sociedad Española de Oncología Médica
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SOGG</b>	Spanish Oncology GenitourinaryGroup
<b>SOS SUA</b>	Saudi oncology society and Saudi urology association
<b>STA</b>	Single Technology Assessment
<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>TTD</b>	ang. time to treatment discontinuation – czas do zakończenia leczenia
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URONCOR SEOR</b>	Urological Tumour WorkingGroup of Spanish Society of Radiation Oncology
<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 2016 r., poz. 1536 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 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	20
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>22</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	39
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	39

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	40
4.3.	Komentarz Agencji .....	41
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>42</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	43
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	46
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	47
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	52
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	53
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	53
5.4.	Komentarz Agencji .....	53
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>55</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	55
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	55
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	55
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	56
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	57
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	58
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	59
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	59
6.4.	Komentarz Agencji .....	59
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>60</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>61</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>63</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>65</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>66</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	66
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	67
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>68</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>71</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>74</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 04.01.2017  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.433.2016.7.MB IK: 654900

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:  
Xtandi (enzalutamid), kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kapsułek, kod EAN: 5909991080938
  - Wnioskowane wskazanie:  
Leczenie dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna wraz z analizą problemu decyzyjnego
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny

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

---

Wnioskodawca

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

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.01.2017 r., znak PLA.4600.433.2016.7.MB IK: 654900 (data wpływu 05.01.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Xtandi (enzalutamid), kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kapsułek, kod EAN: 5909991080938.

Jednocześnie poprosił o odniesienie się do zaproponowanej przez wnioskodawcę uwagi w sprawie zasadności zmiany w zapisie treści programu lekowego, zgodnie z pismem z dnia 25.10.2016 r. W niniejszym piśmie wnioskodawca zaproponował doprecyzowanie pkt 2.5 „Kryteria uniemożliwiające włączenie chorego do programu” poprzez dodanie do ww. postanowienia w brzmieniu „wcześniejsze leczenie abirateronem” dodatkowego zapisu „ po progresji choroby podczas lub po zakończeniu leczenia z udziałem docetakselu”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca i Minister Zdrowia zostali poinformowani przez Agencję pismem z dnia 27.01.2017 r. OT.4351.1.2017.JM.KP.2. Wnioskodawca przekazał Agencji uzupełnienia pismem z dnia 13.02.2017 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Analizy Agencji zweryfikowali następujące analizy:

- 1) Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem, [REDACTED], Warszawa, 6 lutego 2017 r.
- 2) Analiza ekonomiczna Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem, [REDACTED] Warszawa, 6 lutego 2017 r.
- 3) Analiza wpływu na system ochrony zdrowia Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem, [REDACTED] Warszawa, 30 czerwca 2016 r.
- 4) Analiza racjonalizacyjna Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem, [REDACTED] Warszawa, 29 czerwca 2016 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały jednego z wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych:

- Biorąc pod uwagę wystąpienie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, brak jest w analizie ekonomicznej oszacowania ilorazu kosztu stosowania i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej technologii oraz refundowanego komparatora, a także brak jest oszacowania progowej ceny zbytu netto wnioskowanej technologii wynikającego ze zrównania ww. współczynników (§ 5. ust. 6 pkt 1, 2 i 3 Rozporządzenia). Wnioskodawca wskazał, że „w analizie klinicznej wykazano przewagę enzalutamidu względem abirateronu w oparciu o wyniki badań randomizowanych (AFFIRM, Scher 2012) okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 2 ustawy o refundacji nie zachodzą”. W opinii analityków Agencji okoliczności określone w przedmiotowych zapisach ustawy zachodzą, ponieważ analiza kliniczna nie zawierała randomizowanych badań klinicznych (head-to-head), w których wykazano przewagę enzalutamidu nad octanem abirateronu (przeprowadzone porównanie pośrednie jest niewystarczające). Tym samym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, zgodnie z art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji.

### 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 [ChPL Xtandi, WHO]

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Xtandi, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kapsulek, kod EAN: 5909991080938
<b>Kod ATC</b>	L02BB04 (antyandrogeny)
<b>Substancja czynna</b>	enzalutamid
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami LHRH. W przypadku pominięcia przyjęcia produktu Xtandi o zwykłej porze, przepisana dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe. W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia $\geq 3$ . lub trudne do tolerowania działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia $\leq 2$ . Następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy (pomimo małego lub nawet niewykrywalnego stężenia androgenów w osoczu, przekazywanie sygnałów przez receptory androgenowe powoduje dalszy postęp choroby). Blokuje on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Enzalutamid kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami. Leczenie enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. W badaniach nieklinicznych enzalutamid nie wykazywał aktywności agonisty receptorów androgenowych.

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Xtandi]

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	21 czerwiec 2013 r. (nr EU/1/13/846/001), Komisja Europejska
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Xtandi jest wskazany w: • leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, • leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie posiada.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy Xtandi znajduje się pod dodatkowym nadzorem (jest intensywniej monitorowany niż inne leki). Podmiot odpowiedzialny jest zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania leku.

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii [SR 345 2014 Xtandi, RP 246 2014 Xtandi]

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p style="text-align: center;"><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 345/2014 z dnia 24 listopada 2014 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Xtandi, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby, <b>w ramach odrębnego programu lekowego.</b></p> <p>Jednocześnie Rada <u>sugeruje włączenie ww. leku, do obecnie istniejącego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C 61)”, który powinien być ujednolicony, w ramach wspólnej grupy limitowej z octanem abirateronu i wydawanie leku bezpłatnie, ale pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia, przynajmniej do kosztów terapii octanem abirateronu. Zaproponowany instrument podziału ryzyka (RSS) Rada uważa za niewystarczający.</u></p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Badanie wysokiej jakości (AFFIRM) wykazało, że enzalutamid (ENZ) jest lekiem skutecznym, w stosunku do placebo, w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego (RGK). Brak badań porównujących bezpośrednio ENZ z octanem abirateronu (ABI), który obecnie jest w Polsce refundowany. Wyniki porównania pośredniego ENZ vs ABI nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. czasu przeżycia całkowitego. Działania niepożądane ENZ i ABI są również porównywalne. Terapia ENZ jest droższa od ABI, nawet przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS.</p> <p>Większość międzynarodowych organizacji i towarzystw naukowych rekomenduje stosowanie ENZ w drugiej linii leczenia RGK, obok ABI, ale NCPE w 2014 r uznało lek za nieefektywny kosztowo. Rekomendacja NICE jest pozytywna, ale z uwzględnieniem ustalonego RSS.</p> <p>Za refundacją ENZ opowiedzieli się wszyscy eksperci, powołani przez AOTM. Lek refundowany jest w 8 krajach EU/EFTA (na 31 wskazanych). Nie jest on jednak refundowany w żadnym kraju o PKB zbliżonym do Polski.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 246/2014 z dnia 24 listopada 2014 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje objęcia refundacją</b> produktu leczniczego Xtandi, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, <b>w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C 61)”, w ramach nowej grupy limitowej.</b></p> <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Xtandi, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, <b>w ramach zmodyfikowanego, istniejącego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, w ramach istniejącej grupy limitowej zawierającej octan abirateronu i wydawania go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia do tych ponoszonych przy leczeniu octanem abirateronu.</b> Zaproponowany RSS jest niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, iż odnalezione dowody naukowe wskazują na skuteczność kliniczną rozpatrywanej technologii. Wysokiej jakości badanie AFFIRM wykazało, że ENZ jest lekiem skutecznym, w stosunku do placebo, w leczeniu zaawansowanego RGK.</p> <p>Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność ENZ względem refundowanego komparatora – ABI. Wyniki porównania pośredniego ENZ vs ABI nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. czasu przeżycia całkowitego, istotnie statystyczną przewagę ENZ wykazano w przypadku punktów drugorzędowych. Zdarzenia niepożądane obserwowane w grupach pacjentów przyjmujących ENZ i ABI także uznano za porównywalne. Odnaleziono wytyczne organizacji międzynarodowych i towarzystw naukowych zalecają stosowanie ENZ w drugiej linii leczenia RGK na równi z ABI. Odnaleziono także dokumenty wskazujące na nieefektywność kosztową rozpatrywanej technologii (irlancka rekomendacja NCPE z 2014 r.; publikacje analiz ekonomicznych: amerykańska Wilson 2013 i brytyjska STA 2013). Rekomendacja NICE z 2014 zaleca stosowanie ENZ, pod warunkiem uwzględnienia zaproponowanego RSS.</p> <p>Przy uwzględnieniu kosztu refundacji leku Zytiga na podstawie danych NFZ, terapia ENZ jest droższa od stosowania ABI, nawet przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS (uznano go za niewystarczający).</p> <p>W ocenie Prezesa wskazane jest funkcjonowanie jednego programu lekowego, uwzględniającego możliwość stosowania zarówno ENZ, jak i ABI. Wobec powyższego konieczna jest modyfikacja istniejącego programu lekowego pod tym względem.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
------------------------------	--

<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• [Redacted]</li> <li>• [Redacted]</li> </ul>

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetaksemem w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>2) rozpoznanie histologicznego raka gruczołu krokowego,</li> <li>3) stadium oporności na kastrację (stężenie testosteronu w surowicy wynoszące poniżej 50 ng/dl, tj. wynoszące mniej niż 1,7 nmol/l),</li> <li>4) stan sprawności 0-1 według ECOG,</li> <li>5) progresja choroby podczas lub po zakończeniu leczenia z udziałem docetakselu, definiowana jako spełnienie co najmniej jednego spośród trzech poniższych kryteriów, w określonych w lit. a-c: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wzrastające wartości PSA w trzech kolejnych badaniach wykonywanych w odstępach nie krótszych niż tydzień. Minimalny wzrost stężenia PSA wynosi przynajmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej <math>&gt;2</math>ng/ml,</li> <li>b) wystąpienie objawów progresji zmian w tkankach miękkich ocenianych wg kryteriów RECIST,</li> <li>c) wystąpienie objawów progresji zmian w kościach definiowanych jako co najmniej dwie nowe zmiany w badaniach obrazowych kości wg <i>Prostate Cancer Working Group 2</i> (pojawienie się co najmniej 2 nowych ognisk wzmożonego wychwytu w scyntygrafii kości).</li> </ol> </li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
<b>Kryteria uniemożliwiające włączenie chorego do programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) nadwrażliwość na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>2) ciężka niewydolność nerek, ciężka niewydolność wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh),</li> <li>3) choroby układu sercowo-naczyniowego: zawał mięśnia sercowego przeżyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub niestabilna dusznica bolesna (w ostatnich 3 miesiącach) lub niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA lub istotne i niekontrolowane zaburzenia rytmu lub przewodnictwa serca (w tym QTcF <math>&gt;470</math> ms) lub nieleczone albo niepoddające się leczeniu znaczne nadciśnienie tętnicze,</li> <li>4) dziedziczna nietolerancja fruktozy,</li> <li>5) wcześniejsze leczenie abirateronem,</li> <li>6) należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu enzalutamid pacjentom z napadami padaczkowymi w wywiadzie lub innymi opisanymi w wywiadzie czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia.</li> </ol>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresja choroby w trakcie stosowania enzalutamidu zdefiniowana jako spełnienie co najmniej jednego spośród trzech poniższych kryteriów, podanych w punktach a-c: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wzrastające wartości PSA w trzech kolejnych badaniach wykonywanych w odstępach nie krótszych niż tydzień. Minimalny wzrost stężenia PSA wynosi przynajmniej 50% w stosunku do nadiru i wynosi w wartościach bezwzględnych przynajmniej 5 ng/ml,</li> <li>b) wystąpienie objawów progresji zmian w tkankach miękkich ocenianych wg kryteriów RECIST,</li> <li>c) wystąpienie objawów progresji zmian w kościach definiowanych jako co najmniej dwie nowe zmiany w badaniach obrazowych kości wg <i>Prostate Cancer Working Group 2</i> (pojawienie się co najmniej 2 nowych ognisk wzmożonego wychwytu w scyntygrafii kości; w przypadku ich stwierdzenia w pierwszym badaniu w trakcie leczenia dodatkowo konieczne jest stwierdzenie co najmniej 2 kolejnych nowych ognisk w kolejnej scyntygrafii wykonanej po co najmniej 6 tygodniach),</li> </ol> </li> <li>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego,</li> <li>4) rezygnacja świadczeniobiorcy.</li> </ol>

<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o zakończeniu leczenia świadczeniobiorcy w programie, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą niezależnie od posiłku.</p> <p>W przypadku pominięcia przyjęcia leku o zwykłej porze, przepisana dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową.</p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia <math>\geq 3</math> lub inne działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia <math>\leq 2</math>. Maksymalna przerwa w podawaniu leku nie może być dłuższa niż 8 tygodni. Następnie należy wznowić stosowanie leku w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).</p> <p>U chorych nie poddanych obustronnej orchiektomii należy kontynuować terapię farmakologiczną, której celem jest uzyskanie kastracji.</p>
<b>Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu</b>	<p><u>Badania przy kwalifikacji</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne potwierdzenie rozpoznania raka gruczołu krokowego,</li> <li>2) oznaczenie aktywności AIAT, AspAT i stężenie bilirubiny w surowicy, albuminy, INR, oznaczenie stężenia wapnia w surowicy,</li> <li>3) oznaczenie stężenia kreatyniny,</li> <li>4) oznaczenie stężenia testosteronu,</li> <li>5) oznaczenie stężenia PSA,</li> <li>6) scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonywana w ciągu ostatnich 6 miesięcy),</li> <li>7) badania obrazowe: klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy.</li> </ol> <p><u>Monitorowanie leczenia</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ocena stanu klinicznego,</li> <li>2) badanie poziomu testosteronu co 3 miesiące,</li> <li>3) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące w przypadku zwiększenia stężenia, kolejne oznaczenia PSA w celu wykluczenia progresji biochemicznej wykonywać co 28-30 dni,</li> <li>4) scyntygrafia nie rzadziej niż co 6 miesięcy lub w przypadku wskazań klinicznych (w przypadku podejrzenia progresji w postaci nowych ognisk stwierdzanych w pierwszym badaniu w trakcie leczenia konieczne jest wykonanie badania kontrolnego po kolejnych <math>\geq 6</math> tygodniach),</li> <li>5) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej i wyjściowej lokalizacji przerzutów, badania oceniające odpowiedź wg RECIST (z wyjątkiem scyntygrafii kości) powinny być wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące.</li> </ol>

Zestawienie proponowanego i aktualnie istniejącego programu lekowego leczenia opornego na kastrację RGK przedstawiono w zał. 5 do niniejszej AWA.

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy dołączone do wniosku refundacyjnego przygotowano dla wnioskowanego wskazania, które określono szerzej niż wskazanie wynikające z kryteriów selekcji do programu lekowego. W programie lekowym podano szczegółowo kryteria selekcji, tym samym zawężono wnioskowaną populację, np. do stanu sprawności 0-1 wg skali ECOG.

Produkt leczniczy Xtandi ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwala na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek, jak i wszystkie świadczenia realizowane w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Xtandi twierdząc, że nie spełnia on kryteriów włączenia do wspólnej grupy limitowej. Natomiast zgodnie z rekomendacją Prezesa Agencji z 2014 r. (patrz tab. 3 niniejszej AWA) lek ten powinien zostać wpisany do wspólnej grupy limitowej razem z octanem abirateronu. W rekomendacji zaproponowano także, by produkt leczniczy Xtandi znalazł się, obok produktu Zytiga, we wspólnym, ujednoliconym programie lekowym dla leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Warto zauważyć, że zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, żeby móc zakwalifikować enzalutamid do tej samej grupy limitowej co octan abirateronu, leki te powinny mieć podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania. Natomiast eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali, że oba te leki mają podobny efekt terapeutyczny, ale odmienny mechanizm działania. Z drugiej strony art. 15 ust. 3 informuje, że dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny lub też wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny

uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków, przy porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego/dodatkowego efekty zdrowotnego.

Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Rak gruczołu krokowego (RGK) oporny na kastrację to typ raka prostaty, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Leczenie hormonalne działa na dwa sposoby: hamuje produkcję lub blokuje działanie androgenów, a stan taki nazywa się kastracją. Skuteczna hormonoterapia hamuje rozwój nowotworu, jednak z czasem jej efekt słabnie, a nowotwór rozwija na nią oporność. Stan oporności na ogół pojawia się w ciągu 2-3 lat od rozpoczęcia terapii hormonalnej [Sosnowski 2015].

RGK oporny na kastrację występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi  $< 50$  ng/ml (lub  $1,7$  nmol/l) z: albo biochemiczną progresją (trzy, kolejne wzrosty swoistego antygenu sterczowego (PSA) w tygodniowych odstępach od siebie, których rezultatem jest 50% wzrost ponad *nadir* w dwóch z nich i PSA  $>2$  ng/ml) albo radiologiczną progresją (pojawienie się nowych zmian: albo 2 lub więcej nowych zmian kostnych w zdjęciu obrazowym kości albo zmian tkanek miękkich wg RECIST). Wystąpienie samej objawowej progresji powinno być zakwestionowane i wymaga dalszych badań [EUA ESTRO SIOG 2015].

### Epidemiologia

W Polsce RGK ustępuje pod względem częstości występowania u mężczyzn 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, dotyczącej RGK w Polsce.

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

Wskaźnik epidemiologiczny	2010 r.	2011 r.	2012 r.	2013 r.	2014 r.
Zachorowania	9 273	10 318	10 948	12 162	12 343
Zgony	3 940	4 085	4 199	4 281	4 440

Na świecie mediana wieku diagnozy RGK wynosi 66 lat, a 69% zgonów występuje u mężczyzn w wieku  $\geq 75$  lat. Zapadalność i śmiertelność rośnie gwałtownie wraz z wiekiem, a rozpowszechnienie zwiększa się szybko wraz ze starzeniem się populacji [ISGO 2017].

### Obraz kliniczny

Około 5-10% RGK wykrywanych jest w stadium zaawansowanym. Nowotwór ten początkowo powoduje głównie przerzuty do kości, dlatego pierwszym objawem są zwykle dolegliwości ze strony układu kostnego: ból, ucisk innych wrażliwych struktur, rzadziej złamania wywołane przez przerzuty. W odróżnieniu od większości nowotworów w RGK typowe są przerzuty osteosklerotyczne (osteoblastyczne – zwiększające gęstość tkanki kostnej w obrębie przerzutu) [KRN].

### Diagnostyka

Rozpoznanie opornego na kastrację RGK rozpoczyna się od wstępnej oceny, która powinna obejmować historię choroby i badanie kliniczne, tak samo jak badanie krwi (PSA, pełna morfologia krwi, funkcjonowanie nerek i wątroby, fosfataza alkaliczna), skan kości i tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy. Sam PSA nie jest wystarczająco wiarygodny do monitorowania aktywności choroby zaawansowanego, opornego na kastrację RGK, bo przerzuty do trzewi mogą rozwinąć się u mężczyzn bez jego wzrostu. Zaleca się stosowanie scyntygrafii kości razem ze skanem tomografii komputerowej, pomiaru PSA i korzyści klinicznej.

Leczenie nie powinno być przerywane z powodu samej progresji PSA, tylko w sytuacji wystąpienia dwóch z trzech kryteriów (progresja PSA, radiograficzna i kliniczne pogorszenie) [EUA ESTRO SIOG 2015].

### Przebieg naturalny i rokowanie

W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór jest niemy klinicznie i ograniczony do narządu. W fazie choroby inwazyjnej nacieka sąsiadujące tkanki i narządy, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonercowych. 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 [Krzemieniecki 2012]. Mediana przeżycia pacjentów z nowo zdiagnozowanymi przerzutami wynosi co najmniej 42 miesiące, ale wśród populacji M1 (z przerzutami odległymi) jest bardzo niejednorodna. Zaproponowano kilka czynników prognostycznych na przeżycie, w tym liczba i umiejscowienie przerzutów do kości, przerzuty do trzewi, punkty wg skali Gleason (określająca złośliwość mikroskopową RGK), stan sprawności i początkowy PSA, fosfataza alkaliczna, ale żaden z nich nie był walidowany w bezpośrednim porównaniu.

U ok 1/3 mężczyzn z wzrastającym PSA rozwiną się przerzuty do kości w ciągu 2 lat. Wszyscy pacjenci z opornym na kastrację RGK z przerzutami, którzy otrzymali chemioterapię opartą na docetakselu, doświadczą w końcu progresji [EUA ESTRO SIOG 2015].

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 7. Liczba osób w Polsce z wnioskowanym wskazaniem, spełniających wszystkie kryteria selekcji do programu lekowego wg opinii ekspertów klinicznych i przedstawicieli organizacji pacjentów

Ekspert	Dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii	[nie podano – przypis analityka Agencji]	[nie podano – przypis analityka Agencji]	[nie podano – przypis analityka Agencji]
Liczba osób w Polsce	„ok 600/rok”	„40-60% chorych aktualnie leczonych octanem abirateronu”	„700-800”	„ok 700 osób”
Liczba nowych przypadków w ciągu roku	„Brak wiarygodnych danych”		[nie podano – przypis analityka Agencji]	„około 500-600 osób”
Liczba lub odsetek osób, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana w przypadku objęcia jej refundacją	„ok 50%”		„500-600”	„ok. 350 osób”

Tabela 8. Dane liczbowe NFZ dotyczące osób z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego)

Liczba pacjentów	2013	2014	2015	2016
z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C61, u których stosowano przynajmniej 1 świadczenie	90 827	96 566	105 065	107 688
stosujących octan abirateronu w ramach programu lekowego	-	513	844	919

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dla leczenia opornego na kastrację RGK z przerzutami przeszukano następujące źródła informacji naukowej:

- bazy danych: PubMed, Embase, Trip, National Guideline Clearinghouse (NGC),
- strony internetowe agencji HTA i organizacji opracowujących wytyczne kliniczne:
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=cg>
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html>
  - Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE) <http://kce.fgov.be/>
  - New Zealand Guidelines Group (NZGG) <http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>
- strony internetowe organizacji onkologicznych:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
  - European Society for Medical Oncology (ESMO) <http://www.esmo.org/Guidelines>

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) <http://www.asco.org/>

Ponadto przeszukano stronę Prescrire International <http://english.prescrire.org/en/Summary.aspx>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 31 stycznia 2017 r., z wyjątkiem baz PubMed i Embase, które przeszukano 18-20 stycznia 2017 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych, z ostatnich pięciu lat, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>PTOK 2013</b> (Polska)	Po uniezależnieniu się nowotworu od androgenów (oporny na kastrację RGK) występuje hormonooporność — wówczas stosuje się paliatywną chemioterapię (mitoksantron, docetaksel, kabazytaksel), leki hormonalne nowej generacji (np. abirateron, enzalutamid) i/lub radioterapię przerzutów. Przyjętą zasadą jest kontynuowanie — w trakcie chemioterapii lub hormonoterapii z zastosowaniem nowych leków — wcześniej rozpoczętej ablacyjnej hormonoterapii analogiem LHRH.  W przypadku powikłań zaawansowanego RGK (np. złamania patologiczne, wodonercze, niedokrwistość, ból) podejmuje się staranne leczenie objawowe.
<b>ISGO 2017</b> (Świat)	U pacjentów w podeszłym wieku z zaawansowanym RGK, którzy otrzymywali wcześniej docetaksel, opcjami terapeutycznymi są: kabazytaksel, abirateron lub enzalutamid. Optymalna sekwencja terapii jest badana. Po niepowodzeniu nowego leku hormonalnego, leki z innym mechanizmem działania, w tym taksany lub rad-223 powinny być preferowanymi opcjami, z powodu krzyżowej oporności między lekami celowanymi na szlak receptora androgenowego (AR).  Pacjenci (bez przerzutów do trzewi lub dużych węzłów chłonnych) otrzymujący I linię leczenia dla opornego na kastrację RGK z przerzutami i po niepowodzeniu docetakselu są kwalifikowani do leczenia radem-223.  Zaleca się paliatywną terapię, w tym radioterapię, radiofarmaceutyki, terapie ukierunkowane na kości, operacje paliatywne i leczenie medyczne dla bólu i objawów. Powinno się zaimplementować wczesne uśmierzanie. Postępowanie z pacjentem i jego rodziną powinno objąć wielodyscyplinarne podejście (urolog, onkolog kliniczny, onkolog radiacyjny, geriatra, pielęgniarka i specjalista medycyny paliatywnej).
<b>APCCC 2015</b> (Świat)	U pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami w II linii leczenia, po wcześniejszej terapii docetakselem, zaleca się stosowanie: abirateronu, kabazytakselu, enzalutamidu, radu-223 (u osób z objawowymi przerzutami do kości i bez przerzutów do trzewi lub dużych węzłów limfatycznych). Zaleca się także rozważenie udziału w badaniu klinicznym. Optymalna sekwencja użycia tych leków z potencjałem na przedłużenie przeżycia, podobnie jak optymalny czas na rozpoczęcie terapii pozostają niepewne.
<b>EAU-ESTRO-SIOG 2016</b> (Europa-Świat)	U chorych z opornym na kastrację RGK i progresją po docetakselu oferuje się kolejne opcje przedłużające życie, w tym: kabazytaksel, abirateron, enzalutamid, rad-223 [stopień rekomendacji: A (na podstawie badań klinicznych dobrej jakości i spójności nakierowanej na specyficzne rekomendacje oraz obejmujące co najmniej 1 RCT), poziom dowodów: 1a (z metaanalizy RCT)].  W ramach leczenia wspomagającego oferuje się, m.in. środki chroniące kości, aby zapobiec powikłaniom kostnym u pacjentów z przerzutami do kości, terapię przeciwbólową u osób z bolesnymi przerzutami do kości [stopień rekomendacji: B (na podstawie dobrze zaprojektowanych badań klinicznych, ale bez RCT), poziom dowodów: 1a] czy wysokie dawki kortykosteroidów u chorych z uciskiem rdzenia kręgowego [stopień rekomendacji: A, poziom dowodów: 1b (z co najmniej 1 RCT)].
<b>ESMO 2015</b> (Europa)	U pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami po wcześniejszym leczeniu docetakselem zalecanymi opcjami terapeutycznymi są: abirateron, enzalutamid, kabazytaksem i rad-223 (u tych bez choroby trzewnej) [poziom dowodów: I (tzn. co najmniej 1 duże RCT o dobrej jakości metodologicznej, czyli z niskim ryzykiem błędu lub metaanaliza prawidłowo przeprowadzonych RCT bez heterogeniczności), stopień rekomendacji: A (silne dowody o skuteczności z istotną kliniczną korzyścią – silna rekomendacja)].  Optymalna kolejność lub skojarzenie tych leków jest nieznanne. W praktyce kolejne decyzje będą dokonywane przy uwzględnieniu: rozmieszczenia, rozległości i tempa nowotworu, chorób współistniejących, preferencji pacjenta i dostępności leku.



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>EECP 2014</b> (Europa)	<p>Panel ekspertów osiągnął silny konsensus, że zarówno leki celowane na szlak AR, jak i kabazytaksel są rozsądnymi opcjami II linii leczenia pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami, którzy mają progresję choroby podczas terapii docetaksellem oraz dla tych z częściową odpowiedzią na docetaksel i wystąpieniem progresji ≤6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Nie było konsensusu w sprawie ponownego zastosowania docetakselu u pacjentów z progresją w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu początkowego leczenia docetaksellem. Panel zgodził się również, że bez względu na trwanie odpowiedzi na docetaksel, inne opcje powinny być rozważone, takie jak: rad-223 lub włączenie do badań klinicznych. Odwrotnie dla pacjentów z progresją &gt;6 miesięcy, po częściowej odpowiedzi na docetaksel, 90% panelu zaznaczyła, że wszystkie, trzy opcje (leki celowane na szlak AR, kabazytaksel i ponownie docetaksel) są zasadne.</p> <p>Kiedy rozważamy lek nakierowany na szlak AR dla pacjentów z progresją choroby po docetakselu, panel zgodził się, że zarówno abirateron, jak i enzalutamid może być podany najpierw, ponieważ nie porównano ich w badaniu klinicznym <i>head-to-head</i>. Osiągnięto silny konsensus, że pacjenci z opornym na kastrację RGK z przerzutami otrzymujący agonistę lub antagonistę LHRH powinni je kontynuować lub przejść orchidektomię, kiedy rozpoczynają leczenie abirateronem lub enzalutamidem. Co interesujące, 85% panelu zgodziło się, że pacjenci otrzymujący agonistę lub antagonistę LHRH z abirateronem lub enzalutamidem powinni przerwać stosowanie tych drugich w czasie progresji choroby.</p>
<b>GE 2016</b> (Austria)	<p>II linia leczenia (która zależy od wcześniejszej terapii), obejmuje: abirateron, enzalutamid, docetaksel i kabazytaksel. Dla wszystkich tych 4 leków korzyści dotyczące przeżycia wykazano w kontrolowanych badaniach III fazy u pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami, z progresją po wcześniejszej terapii docetaksellem.</p>
<b>SOGG 2015</b> (Hiszpania)	<p>Rad-223 jest rozsądną opcją terapeutyczną u pacjentów z opornym na kastrację RGK, z objawowymi przerzutami do kości i bez przerzutów do trzewi, po docetakselu lub u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii [poziom dowodów: Ib, stopień rekomendacji: A]. Leczenie kabazytaksellem, abirateronem lub enzalutamidem powinno być rozważone u pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami, po progresji na docetakselu [poziom dowodów: Ib, stopień rekomendacji: A]. Po leczeniu docetaksellem nie ma jasno określonych kryteriów klinicznych lub biologicznych, aby wybrać kolejną terapię (kabazytaksel, rad-223, abirateron, enzalutamid). Rozwój nowych terapii spowodował, że ponowne zastosowanie docetakselu może być pomocne jedynie u małej grupy pacjentów i powinno być zarezerwowane do czasu niepowodzenia wszystkich, nowych leków.</p> <p><i>W rekomendacji nie podano definicji dla poziomu dowodów i stopnia rekomendacji.</i></p>
<b>URONCOR SEOR 2015</b> (Hiszpania)	<p>U pacjentów z objawowym, opornym na kastrację RGK z przerzutami, którzy wcześniejszą chemioterapię docetaksellem jako standard leczenia oferuje się: abirateron z prednizonem lub enzalutamid [poziom dowodów: A]. U ww. pacjentów można też zastosować kabazytaksel. U wybranych pacjentów jest możliwe wznowienie terapii docetaksellem, jeżeli wcześniej lek zawiódł, był niedostępny lub obserwowano wstępną odpowiedź, ale leczenie musiało być zawieszono z powodu toksyczności.</p> <p><i>W rekomendacji nie podano definicji dla poziomu dowodów.</i></p>
<b>SEOM 2014</b> (Hiszpania)	<p>U pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami, po progresji na docetaksel, istnieje kilka opcji terapeutycznych do wyboru (np. kabazytaksel, abirateron, enzalutamid, rad-223), które stosuje się przy uwzględnieniu charakterystyki pacjenta i dostępności leku. Strategie dla selekcji pacjentów i sekwencji leczenia są pilnie potrzebne [poziom dowodów I, siła rekomendacji: A]. Ponowne zastosowanie docetakselu jest jedną z opcji dostępną dla pacjentów, którzy odpowiedzieli na I linię leczenia docetaksellem i którzy nie mieli progresji podczas tego leczenia, a czas do progresji wyniósł &gt;5 miesięcy [poziom dowodów III, siła rekomendacji: C]. Mitoksantron może być stosowany w krótkotrwałym uśmierzaniu objawów [poziom dowodów: IV, siła rekomendacji: D].</p> <p><i>W rekomendacji nie podano definicji dla poziomu dowodów i stopnia rekomendacji.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NCCN 2017</b> (Stany Zjednoczone)</p>	<p>U pacjentów z opornym na kastrację RGK (M1) bez przerzutów do trzewi, po wcześniejszej terapii docetakselem, zaleca się do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• enzalutamid [kategoria 1 (na podstawie dowodów z wysokiego poziomu wiarygodności, osiągnięto jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa) lub kategoria 2A (na podstawie dowodów z niższego poziomu wiarygodności, osiągnięto jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa), jeżeli wcześniej stosowano abirateron],</li> <li>• abirateron z prednizonem [kategoria 1, kategoria 2A dla początkowego leczenia choroby z przerzutami do trzewi lub, jeżeli wcześniej stosowano enzalutamid],</li> <li>• rad-223 dla objawowych przerzutów do kości [kategoria 1],</li> <li>• kabazytaksel z prednizonem [kategoria 1],</li> <li>• sipuleucel-T, jeżeli nie ma objawów lub są minimalne, bez przerzutów do wątroby, ze spodziewaną długością życia &gt;6 miesięcy, stanem sprawności 0-1 wg ECOG [kategoria 1],</li> <li>• udział w badaniu klinicznym,</li> <li>• ponowne zastosowanie docetakselu,</li> <li>• alternatywną chemioterapię (mitoksantron z prednizonem),</li> <li>• inne, wtórne terapie hormonalne: antyandrogen, wycofanie antyandrogeny, ketokonazol z/bez hydrokortyzonu (nie powinny być stosowane, jeżeli wystąpiła progresja na abirateron), kortykosteroidy, DES lub inne estrogeny,</li> <li>• najlepsza terapia wspomagająca.</li> </ul> <p>U pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami do trzewi, po wcześniejszej terapii docetakselem, zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• enzalutamid [kategoria 1 lub kategoria 2A, jeżeli wcześniej stosowano abirateron],</li> <li>• abirateron z prednizonem [kategoria 1 lub kategoria 2A dla początkowego leczenia choroby z przerzutami do trzewi lub, jeżeli wcześniej stosowano enzalutamid],</li> <li>• kabazytaksel z prednizonem [kategoria 1],</li> <li>• udział w badaniu klinicznym,</li> <li>• ponowne zastosowanie docetakselu,</li> <li>• alternatywną chemioterapię (mitoksantron z prednizonem),</li> <li>• inne, wtórne terapie hormonalne: antyandrogen, wycofanie antyandrogeny, ketokonazol z/bez hydrokortyzonu (nie powinny być stosowane, jeżeli wystąpiła progresja na abirateronie), kortykosteroidy, DES lub inne estrogeny,</li> <li>• najlepsza terapia wspomagająca.</li> </ul> <p><i>Wszystkie zalecenia są kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej.</i></p>
<p><b>AUA 2015</b> (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Pacjentom z opornym na kastrację RGK z przerzutami, z dobrym stanem sprawności, którzy otrzymywali wcześniej docetaksel klinicyści powinni zaoferować leczenie: abirateronem z prednizonem, kabazytaksem lub enzalutamidem. Jeżeli pacjent otrzymywał abirateron z prednizonem przed docetakselem powinno mu się zaoferować kabazytaksel lub enzalutamid [standard (dyrektywne oświadczenie, że działanie powinno lub nie powinno być podjęte na podstawie dowodów stopnia A lub B)], poziom dowodów: A abirateron / B – kabazytaksel / A – enzalutamid].</p> <p>Klinicyści mogą zaoferować pacjentom z opornym na kastrację RGK z przerzutami, z dobrym stanem sprawności, którzy otrzymywali wcześniej docetaksel, ketokonazol z kortykosteroidami, jeżeli octan abirateronu z prednizonem, kabazytaksel lub enzalutamid są niedostępne [opcja (niedyrektywne oświadczenie, że podjęcie działania zależy do indywidualnej decyzji lekarza i pacjenta z powodu równowagi między korzyściami a ryzykiem/obciążeniami pojawiającymi się równie lub niepewnie na podstawie dowodów stopnia A, B lub C), poziom dowodów C]. Mogą oni zaoferować ponowne leczenie docetakselem pacjentom z opornym na kastrację RGK z przerzutami, z dobrym stanem sprawności, którzy odnosili korzyści w czasie przerwania tego leczenia (np. z powodu odwracalnych zdarzeń niepożądanych) [opcja, poziom dowodów: C].</p> <p>Klinicyści powinni zaoferować rad-223 pacjentom z opornym na kastrację RGK z przerzutami, z objawami przerzutów do kości, z dobrym stanem sprawności, którzy otrzymywali wcześniej docetaksel i nie mają rozpoznanej choroby trzewnej [standard; poziom dowodów: B].</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>ASCO CCO 2014</b> (Stany Zjednoczone i Kanada)	<p>U mężczyzn z opornym na kastrację RGK z przerzutami terapiami dodanymi do leczenia pozbawiającego androgenów, są: octan abirateronu z prednizonem, enzalutamid, rad-223 dla osób z przerzutami do kości [korzyść: umiarkowana, szkodliwość: niska, siła dowodów: silna, siła rekomendacji: silna (istnieje wysokie przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę, na podstawie (1) silnych dowodów dla prawdziwego efektu netto [np. korzyści przewyższają ryzyko], (2) zgodności wyników z brakiem lub niewielkimi wyjątkami, (3) małych lub braku obaw o jakość badań i/lub (4) rozmiaru zgody panelistów)]. Inne ważne względy mogą także usprawiedliwiać ten rodzaj rekomendacji<sup>1</sup> lub docetaksel [korzyść: umiarkowana, szkodliwość: umiarkowana, siła dowodów: silna, siła rekomendacji: umiarkowana (istnieje umiarkowane przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę, na podstawie (1) dobrych dowodów dla rzeczywistego efektu netto, (2) zgodnych wyników z małymi i/lub niewielkimi wyjątkami, (3) małymi i/lub niewielkimi objawami o jakość badań i/lub (4) rozmiaru zgody panelistów. Inne ważne względy mogą także usprawiedliwiać ten rodzaj rekomendacji)].</p> <p>Mężczyznom z opornym na kastrację RGK z przerzutami, którzy doświadczili progresji na docetakselu, można zaoferować kabazytaksel [korzyść: umiarkowana, szkodliwość: umiarkowana do wysokiej, siła dowodów: silna, siła rekomendacji: umiarkowana] lub mitoksantron z prednizonem, przy rozważeniu ryzyka jego toksyczności [korzyść: niska, szkodliwość: wysoka, siła dowodów: słaba, siła rekomendacji: słaba (istnieje pewne przekonanie, że zalecenie oferuje najlepsze, dostępne wytyczne dla praktyki, na podstawie (1) ograniczonych dowodów o prawdziwym efekcie netto (2) zgodnych wyników, ale z ważnymi wyjątkami, (3) obaw o jakość badań i/lub (4) rozmiaru zgody panelistów. Inne ważne względy mogą także usprawiedliwiać ten rodzaj rekomendacji)].</p>
<b>CUA CUOG 2015</b> (Kanada)	<p>U pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami, z progresją na lub po chemioterapii opartej na docetakselu, zaleca się: abirateron z prednizonem, enzalutamid, kabazytaksel lub rad-223 (u chorych z bólem z powodu przerzutów do kości i którzy nie mają przerzutów do trzewi) [poziom dowodów: 1 (metaanaliza RCT lub dobrej jakości RCT), stopień rekomendacji: A (zazwyczaj zgodne dowody 1 poziomu)].</p> <p>Ponowne podanie docetakselu z prednizonem może być rozsądną opcją u pacjentów, którzy mieli wcześniej odpowiedź na to leczenie [opinia eksperta].</p> <p>Mitoksantron może być rozważony jako opcja terapeutyczna u pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami, z objawami w I lub II linii leczenia. Mitoksantron nie wykazał korzyści w przeżyciu, ale może złagodzić objawy. W II linii leczenia mitoksantron ma ograniczone działanie i zwiększoną toksyczność [stopień C (czyli dowody 4 poziomu [opinie ekspertów], większość dowodów z 2 lub 3 poziomu [niskiej jakości RCT lub metaanaliza dobrej jakości badań prospektywnych, kohortowych bądź też dobrej jakości badania retrospektywne kliniczno-kontrolne lub serie przypadków], opinie ekspertów)].</p>
<b>AHS 2015</b> (Kanada)	<p>W leczeniu pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami najpierw powinno się rozważyć uczestniczenie w badaniu klinicznym, kiedy jest to właściwe.</p> <p>W II linii leczenia systemowego, po progresji na docetaksel, zaleca się: octan abirateronu lub enzalutamid, kabazytaksel z prednizonem, rad-223 (który może być dawany pacjentom z objawowymi przerzutami do kości opornego na kastrację RGK, bez przerzutów do trzewi). Aktualnie nie ma danych, które wspierają jeden z powyższych leków lub jedną sekwencję leczenia nad innymi.</p>
<b>SOS SUA 2016</b> (Arabia Saudyjska)	<p>Pacjenci z opornym na kastrację RGK z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii docetaksel, mają kilka opcji do zastosowania, w tym: kabazytaksel z prednizonem, abirateron z prednizonem lub enzalutamid (jeżeli nie otrzymywali go wcześniej); dodatkowo mogą także otrzymać alfaradin (rad-223), jeżeli jest dostępny oraz gdy przerzuty ograniczone są do kości.</p> <p>Pacjenci z opornym na kastrację RGK, którzy otrzymywali antagonistę/agonistę LHRH powinni je kontynuować (EL-3). W rekomendacji nie podano definicji dla poziomu dowodów lub stopnia rekomendacji.</p>

Ponadto w Prescrire 2014 produkt leczniczy Xtandi został oznaczony jako „możliwie pomocny” (co oznacza, że lek ma minimalną wartość dodaną i powinien nie zmieniać standardów leczenia, z wyjątkiem rzadkich okoliczności). U mężczyzn z RGK z przerzutami, którzy nie odpowiadają na terapię androgenową i docetaksel, enzalutamid nie wydaje się, żeby miał lepszy bilans ryzyka do korzyści niż abirateron. Zysk w przeżyciu całkowitym wydaje się być podobny dla tych dwóch leków, ale ich profile bezpieczeństwa są różne. W praktyce, kiedy leczenie abirateronem nie jest możliwe, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami serca lub wątroby enzalutamid jest alternatywą do rozważenia, tak długo jak uwzględniane jest ryzyko napadu padaczkowego i interakcje leku.

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji odnaleziono 16 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia docetaksel. Najczęściej zalecano w nich następujące opcje leczenia: octan abirateronu, enzalutamid, kabazytaksel, rad-223 (u osób z objawowymi przerzutami do kości i bez przerzutów do trzewi lub dużych węzłów limfatycznych), udział w badaniu klinicznym. Niektóre z wytycznych proponowały zastosowanie także mitoksantronu (5 z nich), ale przy rozważeniu jego korzyści do ryzyka lub reterapii docetaksel, np. gdy pacjenci odnosili korzyść w czasie jego stosowania (10 z nich).

<sup>1</sup> Dowody naukowe były rozważane bez względu na związek z wcześniejszą chemioterapią, a zalecane terapie są rozsądnym wyborem dla mężczyzn, którzy mieli lub nie mieli wcześniejszego leczenia docetaksel.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej. Niżej przedstawione opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii	[redacted]	[redacted]
interwencje obecnie stosowane	„abirateron – program lekowy”	[nie podano informacji – przypis analityka Agencji].	„best supportive care, octan abirateronu, ponowna terapia docetakselem”
interwencje, które mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię	„BRAK”	„octan abirateronu”	„program lekowy octanu abirateronu”
interwencje najtańsze	„Nie dotyczy”	„jw.”	„octan abirateronu”
interwencje najskuteczniejsze	„Abirateron, docetaksel, enzalutamid, kabazytaksel, radium-223”	„octan abirateronu jest jedynym dostępnym (refundowanym) lekiem u chorych na raka prostaty opornego na kastrację po leczeniu docetakselem”	„octan abirateronu: leczenie zgodne z wytycznymi”
interwencje zalecane w wytycznych postępowania klinicznego	wymieniono wytyczne EAU 2016	„kabazytaksel, octan abirateronu, enzalutamid, Onkologia Kliniczna 2016 t. 2”	Wymieniono wytyczne EAU-ESTRO-SIOG 2016, ESMO 2015/2016, UROWEB Annals of Oncol Parkers 2016 i Parkers 2015

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2017 r. poz. 17), obecnie ze środków publicznych w Polsce finansowany jest:

- octan abirateronu w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Produkt leczniczy refundowany we wnioskowanym wskazaniu [OMZ 01.03.2017]

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>program lekowy</b>							
Zytiga, tabl., 250 mg	120 szt.	5909990896363	14 644,80	15 377,04	15 377,04	bezpłatny	0

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – odpłatność pacjenta, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Ponadto w ramach chemioterapii w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10 C61) (zawierającym wnioskowane wskazanie) finansowane są również: bicalutamid, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, winblastyna, winkrystyna, winorelbina.

Z danych uzyskanych od NFZ [pismo z dnia 15.02.2017 r. DGL.036.15.2017] wynika, iż najwięcej osób w latach 2013-2016 w rozpoznaniu C61 stosowało: bicalutamid (5 036), docetaksel (4 717), octan abirateronu (1 694), mitoksantron – import docelowy (354), cisplatynę (348), gemcytabinę (338), karboplatynę (267), fluorouracyl (231), etopozyd (125).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

W analizach wnioskodawcy jako komparator dla ocenianej interwencji wskazano octan abirateronu.

W opinii analityków Agencji jest to wybór zasadny, ponieważ jest to technologia, która może zostać zastąpiona przez enzalutamid w praktyce medycznej. Potwierdzają to opinie ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję. Jest to również interwencja aktualnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w prawie tym samym wskazaniu, co wnioskowane (por zał. 5 niniejszej AWA) oraz zalecana do stosowania w opornym na kastrację RGK z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia docetakselem w polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej. Zarówno enzalutamid, jak i octan abirateronu stosuje się w celu osiągnięcia tego samego celu terapeutycznego, jakim jest: wydłużenie przeżycia całkowitego i poprawa jakości życia pacjentów.

Dodatkowo eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję, wskazali jako technologie najskuteczniejsze lub zalecane w wytycznych klinicznych we wnioskowanym wskazaniu: kabazytaksel, docetaksel lub rad-223. Kabazytaksel i rad-223 (zgodnie z wytycznymi zalecany u osób z objawowymi przerzutami do kości i bez przerzutów do trzewi lub dużych węzłów limfatycznych) nie są refundowane w Polsce w ocenianym wskazaniu. Natomiast docetaksel jest finansowany ze środków publicznych w szerszym wskazaniu niż wnioskowane, ale zgodnie z wytycznymi klinicznymi zaleca się go u osób, które odniosły korzyści z jego wcześniejszego stosowania.

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Octan abirateronu	„Potwierdzeniem powyższego wyboru mogą być standardy postępowania w leczeniu chorych na CRPC po niepowodzeniu terapii docetakselem wyznaczone przez Polską Unię Onkologii w 2013 roku, które opierają się na stosowaniu jedynie enzalutamidu lub octanu abirateronu. Ponadto, od dnia 1 stycznia 2014 roku octan abirateronu finansowany jest w ramach Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C.61). Od tego czasu stanowi zatem aktualną praktykę kliniczną w Polsce.”	Wybór zasadny.

## 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

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy dla leku Xtandi (enzalutamid) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego RGK opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetaksemem było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa ww. produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację RGK z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksemem nastąpiła progresja choroby.	„Nie zgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy niestosujący uprzednio chemioterapii opartej na docetakselu.”	Populację określono szerzej niż ta, która będzie się kwalifikować do ocenianego programu lekowego, np. nie wyodrębniono w niej konkretnego stanu sprawności wg ECOG czy kryteriów wyłączenia.
<b>Interwencja</b>	„Enzalutamid p.o. w postaci kapsulek w dawce 160 mg/dobę.”	„Inna niż wymieniona.”	Interwencję określono zgodnie z ChPL Xtandi i projektem programu lekowego.
<b>Komparatory</b>	„Octan abirateronu p.o. w postaci tabletek w dawce 1 000 mg/dobę (lek należy przyjmować z małą dawką prednizonu lub prednizolonu, czyli 10 mg/dobę).”	„Nie zgodny z założeniami.”	Brak uwag.
	„W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączano badania randomizowane z dowolną interwencją kontrolną, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).”	Nie dotyczy	
	„Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa.”		
<b>Punkty końcowe</b>	„Podczas selekcji badań z grupą kontrolną na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. Uwzględniano np.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas przeżycia całkowitego;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• czas przeżycia wolnego od progresji choroby;</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• nasilenie bólu;</li> <li>• zdarzenia kostne;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Nie dotyczy <sup>2</sup>	Brak uwag. Kryteria selekcji pozwalają na uwzględnienie istotnych klinicznie punktów końcowych.

<sup>2</sup> „Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakokinetyka) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa”.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Profil bezpieczeństwa w przypadku badań jednoramiennych.		
Typ badań	„Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).”	„Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków, badania przeprowadzone na mniej niż 10 chorych (badania z grupą kontrolną) lub mniej niż na 500 chorych (badania jednoramienne).”	Brak uwag.
	„Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).”		
	„Badania jednoramienne (dodatkowa ocena bezpieczeństwa ocenianej interwencji, w tym badania typu „switch”) przeprowadzone na co najmniej 500 chorych przyjmujących ENZ. <u>Komentarz:</u> w randomizowanym badaniu dla ENZ, uwzględnionym w ChPL Xtandii brała udział bardzo liczna grupa chorych przyjmujących enzalutamid (800), stąd ograniczenie do liczby chorych w badaniach bez grupy kontrolnej.”		
Inne kryteria	„Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim. Publikacje pełnotekstowe, materiały konferencyjne. <u>Komentarz:</u> Materiały konferencyjne włączano do analizy jedynie w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane do opublikowanego badania włączonego do analizy.”	„Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski. Abstrakty konferencyjne do badań nieopublikowanych lub abstrakty konferencyjne nieprzedstawiające dodatkowych danych do badań włączonych do analizy.”	Brak uwag.

W wyniku selekcji dowodów naukowych odnaleziono, m.in. 1 randomizowane badanie kliniczne (RCT), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo enzalutamidu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), na podstawie którego potencjalnie możliwe było wykonanie porównania pośredniego (przez wspólną referencję – BSC). Autorzy AKL wnioskodawcy zdecydowali, „więc o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia badań randomizowanych dla wybranego komparatora – octanu abirateronu w porównaniu z BSC.” Kryteria selekcji dla octanu abirateronu pod względem populacji i innych (języka, dostępności publikacji) były takie same jak dla enzalutamidu. Natomiast pozostałe kryteria określono następująco:

- dla interwencji: „octan abirateronu p.o. w postaci tabletek w dawce 1 000 mg/dobę (lek należy przyjmować z małą dawką prednizonu lub prednizolonu, czyli 10 mg/dobę)”,
- dla komparatora: PLC+BSC,
- dla punktów końcowych: „wspólne z badaniem AFFIRM (spójne pod względem definicji), które oceniano w możliwie najbardziej zbliżonym okresie raportowania”,
- dla metodyki: badania randomizowane.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Przegląd systematyczny wnioskodawcy, wykonany w celu odnalezienia badań pierwotnych, obejmował podstawowe bazy informacji pierwotnej (Medline, Embase, Cochrane) oraz inne źródła danych (przegląd referencji, rejestr badań) zalecane w polskich wytycznych HTA. Warto jednak zwrócić uwagę, że w analizie wnioskodawcy poinformowano o przeszukaniu jednego rejestru badań klinicznych (clinicaltrials.gov), natomiast wytyczne HTA rekomendują przegląd co najmniej dwóch rejestrów (w tym także clinicaltrialregister.eu), co ma na celu odnalezienie badań zakończonych, ale nieopublikowanych. Dodatkowo w analizie podano informacje o przeszukaniu innych źródeł danych (strony internetowe urzędów zajmujących się nadzorem i bezpieczeństwem produktów leczniczych czy kontakcie z producentem leku w celu pozyskania PBRER – *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*), które są zalecane jako opcjonalne w polskich wytycznych HTA.

Strategia wykonana w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy pozwoliła na odnalezienie badań dotyczących przedmiotowego tematu. Chociaż niezrozumiałe było zastosowanie w niej skrótów dotyczących jednostki chorobowej, takich jak: HRPC i CRPC, a pominięcie ich pełnych nazw, np. castration resistant prostate

cancer i hormone refractory prostate cancer, co nie wpływało poprawnie na czułość strategii. Mimo to w wyniku wyszukiwania kontrolno-aktualizującego (18-20 stycznia 2017 r.), przeprowadzonego przez analityka Agencji, nie odnaleziono innych badań niż te włączone do analizy wnioskodawcy. Wyjątkiem były przeglądy systematyczne, opublikowane po dacie złożenia przedmiotowego wniosku, takie jak: Corfield 2016, Ritch 2016, Dihh 2016, w których opisano oddzielnie wyniki dla m.in. enzalutamidu i octanu abirateronu, bez przeprowadzenia porównania pośredniego.

Natomiast w wyniku przeglądu zalecanych w polskich wytycznych HTA rejestrów badań (8 luty 2017 r.) odnaleziono informację o badaniu nieopublikowanym dotyczącym stosowania enzalutamidu u pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami, oceniającym: m.in. długoterminowe bezpieczeństwo (data zebrania wyników: listopad 2018 r.) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02669771?term=enzalutamide&rank=78>. Dodatkowo odnaleziono informacje o badaniach, które nie spełniały kryteriów selekcji do analizy wnioskodawcy, ale które warto mieć na uwadze, takie jak: prospektywne obserwacyjne badanie oceniające skuteczność praktyczną enzalutamidu u pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami (data zebrania wyników: lipiec 2018 r.) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02495974?term=enzalutamide&rank=26> czy badanie jednoramienne IV fazy oceniające częstość drgawek i monitorowanie bezpieczeństwa enzalutamidu u pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami, którzy mają potencjalne ryzyko ich wystąpienia (data wyników: luty 2016 r.) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01977651?term=enzalutamide&rank=17>.

W analizie wnioskodawcy selekcję informacji przeprowadzono zgodnie z zaleceniami w polskich wytycznych HTA, m.in. dwuetapowo, przez dwóch niezależnie pracujących analityków, którzy rozbieżności rozwiązywali w drodze konsensusu.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania kliniczne z randomizacją, w tym:

- 1 porównujące enzalutamid podawany wraz z BSC do placebo z BSC – AFFIRM (6 publikacji pełnotekstowych: Cella 2015, Merseburger 2015a, Fizazi 2014, Saad 2014a, Sternberg 2014a, Scher 2012; 8 posterów konferencyjnych: de Bono 2013a, de Bono 2013b, Lorigo 2013a, Miller 2013, Scher 2013a, Scher 2013b, Sternberg 2013a, ASCO 2012 oraz 2 dokumenty: EMA 2013 i FDA 2012);
- 2 oceniające octan abirateronu podawany z BSC do placebo z BSC – COU-AA-301 (7 publikacji pełnotekstowych: Montgomery 2015, Goodman 2014, Mulders 2014, Harland 2013, Fizazi 2012, Logothetis 2012, de Bono 2011; 1 abstrakt konferencyjny: Saad 2011 oraz 2 dokumenty: EMA 2012 i ChPL Zytiga) oraz Sun 2016,

w celu przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną – placebo z BSC.

W ww. przeglądzie systematycznym uwzględniono także: 1 badanie obserwacyjne Caffo 2015b, aby ocenić skuteczność praktyczną badanej interwencji względem wybranego komparatora w populacji docelowej oraz 1 badanie jednoramienne Joshua 2015 w celu oceny dodatkowego bezpieczeństwa stosowania enzalutamidu.

„W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono badań nieopublikowanych dla enzalutamidu w analizowanej populacji docelowej.”

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

Poniżej podano charakterystyki badań włączonych do głównej analizy wnioskodawcy, na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie. Tym samym pominięto badanie Sun 2016, które uwzględniono w analizie wrażliwości.



Tabela 14. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>enzalutamid</b>			
<b>AFFIRM</b>  <u>Źródło finansowania:</u> <i>Medivation i Astellas Pharma Global Development.</i>	<p>Międzynarodowe (15 państw), wieloośrodkowe (n=156), RCT, podwójnie zaślepione, IIA, superiority.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> mediana 8,3 m-ca dla ENZ+BSC vs 3,0 m-ce+okres obserwacji dla PLC+BSC;</p> <p><u>Okresu obserwacji:</u> mediana 14,1 m-ca (profil bezpieczeństwa oceniono w czasie leczenia+60 dni).</p> <p><u>Porównywane grupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ENZ+BSC: 160 mg/dz. p.o. w pojedynczej dawce (4 x 40 mg), lek powinien być przyjmowany w tym samym czasie każdego dnia.</li> <li>• PLC+BSC: Labrasol w formie kapsułek identycznych do ENZ, podanie identyczne do ENZ (ten sam sposób i częstotliwość).</li> </ul> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> dopuszczano stosowanie prednizonu lub innych glikokortykosteroidów; dawki przyjmowanego wcześniej bisfosfonianu i analogów LHRH powinny być utrzymane na stałym poziomie podczas trwania badania.</p> <p>Stosowanie ENZ i PLC kontynuowano do czasu progresji choroby (ocenianej na podstawie badania radiograficznego lub do wystąpienia pierwszych zdarzeń kostnych).</p>	<p><u>Kryteria włączenia, m.in.:</u> historycznie lub cytologicznie potwierdzony RGK, oporny na kastrację, wcześniej leczony <math>\leq 2</math> schematami chemioterapii, w tym <math>\geq 1</math> schematem docetakselu, z progresją definiowaną jako wystąpienie <math>\geq 1</math> z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 3</math> kolejne, rosnące oznaczenia stężenia PSA, w odstępie co najmniej tygodnia, stężenie PSA podczas badania przesiewowego <math>\geq 2</math> ng/ml;</li> <li>- postępująca choroba tkanek miękkich (na podstawie RECIST);</li> <li>- postępująca choroba kości (<math>\geq 2</math> zmiany chorobowe wykryte za pomocą obrazowania kości), pacjenci w stanie sprawności 0-2 wg ECOG.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia, m.in.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężka współistniejąca choroba/ infekcja/zaburzenie mogące wpłynąć na udział chorego w badaniu;</li> <li>• przerzuty do mózgu lub aktywne choroby zewnątrzoponowe (chorzy leczeni na choroby zewnątrzoponowe byli włączani do badania); przerzuty w okresie ostatnich 5 lat inne niż leczonej nieczerniakowaty rak skóry;</li> <li>• istotne klinicznie choroby sercowo-naczyniowe,</li> <li>• napad drgawkowy w wywiadzie,</li> <li>• progresja RGK w trakcie leczenia ketokonazolem w wywiadzie lub zamiar stosowania tego leku w badaniu;</li> <li>• przyjmowanie innych leków (np. ABI), ziół mogących zmniejszyć stężenie PSA (np. Saw Palmetto) czy szczepień (np. Provenge).</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> ENZ+BSC: 800 PLC+BSC: 399</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas przeżycia całkowitego (OS).</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (na podstawie poziomu PSA, w tkankach miękkich i wynikach w jakości życia wg FACT-P),</li> <li>• progresja choroby (czas do progresji PSA, przeżycie wolne od progresji radiograficznej i czas do wystąpienia zdarzenia kostnego).</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nasilenie bólu,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>octan abirateronu</b>			
<b>COU-AA-301</b>  <u>Źródło finansowania:</u> <i>Cougar Biotechnology.</i>	<p>Międzynarodowe (13 państw), wieloośrodkowe (n=147), RCT, podwójnie zaślepienie, II A, <i>superiority</i>.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> mediana 7,4 m-ca dla ABI+BSC (8 cykli [1-28]) i 3,6 m-ca + okres obserwacji dla PLC+BSC (4 cykle [1-27]).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wstępny: mediana 12,8 m-ca (IQR 10,9; 14,4)</li> <li>- ostateczny: mediana 20,2 m-ca (IQR 18,4; 22,1).</li> </ul> <p><u>Porównywane grupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ABI+BSC: 1 g/dz., p.o. (4 x 250 mg) co najmniej 1 godz. przed lub 2 godz. po posiłku.</li> <li>• PLC+BSC: p.o. (4 tabletki/dobę) co najmniej 1 godz. przed lub 2 godz. po posiłku.</li> </ul> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> wraz z ABI lub PLC chorzy przyjmowali 5 mg prednizon p.o. 2 razy na dobę; dopuszczalne było stosowanie analogów LHRH do utrzymania kastracyjnego stężenia androgenów &lt;50 ng/dl (konieczne u chorych, którzy nie przeszli orchiektomii), suplementacji multiwitaminowej, selenem lub soją; dodatkowe dawki glikokortykosteroidów, bisfosfonianu mogły być przyjmowane tyko w przypadku, gdy chory stosował je wcześniej, dopuszczano także transfuzję oraz stosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu.</p> <p>Każdy cykl leczenia trwał 28 dni.</p> <p>Leczenie przerywano w momencie udokumentowania progresji choroby (ustalanej na podstawie: pomiaru stężenia PSA, obrazowania radiologicznego i wyniku badania klinicznego).</p>	<p><u>Kryteria włączenia, m.in.:</u></p> <p>potwierdzony histologicznie lub cytologicznie RGK, oporny na kastrację, wcześniej leczony <math>\leq 2</math> schematami chemioterapii, w tym <math>\geq 1</math> schematem docetakselu, z progresją ocenioną przez badacza na 1 z następujących sposobów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wzrost stężenia PSA wg kryteriów PSAWG (dwa, kolejne wzrosty PSA ponad wartość referencyjną),</li> <li>- za pomocą radiografii w tkankach miękkich lub kościach z lub bez progresji PSA;</li> </ul> <p>pacjenci w stanie sprawności <math>\leq 2</math> wg ECOG.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia, m.in.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie lub niekontrolowane współistniejące choroby (nieznośliwe)/infekcje;</li> <li>• zaburzona czynność wątroby; aktywne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby; dysfunkcja nadnerczy lub przysadki w wywiadzie; istotna klinicznie choroba serca,</li> <li>• inne nowotwory złośliwe (z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry) z <math>\geq 30\%</math> prawdopodobieństwem nawrotu choroby w okresie 12 m-cy;</li> <li>• przerzuty do mózgu;</li> <li>• wcześniejsze leczenie ABI, innymi inhibitorami CYP17 lub badanymi lekami oddziałującymi na receptory androgenne w leczeniu przerzutów RGK;</li> <li>• wcześniejsze leczenie RGK ketokonazolem.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>ABI+BSC: 797 PLC+BSC: 398</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas przeżycia całkowitego (OS).</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (na podstawie poziomu PSA, w tkankach miękkich),</li> <li>• progresja choroby (czas do progresji PSA, przeżycie wolne od progresji radiograficznej i czas do wystąpienia zdarzenia kostnego).</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość życia wg FACT-P i zmęczenie wg BFI,</li> <li>• nasilenie bólu,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Szczegółowy opis ww. badań oraz pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 10.5 AKL wnioskodawcy. Ogólnie metodykę badania Caffo 2015b i Joshua 2015 omówiono przy podawaniu wyników w roz. 4.2.1.1. i 4.2.1.2 niniejszej analizy weryfikacyjnej (AWA).

**Tabela 15. Definicje punktów końcowych ocenionych w porównaniu pośrednim**

Punkt końcowy	Badanie AFFIRM	Badanie COU-AA-301
Czas przeżycia całkowitego (OS)	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny.	
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-P	<p>Kwestionariusz FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate) jest wielowymiarowym narzędziem przeznaczonym do samooceny jakości życia chorych na RGK.</p> <p>Składa się z 5 domen: sprawność fizyczna (7 pytań, wynik 0-28); funkcjonowanie w społeczeństwie/rodzinie (7 pytań, wynik 0-28); ocena emocjonalna (6 pytań, wynik 0-24); funkcjonowanie (7 pytań, wynik 0-28); część dotycząca RGK (12 pytań, wynik 0-48) – FACT-G.</p> <p>Każdy jego element jest oceniany w skali 0-4. Punkty są sumowane w obrębie poszczególnych grup oraz dla całego kwestionariusza łącznie. Poprawę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P dla wyniku całkowitego definiowano jako zwiększenie wyniku o <math>\geq 10</math> punktów w porównaniu do wartości początkowej.</p>	
Czas do wystąpienia pierwszych objawów	Czas do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia spadku wyniku całkowitego kwestionariusza FACT-P o $\geq 10$ punktów w porównaniu do wartości początkowej lub do wystąpienia zgonu z	Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego pogorszenia jakości życia (w publikacji nie podano dokładniejszej definicji).

pogorszenia jakości życia	dowolnej przyczyny, zależnie od tego, które ze zdarzeń wystąpi jako pierwsze.	
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA	<p>Czas od randomizacji do wystąpienia progresji ocenianej za pomocą stężenia PSA.</p> <p>Progresję definiowano zgodnie z wytycznymi drugiej grupy roboczej ds. badań klinicznych nad RGK (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2)</p> <p>U chorych z obniżonym stężeniem PSA w 13. tygodniu badania, progresję PSA definiowano jako wystąpienie <math>\geq 25\%</math> wzrostu stężenia tego antygenu i udokumentowanie całkowitego wzrostu o <math>\geq 2 \mu\text{g/l}</math> (2 ng/ml) ponad najniższą uzyskaną wartość, która została ponownie potwierdzona po <math>\geq 3</math> tygodniach (wyjątek: odnotowanie progresji PSA podczas ostatniej oceny).</p> <p>U chorych, u których nie odnotowano spadku stężenia PSA w 13. tygodniu badania, datę progresji PSA definiowano jako datę wystąpienia <math>\geq 25\%</math> wzrostu stężenia tego antygenu i udokumentowanego całkowitego wzrostu o <math>\geq 2 \mu\text{g/l}</math> (2 ng/ml) ponad wartość początkową, która została ponownie potwierdzona po <math>\geq 3</math> tygodniach (wyjątek: odnotowanie progresji PSA podczas ostatniej oceny).</p>	<p>Czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji ocenianej za pomocą stężenia PSA.</p> <p>U chorych, u których nie nastąpił spadek stężenia PSA, progresję choroby definiowano przez 25% wzrost stężenia PSA ponad wartość początkową i wzrost w całkowitym stężeniu PSA o <math>\geq 5 \text{ ng/ml}</math>. Wzrost ten powinien zostać potwierdzony w kolejnym pomiarze.</p> <p>U chorych, u których nastąpił spadek stężenia PSA, ale nie osiągnięto kryteriów odpowiedzi na leczenie (PSA <math>\leq 50\%</math>), progresję choroby definiowano jako 25% wzrost stężenia PSA ponad najniższą odnotowaną wartość, pod warunkiem, że wzrost wynosił <math>\geq 5 \text{ ng/ml}</math> i został potwierdzony.</p> <p>Jeżeli osiągnięto <math>\geq 50\%</math> spadek PSA, progresję definiowano jako 50% wzrost ponad najniższą odnotowaną wartość, pod warunkiem, że wzrost wynosił <math>\geq 5 \text{ ng/ml}</math>.</p> <p>Progresja PSA u wszystkich chorych powinna zostać potwierdzona po <math>\geq 4</math> tygodniach.</p>
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS)	<p>Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszych obiektywnych dowodów progresji choroby, ocenionej na podstawie radiografii lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>Progresję choroby określano przy pomocy RECIST 1.1. (narzędzia, służącego do oceny zmienionych chorobowo tkanek miękkich) lub poprzez wystąpienie <math>\geq 2</math> zmian wykrytych podczas badania kości.</p> <p>Stwierdzenie progresji choroby podczas pierwszej zaplanowanej oceny w 13. tygodniu badania, wymagało potwierdzenia w obrazie RTG po <math>\geq 6</math> tygodniach.</p>	<p>Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby, ocenionej na podstawie radiografii lub zgonu. Progresję choroby określano przy pomocy zmodyfikowanych kryteriów RECIST (narzędzie, służące do oceny zmienionych chorobowo tkanek miękkich, modyfikacja polegała na uwzględnieniu węzłów chłonnych <math>\geq 2 \text{ cm}</math> jako zmiany) lub poprzez obrazowanie kości (wystąpienie <math>\geq 2</math> zmian, potwierdzonych <math>\geq 6</math> tygodni później wraz z wykryciem <math>\geq 1</math> dodatkowej zmiany). Nie uwzględniano wyników dla chorych, u których nie zaobserwowano zmian lub chorych żyjących, których nie poddano ocenie na początku lub podczas badania.</p>
Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny spadku stężenia PSA	<p>Odnotowany spadek stężenia PSA względem wartości na początku badania o <math>\geq 50\%</math> lub <math>90\%</math> (w badaniu przedstawiono oddzielnie wyniki dla obu wartości), potwierdzony po <math>\geq 3</math> tygodniach świadczył o odpowiedzi na leczenie.</p>	<p>Częściowa odpowiedź na leczenie definiowana jako spadek stężenia PSA po zakończeniu leczenia o <math>\geq 50\%</math> (spadek stężenia PSA musi być potwierdzony przez kolejny pomiar, wykonany podczas następnego zaplanowanego badania (po trzech cyklach)).</p>
Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich	<p>Tkanki miękkie zmienione chorobowo oceniano za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, a następnie najlepszą całkowitą odpowiedź tkanek miękkich określano przy pomocy kryteriów RECIST 1.1. Odpowiedź na leczenie określano tylko u chorych z możliwymi do zmierzenia podczas badania przesiewowego zmienionymi chorobowo tkankami miękkimi (tj. u chorych, u których na podstawie kryteriów RECIST 1.1. wykryto <math>\geq 1</math> zmianę podczas badania przesiewowego).</p> <p>Obiektywna odpowiedź tkanek miękkich, obejmowała całkowitą lub częściową odpowiedź. Wszystkie mierzalne zmiany nowotworowe (do 5 w ramach organu i 10 w obrębie organizmu), reprezentatywne dla wszystkich zajętych chorobowo miejsc, zostały uznane za zmiany główne, a pozostałe za zmiany dodatkowe.</p> <p>Całkowita odpowiedź dla zmian głównych polegała na zaniku wszystkich tych zmian, natomiast dla dodatkowych oprócz zaniku wszystkich zmian dodatkowych, potrzebna była jeszcze normalizacja markerów nowotworowych.</p> <p>Częściowa odpowiedź dla zmian głównych polegała na <math>\geq 20\%</math> redukcji sumy średnicy zmian w obrazie radiograficznym (punktem odniesienia była najmniejsza zmiana zarejestrowana od początku badania).</p>	<p>Oceny dokonywano przy pomocy zmodyfikowanych kryteriów RECIST (modyfikacja polegała na uwzględnieniu węzłów chłonnych <math>\geq 2 \text{ cm}</math> jako zmiany główne).</p> <p>Obiektywna odpowiedź tkanek miękkich, obejmowała całkowitą lub częściową odpowiedź. Wszystkie mierzalne zmiany nowotworowe (do 5 w ramach organu i 10 w obrębie organizmu), reprezentatywne dla wszystkich zajętych chorobowo miejsc, zostały uznane za zmiany główne, a pozostałe za zmiany dodatkowe.</p> <p>Całkowita odpowiedź dla zmian głównych polegała na zaniku wszystkich tych zmian, natomiast dla dodatkowych oprócz zaniku wszystkich zmian dodatkowych, potrzebna była jeszcze normalizacja markerów nowotworowych.</p> <p>Częściowa odpowiedź dla zmian głównych polegała na <math>\geq 30\%</math> redukcji sumy średnicy zmian w obrazie radiograficznym.</p>
Czas przeżycia wolnego od zdarzeń kosztnych	<p>Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszych zdarzeń kosztnych.</p> <p>Zdarzenie kosztne – radioterapia lub zabieg chirurgiczny na kościach, patologiczne złamanie kości, ucisk rdzenia</p>	<p>Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszych zdarzeń kosztnych.</p> <p>Zdarzenie kosztne – patologiczne złamanie kości, ucisk rdzenia kręgowego, radioterapia paliatywna lub zabieg chirurgiczny na kościach.</p>

	kręgowego lub zmiana terapii przeciwnowotworowej w celu leczenia bólu kostnego.	
Częstość występowania zdarzeń kostnych	Zdarzenia kostne w każdym z badań zdefiniowano powyżej.	

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

W analizie wnioskodawcy badania randomizowane oceniono w skali Jadad. Badanie AFFIRM i COU-AA-301 otrzymały po 5/5 punktów (a badanie Sun 2016 – 4/5 punktów, z powodu braku opisu metody zaślepienia). Badanie obserwacyjne Caffo 2015b oceniono w skali NOS, dostało ono 4 gwiazdki pod względem doboru próby, 2 – porównywalności i 3 – punktów końcowych. Natomiast badanie jednoramienne Joshua 2015 oceniono w skali NICE, otrzymało ono 6/8 punktów, ze względu na brak wyraźnego stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno oraz brak wyników w podziale na podgrupy chorych.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy niniejszej analizy klinicznej wskazują następujące ograniczenia (...):

- część wyników uwzględnionych w analizie została zaczerpnięta z abstraktów lub posterów konferencyjnych, są to dane o obniżonej wiarygodności i należy je traktować z ostrożnością (...);
- w badaniach AFFIRM i COU-AA-301 w protokołach zaplanowano przeprowadzenie analiz w podgrupach wyłącznie dla OS, natomiast w publikacjach wykonano analizę w podgrupach także dla innych punktów końcowych – takie wyniki należy traktować z ostrożnością;
- włączone do analizy badanie Caffo 2015b ma charakter retrospektywny, jest więc ono oparte na danych wcześniej zarejestrowanych; liczebność grup chorych stosujących terapie oceniane w badaniu Caffo 2015b jest niewielka (zwłaszcza w przypadku grupy otrzymującej ENZ, który był dostępny jedynie w ramach programów kompensacyjnych (ang. *compassionate-use programmes*);
- do badania Caffo 2015b zakwalifikowano wysoce selektywną grupę chorych, u których istniała możliwość zastosowania III linii leczenia RGK;
- w badaniu Caffo 2015b KAB, ABI i ENZ stosowano sekwencyjnie. W związku z tym u chorych mogło dojść do rozwoju oporności krzyżowej, gdyż docelowym miejscem działania wszystkich 3 ocenianych terapii jest receptor androgenowy, a ekspozycja na jeden z ocenianych leków może wpływać na aktywność drugiego. W związku z tym wyniki pochodzące z badania Caffo 2015b należy rozpatrywać z ostrożnością;
- badanie Joshua 2015 jest badaniem otwartym, jednoramiennym, dlatego też wyniki pochodzące z tego badania należy interpretować z ostrożnością;
- w badaniu Joshua 2015 nie przedstawiono danych dotyczących zbierania informacji o narażeniu po zastosowaniu przez chorych komercyjnie dostępnego ENZ oraz innych terapii w leczeniu RGK, które mogłyby dostarczyć więcej danych na temat tolerancji ENZ przy dłuższym czasie trwania leczenia.”

W badaniu AFFIRM podano, że „estymacje funkcji przeżycia i progresji choroby na podstawie danych ocenianych zostały przeprowadzone najprawdopodobniej na okres około 20 miesięcy. Wniosek taki oparto o wartość osi czasu w miejscu zakończenia krzywych przeżycia i progresji.”

W badaniu Caffo 2015b „estymacja czasu w punktach końcowych typu czas do zdarzenia w III linii leczenia została przeprowadzona najprawdopodobniej na około 24 miesiące, z kolei estymacja czasu od rozpoczęcia terapii DOC wynosiła około 120 miesięcy. Wnioski te oparto o osie czasu dla OS przedstawione w publikacji tego badania, brak jednak szczegółowych danych, zwłaszcza danych pozwalających wnioskować o czasie estymacji dla II i IV linii leczenia.”

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi HTA badania randomizowane powinny być ocenione zgodnie z zaleceniami Cochrane. W związku z czym taką ocenę, wykonaną przez analityka Agencji, przedstawiono poniżej.

Tabela 16. Ocena RCT wg Cochrane

Ryzyko błędu	AFFIRM	COA-AA-301
Procedura randomizacji (selection bias)	Niskie ryzyko (blokowa randomizacja ze stratyfikacją)	Niskie ryzyko (blokowa randomizacja ze stratyfikacją)
Utajnienie randomizacji (selection bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko

	(centralnie z interaktywnym systemem rozpoznawania głosu przy użyciu metody permutacji blokowej)	(interaktywny system odpowiedzi stosujący losowy rozkład generowany przez zewnętrznego dostawcę)
Zaślepienie chorych i personelu medycznego (performance bias)	Niskie ryzyko*	Niskie ryzyko (byli zaślepieni do zakończenia badania)
Zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (detection bias)	Niskie ryzyko* (zaślepieno badacza i zespół sponsora, który dokonywał analizy danych)	Niskie ryzyko (zaślepieno sponsora, członków niezależnego komitetu monitorowania danych i statystyka, zatrudnionego przez niezależną organizację badań klinicznych)
Niekompletne dane w ocenie punktów końcowych (attrition bias)	Niskie-wysokie ryzyko (leczenie przerwano u 71,1% z grupy ENZ i 95,2% w grupie PLC**, skuteczność i bezpieczeństwo oceniono w analizie ITT, z wyjątkiem jakości życia*** i odpowiedzi na leczenie***, niekompletne dane dla jakości życia****)	Niskie-wysokie ryzyko (nie podano dokładnych informacji o przerywaniu leczenia, skuteczność oceniono w analizie ITT, z wyjątkiem jakości życia i bezpieczeństwa***, niekompletne dane dla jakości życia****)
Selektywna prezentacji wyników (reporting bias)	Niskie ryzyko (pomimo nieprzedstawienia wyników dla jakości życia wg EQ-5D, punkt ten oceniano tylko w wybranych ośrodkach)	Niskie ryzyko (przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych określonych w protokole)
Inne (other bias)	nie zidentyfikowano	nie zidentyfikowano

\*przydział do poszczególnych grup mógł być odślepiony, gdy pacjent doświadczył progresji i kiedy wiedza o przydziale do leczenia mogła zmienić kolejność leczenia.

\*\* najczęstsze przyczyny zakończenia leczenia między ENZ a PLC: progresja choroby (55,1% vs 74,2%), zdarzenia niepożądane (7,6% vs 9,8%), wycofanie zgody (2,9% vs 5,0%), inne (3,3% vs 4,5%), zgon (2,1% vs 1,5%), zmiany protokołu (0,1% vs 0,3%).

\*\*\* w obu badaniach jakość życia, a w badaniu AFFIRM odpowiedź na leczenie wg PSA oceniono w populacji z  $\geq 1$  oceną po ocenie wstępnej, a odpowiedź na leczenie w ocenie tkanek miękkich – w populacji z mierzalną chorobą, natomiast w badaniu COU-AA-201 bezpieczeństwo oceniono w populacji PP (0,8% pacjentów nie otrzymało zaplanowanego leczenia).

\*\*\*\* w badaniu AFFIRM (wg Fizazi 2014) odsetek kompletności wyników w każdym okresie obserwacji był wysoki, dla pacjentów pozostających na leczeniu 92-96% w pierwszych 25 tygodniach oraz 67-100% dla pozostałych ocen. Jednak odsetek wypadnięć w obu grupach spowodował, że 9% pacjentów w grupie PLC i 35% w ENZ były dostępne po 49 tyg. Odsetek wypadnięć (który także obejmował brakujące dane po przerwaniu leczenia w ocenie PP) był wyższy w grupie PLC, głównie z powodu progresji choroby. W badaniu COA-AA-301 (wg Harland 2013) skumulowana liczba dostępnych danych, z wyłączeniem zgonu i wypadnięć z badania, po aktualizacji wyniosła 91,3% w cyklu 28.

Populacje włączone do badania AFFIRM i COU-AA-301 były inne niż te zgodne z kryteriami selekcji do ocenianego programu lekowego, np. w badaniach odpowiednio 8,5% i 10,6% pacjentów miało 2 stopień sprawności wg ECOG, natomiast do programu mogą być kwalifikowani pacjenci tylko z 0-1 stanem wg ECOG. Dodatkowo kryteria wyłączenia pacjentów do badań były dużo liczniejsze i dokładniejsze niż te podane w programie lekowym, np. z badania AFFIRM wyłączano pacjentów z progresją RGK w trakcie leczenia ketokonazolem w wywiadzie lub z zamiarem stosowania tego leku w badaniu czy też pacjentów z ciężkimi współistniejącymi chorobami/zaburzeniami mogącymi wpłynąć na udział chorego w badaniu, natomiast w projekcie programu nie zawarto ww. warunków. Tym samym nie udowodniono skuteczność enzalutamidu w podgrupach wyłączonych z badania, które mogą kwalifikować się do programu lekowego.

Kryteria kwalifikacji do badań AFFIRM i COU-AA-301 informowały, m.in. o wcześniejszych, maksymalnie 2 rodzajach chemioterapii, w tym co najmniej 1 opartej na docetakselu. Jednak w badaniach nie podano jakie inne chemioterapie mogły być stosowane u tych pacjentów. W kryteriach uniemożliwiających włączenie chorego do programu zawarto, m.in. wcześniejsze leczenie abirateronem. W badaniu AFFIRM jako jedno z kryteriów wyłączenia podano udział we wcześniejszym, innym badaniu klinicznym, oceniającym m.in. leki blokujące syntezę androgenów (np. octanu abirateronu), chyba że pacjent miał wzrost PSA w porównaniu do wartości początkowych w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia tym lekiem. W związku z czym nie wiemy jaki odsetek pacjentów mógł przyjmować octanem abirateronu, przed leczeniem enzalutamidem.

W badaniu AFFIRM (Scher 2012) poinformowano, że po wcześniej określonej wstępnej analizie (dla 520 zgonów) badanie zostało odślepione, a pacjentom leczonym placebo zaoferowano leczenie enzalutamidem. Wyniki wstępnej analizy pomimo, że były pozytywne, uznano za nie w pełni dojrzałe, gdyż oszacowano je na podstawie 43% całkowitej populacji badania. Dodatkowe, zaktualizowane wyniki dla 645 zdarzeń (99% łącznie założonych zdarzeń dla ostatecznej analizy) zebrano w fazie otwartej badania. Jak podano w dokumencie EMA 2013 przeżycie całkowite jest solidnym punktem końcowym, który w niewielkim stopniu może być zaburzony przez taki czynnik jak zaślepienie; ponadto w czasie wykonania tej analizy żaden pacjent nie dokonał zmiany leczenia. Kolejne wyniki dla 734 zdarzeń (61,2% całkowitej populacji badania) objęły 22 pacjentów, którzy przeszli do grupy aktywnego leczenia. Z tego względu wyniki te mogą być obarczone błędem, jednak wydaje się on być minimalny. W badaniu COU-AA-301 (Fizazi 2012a) poinformowano, że analizę dla pierwszorzędowego punktu końcowego

(OS) przeprowadzono w momencie wystąpienia 97% zgonów (775 z 797 zdarzeń) predefiniowanych w protokole badania (775 z 797 zdarzeń zgonów) Jednocześnie wskazano, że wpływ tego odstąpienia na wynik całkowity jest prawdopodobnie pomijalny. Ponadto w tym badaniu (Harlan 2013) podano, że dłuższy okres obserwacji miał charakter analizy eksploracyjnej, co wiąże się z jej ograniczeniami.

W badaniu Caffo 2015b warto zwrócić uwagę na ograniczenia metodologiczne wynikające z oceny wyników leczenia. Pomiary dla punktów końcowych: odpowiedź na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich oraz przeżycie wolne od progresji na podstawie oceny radiologicznej, wykonywano z różną częstotliwością. Mogło to skutkować błędną interpretacją wyników przez poszczególnych lekarzy (powodować skrócenie lub wydłużeniem PFS i wpływać na wykrycie odpowiedzi lub progresji radiologicznej).

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

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

„Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy niniejszej analizy klinicznej wskazują następujące ograniczenia (...):

- nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących opiniowaną technologię medyczną z wybranym potencjalnym komparatorem;
- homogeniczność badań AFFIRM i COU-AA-301 zakwalifikowanych do porównania pośredniego (podstawowa analiza) oceniono jako średnią; założono konserwatywnie, iż wspólna referencja (PLC+BSC) jest wystarczająco spójna do przeprowadzenia porównania pośredniego ENZ+BSC vs ABI+BSC, pomimo, iż w badaniach przedstawione są informacje, że chorzy mogli stosować dane leczenie (np. prednizon w badaniu AFFIRM lub bisfosfonian w badaniu COU-AA-301), co nie jest jednoznaczne z tym, że wszyscy chorzy dane leczenie przyjmowali; główną różnicą we wspólnej referencji (PLC+BSC) przyjmowanej w obydwu badaniach jest prednizon przyjmowany obowiązkowo w badaniu COU-AA-301;
- homogeniczność badań AFFIRM i Sun 2016 (w tym także metaanaliza badań COU-AA-301 i Sun 2016) została oceniona jako niska. Badanie Sun 2016 jest badaniem pomostowym symulującym badanie COU-AA-301, przeprowadzone na chorych rasy żółtej. Badanie heterogeniczne względem COU-AA-301 (utrudnione wykonanie wiarygodnej metaanalizy) oraz względem AFFIRM (utrudnione wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego). Heterogeniczność zaobserwowano w zakresie: populacji (rasa, wielkość próby, stopień złośliwości nowotworu wg skali Gleasona), metodyki (moc testu statystycznego określana dla punktu końcowego PFS, natomiast w badaniach AFFIRM i COU-AA-301 dla OS) oraz punktów końcowych (wyniki dla istotnego punktu końcowego jakim jest OS różnią się znacząco, w odróżnieniu od badania COU-AA-301, nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy między grupami);
- w analizie uwzględniono tylko najdłuższe okresy obserwacji, z wyjątkiem sytuacji w której uwzględnienie innego okresu obserwacji umożliwiłoby wykonanie porównania pośredniego;
- w przypadku części punktów końcowych odnotowano nieznaczące różnice w definicjach oraz w okresie raportowania, co może wpływać na jakość porównań pośrednich ENZ+BSC względem ABI+BSC;”
- „w analizie skuteczności odstąpiono od obliczania parametrów NNT i NNH podczas analizy punktów końcowych, w których zidentyfikowano rozbieżności w okresie raportowania punktu końcowego (porównanie pośrednie ENZ+BSC vs ABI+BSC jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P), a parametry OR i RD dla tych porównań należy traktować z ostrożnością;
- analiza wieloczynnikowa OS przedstawiona w porównaniu pośrednim ENZ+BSC względem ABI+BSC może być obciążona błędem ze względu na możliwe różnice w doborze czynników w obydwu badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; nie ma pewności co do spójności w czynnikach prognostycznych uwzględnianych w każdym z badań (...).”

Ponadto homogeniczność między badaniami AFFIRM i COU-AA-301 uznano za średnią na podstawie, m.in.: odmiennych parametrów służących stratyfikacji, różnic w definicji niektórych punktów końcowych (przeżycie wolne od progresji, odpowiedź na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich, zdarzenia kostne, profil bezpieczeństwa), rozbieżności w okresach obserwacji niektórych punktów końcowych (znaczących dla jakości życia i nieznaczących dla odpowiedzi na leczenie, profilu bezpieczeństwa). Dodatkowo wykazano znaczne różnice między ww. badaniami w grupach PLC+BSC w medianach czasu do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia wg FACT-P, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby czy czasu przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych (dłuższe mediany dla ww. punktów końcowych obserwowano w badaniu COU-AA-301, co autorzy AKL wnioskodawcy wiązali z przyjmowaniem prednizonu przez wszystkich pacjentów, co mogło mieć wpływ na wyniki leczenia).

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Syntezę danych przeprowadzono zgodnie z aktualnymi wytycznymi HTA, wyjątkiem był brak uzasadnienia zastosowanej metody analitycznej.

Oprócz różnic wymienionych w analizie wnioskodawcy między badaniami AFFIRMA i COU-AA-301 obserwowano także różnice w charakterystykach pacjentów, np. w badaniu AFFIRM uwzględniono oprócz pacjentów z 1-2 wcześniejszymi chemioterapiami, także 2,7% pacjentów, którzy przyjmowali  $\geq 3$  schematy chemioterapii (grupa ta nie spełniała kryterium włączenia do tego badania).

W AKL wnioskodawcy publikację Fizazi 2014, podano jako źródło danych dla częstości zdarzeń kosztnych w okresie 12 miesięcy. W ww. publikacji nie można było odnaleźć niniejszych wyników, dlatego też w przedmiotowej AWA podano dane dla częstości tych zdarzeń w medianie 14,4 miesięcy, dokonując stosownych obliczeń własnych.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### **Skuteczność kliniczna – porównanie pośrednie**

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki z analizy głównej wnioskodawcy dla całkowitej populacji włączonej do badań. Ze względu na ograniczenia (opisane w roz. 4.1.3.2. i 4.1.4.) nie podano wyników analizy wrażliwości (wnioski z analizy podstawowej i wrażliwości porównano w roz. 4.3.) i analiz w podgrupach, które znajdują się w roz. 6.11 analizy wnioskodawcy. W poniższych tabelach wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 17. Wyniki porównania pośredniego ENZ vs ABI wg AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie AFFIRM (Scher 2012, Fizazi 2014, EMA 2013)				Badanie COU-AA-301 (de Bono 2011, Fizazi 2012a, Harland 2013, Logothetis 2012, ChPL Zytiga)				Porównanie pośrednie (ENZ vs ABI)	
	Okres obserwacji	ENZ	PLC	HR/OR/RD (95%CI)	Okres obserwacji	ABI	PLC	HR/OR/RD (95%CI)	HR/OR/RD (95%CI)	
Przeżycie całkowite OS – mediana [m-ce]	dane dla 645 zgonów <sup>A</sup>	bd	bd	HR <b>0,67</b> (0,57; 0,79)	dane dla 775 zgonów <sup>B</sup> – mediana 20,2 m-ca	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)	HR <b>0,74</b> (0,64; 0,86)	HR 0,91 (0,73; 1,13)	
	dane dla 734 zgonów <sup>A</sup>	bd	bd	HR <b>0,70</b> (0,60; 0,81)		HR 0,94 (0,76; 1,16)				
Poprawa jakości życia wg FACT-P [% pacjentów]	mediana 14,4 m-ca	42,2 (275/652)	14,5 (36/248)	OR <b>4,30</b> (2,92; 6,32)	mediana 20,2 m-ca	48,1 (271/563)	31,9 (87/273)	OR <b>1,98</b> (1,46; 2,69)	OR <b>2,17</b> (1,33; 3,55)	
				RD <b>0,28</b> (0,22; 0,33)				RD <b>0,16</b> (0,09; 0,23)	RD <b>0,12</b> (0,03; 0,21)	
Czas do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia – mediana [m-ce]	mediana 14,4 m-ca	9,0 (8,3; 11,1)	3,7 (3,0; 4,2)	HR <b>0,45</b> (0,37; 0,55)	mediana 20,2 m-ca	14,0 (bd)	8,4 (bd)	HR <b>0,61</b> (0,50; 0,74)	HR <b>0,74</b> (0,56; 0,98)	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby – mediana [m-ce]	wg stężenia PSA	bd	8,3 (5,8; 8,3)	3,0 (2,9; 3,7)	HR <b>0,25</b> (0,20; 0,30)	bd	8,5 (8,3; 11,1)	6,6 (5,6; 8,3)	HR <b>0,63</b> (0,52; 0,78)	HR <b>0,39</b> (0,30; 0,52)
	wg badania radiograficznego		8,3 (8,2; 9,4)	2,9 (2,8; 3,4)	HR <b>0,40</b> (0,35; 0,47)		5,6 (5,6; 6,5)	3,6 (2,9; 5,5)	HR <b>0,66</b> (0,58; 0,76)	HR <b>0,61</b> (0,50; 0,75)
Odpowiedź na leczenie [% pacjentów]	Spadek PSA ≥50% <sup>C</sup>	mediana 14,4 m-ca	54,0 (395/731)	1,5 (5/330)	OR <b>76,41</b> (31,22; 187,04)	mediana 12,8 m-ca	29,1 (232/797)	5,5 (22/398)	OR <b>7,02</b> (4,45; 11,08)	OR <b>10,88</b> (3,99; 29,73)
			RD <b>0,53</b> (0,49; 0,56)	RD <b>0,24</b> (0,20; 0,27)						
	na podst. oceny tkanek miękkich <sup>D</sup>		28,9 (129/446)	3,8 (8/208)	OR <b>10,17</b> (4,87; 21,23)		14,0 (55/392)	2,8 (5/181)	OR <b>5,74</b> (2,26; 14,61)	OR 1,77 (0,54; 5,82)
			RD <b>0,25</b> (0,20; 0,30)	RD <b>0,11</b> (0,07; 0,15)	RD <b>0,14</b> (0,08; 0,20)					
Czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych – mediana [m-ce]	bd	16,7 (14,6; 19,1)	13,3 (9,9; n/o)	HR <b>0,69</b> (0,57; 0,84)	bd	25,0 (25,0; n/o)	20,3 (16,9; n/o)	HR <b>0,62 (0,48; 0,79)</b>	HR 1,12 (0,82; 1,54)	
Częstość zdarzeń kostnych [% pacjentów]	mediana 14,4 m-ca	36,0 (287/800) <sup>E</sup>	40,0 (161/399) <sup>E</sup>	OR 0,84 (0,66; 1,08)	12 m-ce	30,0 (239/797)	39,9 (159/398)	OR <b>0,64</b> (0,50; 0,83)	OR 1,31 (0,92; 1,87)	
				RD -0,04 (-0,10; 0,02)				RD <b>-0,10</b> (-0,16; -0,04)	RD 0,06 (-0,03; 0,15)	

<sup>A</sup> wg EMA 2013 wyniki dla 645 zgonów (54% całkowitej populacji) zebrano po odśpieniu badania, a wyniki dla 734 zgonów (61,2%) mogą być obarczone pewnym błędem, gdyż obejmują one 22 chorych z grupy PLC (5,5%), którzy przeszli do leczenia enzalutamidem (*cross-over*), jednakże wydaje się on być minimalny.

<sup>B</sup> wg publikacji Fizazi 2012a wyniki dla 775 zgonów (97%) pochodzą z analizy końcowej badania COU-AA-301, wykonanej zanim nastąpiło przejście pacjentów przyjmujących PLC do grupy ABI.

<sup>C</sup> względem wartości początkowych.

<sup>D</sup> obiektywna odpowiedź na leczenie u pacjentów z mierzalną chorobą.

<sup>E</sup> podano zgodnie z publikacją Fizazi 2014, w związku z czym przeprowadzono obliczenia własne (por. z tab. 44 AKL wnioskodawcy).

n/o – nie do oszacowania.



Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego między enzalutamidem a octanem abirateronu, za pomocą wspólnej grupy referencyjnej (placebo) wskazały brak różnic istotnych statystycznie pod względem: czasu przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy), czasu przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych oraz częstości zdarzeń kostnych.

Pomiędzy porównywanymi grupami wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji odnośnie: jakości życia (w wyniku ogółem), czasu do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia, czasu do przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej zarówno wg stężenia PSA, jak i na podstawie badania radiograficznego, odpowiedzi na leczenie ocenianej zarówno wg stężenia PSA, jak i na podstawie tkanek miękkich.

Warto zwrócić uwagę, że **wyniki porównania pośredniego należy traktować z ostrożnością, m.in. ze względu na zidentyfikowane różnice między badaniami** (patrz pkt. 4.1.4.).

### **Skuteczność praktyczna**

Poniższe dane pochodzą z retrospektywnego badania Caffo 2015b, obejmującego 260 pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami, po wcześniejszym leczeniu docetakselem (II linia leczenia) i innym nowym lekiem (III linia leczenia). Mediana (IQR) okresu obserwacji dla III linii leczenia wyniosła: 6 (4; 11) miesięcy.

W niniejszej AWA nie przedstawiono wyników dla IV linii leczenia, gdyż sekwencja leczenia nie była zgodna z zapisami programu lekowego (tj. przed enzalutamidem stosowano octan abirateronu). Nie przedstawiono także wyników dla II linii w podziale na podgrupy, gdyż nie odnaleziono ich w publikacji źródłowej.

**Tabela 18. Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej z porównawczego badania obserwacyjnego Caffo 2015b**

Punkt końcowy	II linia leczenia (po niepowodzeniu DOC)		III linia leczenia (po niepowodzeniu DOC i 1 z nowych terapii: ABI lub ENZ, lub KAB)	
	ENZ (N=28)	ABI (N=143)	ENZ (N=70)	ABI (N=80)
Przeżycie całkowite – mediana [m-ce (IQR)] <sup>A</sup>	n/o (14; nd)	20 (14; 30)	10 (5; nd)	15 (6; 24)
Przeżycie wolne od pgrgresji choroby – mediana [m-ce (IQR)] <sup>A</sup>	5 (3; 6)	7 (4; 10)	4 (2; 6)	5 (3; 10)
Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA [% pacjentów]	36 (n=10)	31 (n=44)	20 (n=14)	24 (n=19)
Odpowiedź na leczenie na podstawie tkanek miękkich [% pacjentów]	7 (n=2)	14 (20)	10 (n=7)	15 (n=12)

<sup>A</sup> obliczono od rozpoczęcia podawania każdej z linii leczenia.

NO – nie do oszacowania, nd – nie dotyczy.

W badaniu Caffo 2015b w II linii leczenia w grupie enzalutamidu nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, a w grupie abirateronu wyniosła ona 20 miesięcy. Przy porównaniu enzalutamidu do octanu abirateronu obserwowano krótszą medianę przeżycia wolnego od progresji o 2 miesiące. Między porównywanymi grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA (OR=1,25 [95% CI: 0,53; 2,93]) oraz oceny tkanek miękkich (OR=0,47 [95% CI: 0,10; 2,15]).

W III linii leczenia dla porównania enzalutamidu do octanu abirateronu obserwowano krótszą medianę przeżycia całkowitego o 5 miesięcy oraz krótszą medianę przeżycia wolnego od progresji o 1 miesiąc. Między porównywanymi grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA (OR=0,80 [95% CI: 0,373; 1,75]) oraz oceny tkanek miękkich (OR=0,63 [95% CI: 0,23; 1,70]).

#### **4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa**

Poza zdarzeniami niepożądanymi, włączonymi do porównania pośredniego, przedstawionymi w poniższej tabeli, w AKL wnioskodawcy podano także informacje o zgonach z badania AFFIRM.

W okresie do stycznia 2012 r. (dane dla 645 zgonów) w grupie ENZ+BSC w porównaniu do PLC+BSC obserwowano łącznie 49,8% vs 61,9% zgonów, w tym 43,5% vs 54,9% z powodu progresji choroby, 3,4% vs 4,8% z innych powodów oraz 2,9% vs 2,3% z nieznanymi powodów. W badaniu raportowano także odpowiednio: 0,3% vs 0,3% zgonów występujących ≤30 dni po podaniu pierwszej dawki leku oraz 8,8% vs 6,3% mających miejsce ≤30 dni po podaniu ostatniej dawki leku [FDA 2012].

Ponadto w raporcie EMA 2012 poinformowano o zgonach z badania COU-AA-301. W grupie ABI+BSC w porównaniu do PLC+BSC wystąpiło 12,3% vs 14,0% zgonów w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki leku (głównie z powodu progresji choroby), w tym 8,1% vs 10,4% związanych z chorobą, 3,7% vs 3,6% z powodów innych oraz 0,5% vs 0% z nieznanymi powodami [EMA 2012].

### Porównanie pośrednie

Okres obserwacji zdarzeń niepożądanych w badaniu AFFIRM wyniósł: 9,3 miesiąca dla ENZ+BSC i 4 miesiące dla PLC+BSC, a w badaniu COU-AA-301: 8,4 miesiąca dla ABI+BSC vs 4,6 m-ca dla PLC+BSC.

**Tabela 19. Zdarzenia niepożądane ogółem i ciężkie zdarzenia niepożądane – wyniki porównania pośredniego ENZ vs ABI**

Punkt końcowy		Badanie AFFIRM (Scher 2012, EMA 2013)				Badanie COU-AA-301 (EMA 2012)				Porównanie pośrednie ENZ vs ABI	
		% pacjentów		OR (95%CI)	RD (95%CI)	% pacjentów		OR (95%CI)	RD (95%CI)	OR (95%CI)	RD (95%CI)
		ENZ	PLC			ABI	PLC				
Zdarzenia niepożądane	ogółem	98,1	97,7	1,21 (0,52; 2,78)	0,004 (-0,01; 0,02)	99,1	99,0	1,15 (0,33; 3,95)	0,001 (-0,01; 0,01)	1,05 (0,24; 4,70)	0,003 (-0,02; 0,02)
	≥ 3 stopnia	45,3	53,1	0,73 (0,57; 0,93)	-0,08 (-0,14; -0,02)	60,4	60,9	0,98 (0,77; 1,26)	-0,005 (-0,06; 0,05)	0,74 (0,53; 1,05)	-0,08 (-0,16; 0,01)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	ogółem	33,5	38,6	0,80 (0,62; 1,03)	-0,05 (-0,11; 0,01)	42,4	43,7	0,95 (0,74; 1,21)	-0,01 (-0,07; 0,05)	0,84 (0,59; 1,20)	-0,04 (-0,12; 0,04)
	≥ 3 stopnia	28,4	33,6	0,78 (0,61; 1,01)	-0,05 (-0,11; 0,004)	36,4	37,6	0,95 (0,74; 1,22)	-0,01 (-0,07; 0,05)	0,82 (0,58; 1,17)	-0,04 (-0,12; 0,04)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu		2,9	3,5	0,81 (0,41; 1,60)	-0,01 (-0,03; 0,02)	13,3	15,5	0,84 (0,59; 1,18)	-0,02 (-0,06; 0,02)	0,96 (0,45; 2,07)	0,01 (-0,04; 0,06)
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem		5,3	5,8	0,91 (0,54; 1,53)	-0,01 (-0,03; 0,02)	9,2	5,6	<b>1,72</b> <b>(1,05; 2,81)</b>	<b>0,04</b> <b>(0,01; 0,07)</b>	0,53 (0,26; 1,08)	<b>-0,05</b> <b>(-0,09; -0,01)</b>
Ciężkie zakażenia dróg moczowych		0,9	1,3	0,70 (0,22; 2,21)	-0,004 (-0,02; 0,01)	2,0	1,0	2,01 (0,67; 6,06)	0,01 (-0,004; 0,02)	0,35 (0,07; 1,72)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Ciężkie zapalenie płuc		1,6	1,5	1,08 (0,41; 2,87)	0,001 (-0,01; 0,02)	2,4	1,0	2,40 (0,81; 7,10)	0,01 (-0,001; 0,03)	0,45 (0,10; 1,93)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem		3,1	3,8	0,83 (0,43; 1,58)	-0,01 (-0,03; 0,02)	3,9	4,3	0,90 (0,49; 1,66)	-0,004 (-0,03; 0,02)	0,92 (0,38; 2,25)	-0,01 (-0,04; 0,03)
Ciężka niedokrwistość		2,6	3,0	0,87 (0,42; 1,79)	-0,004 (-0,02; 0,02)	3,0	3,6	0,85 (0,43; 1,66)	-0,01 (-0,03; 0,02)	1,02 (0,38; 2,76)	0,01 (-0,03; 0,04)
Ciężkie zaburzenia układu nerwowego ogółem		11,1	8,3	1,39 (0,91; 2,11)	0,03 (-0,01; 0,06)	7,0	8,6	0,79 (0,51; 1,24)	-0,02 (-0,05; 0,02)	1,76 (0,95; 3,24)	<b>0,05</b> <b>(0,001; 0,10)</b>
Ciężka kompresja rdzenia kręgowego		6,0	3,8	1,63 (0,90; 2,96)	0,02 (-0,003; 0,05)	2,8	4,3	0,63 (0,33; 1,21)	-0,02 (-0,04; 0,01)	<b>2,59</b> <b>(1,07; 6,24)</b>	<b>0,04</b> <b>(0,004; 0,08)</b>
Ciężkie zaburzenia układu oddechowego		2,1	2,5	0,84 (0,38; 1,86)	-0,004 (-0,02; 0,01)	3,3	4,6	0,71 (0,38; 1,31)	-0,01 (-0,04; 0,01)	1,18 (0,43; 3,24)	0,01 (-0,02; 0,04)

Punkt końcowy	Badanie AFFIRM (Scher 2012, EMA 2013)				Badanie COU-AA-301 (EMA 2012)				Porównanie pośrednie ENZ vs ABI	
	% pacjentów		OR (95%CI)	RD (95%CI)	% pacjentów		OR (95%CI)	RD (95%CI)	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	ENZ	PLC			ABI	PLC				
Ciężka zatorowość płucna	0,4	1,0	0,37 (0,08; 1,67)	-0,01 (-0,02; 0,004)	0,8	2,5	<b>0,29</b> <b>(0,11; 0,81)</b>	<b>-0,02</b> <b>(-0,03; -0,001)</b>	1,28 (0,21; 7,86)	0,01 (-0,01; 0,03)
Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit ogółem	3,9	5,5	0,69 (0,39; 1,21)	-0,02 (-0,04; 0,01)	6,2	6,6	0,93 (0,57; 1,53)	-0,004 (-0,03; 0,03)	0,74 (0,35; 1,57)	-0,02 (-0,06; 0,02)
Ciężkie wymioty	0,3	2,0	0,12 (0,03; 0,58)	<b>-0,02</b> <b>(-0,03; -0,003)</b>	2,0	2,3	0,88 (0,39; 2,02)	-0,003 (-0,02; 0,02)	0,14 (0,03; 0,74)	-0,02 (-0,04; 0,01)
Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	6,5	4,3	1,56 (0,89; 2,74)	0,02 (-0,004; 0,05)	6,7	9,9	0,65 (0,42; 1,01)	-0,03 (-0,07; 0,002)	<b>2,40</b> <b>(1,18; 4,90)</b>	<b>0,05</b> <b>(0,01; 0,10)</b>
Ciężki ból kostny	1,4	1,0	1,38 (0,44; 4,35)	0,004 (-0,01; 0,02)	2,0	3,3	0,61 (0,29; 1,27)	-0,01 (-0,03; 0,01)	2,26 (0,58; 8,84)	0,01 (-0,01; 0,04)
Ciężki ból pleców	1,4	1,8	0,78 (0,30; 2,03)	-0,004 (-0,02; 0,01)	1,0	2,8	0,36 (0,14; 0,89)	<b>-0,02</b> <b>(-0,04; -0,0001)</b>	2,17 (0,57; 8,19)	0,02 (-0,01; 0,04)
Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	4,4	5,8	0,75 (0,44; 1,28)	-0,01 (-0,04; 0,01)	5,9	6,6	0,89 (0,55; 1,47)	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,84 (0,41; 1,74)	0,00 (-0,04; 0,04)
Ciężki krwimocz	1,5	1,3	1,20 (0,42; 3,43)	0,003 (-0,01; 0,02)	1,4	2,8	0,49 (0,21; 1,14)	-0,01 (-0,03; 0,004)	2,45 (0,64; 9,43)	0,01 (-0,01; 0,04)
Ciężkie zatrzymanie moczu	0,4	2,0	0,18 (0,05; 0,70)	<b>-0,02</b> <b>(-0,03; -0,002)</b>	1,0	1,3	0,79 (0,26; 2,45)	-0,003 (-0,02; 0,01)	0,23 (0,04; 1,29)	-0,02 (-0,04; 0,004)
Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	4,0	6,3	0,62 (0,36; 1,07)	-0,02 (-0,05; 0,005)	5,9	7,6	0,77 (0,48; 1,23)	-0,02 (-0,05; 0,01)	0,81 (0,39; 1,65)	0,00 (-0,04; 0,04)
Ciężka gorączka	0,3	1,3	0,20 (0,04; 1,02)	-0,01 (-0,02; 0,001)	0,6	2,3	0,27 (0,09; 0,82)	<b>-0,02</b> <b>(-0,03; -0,0008)</b>	0,74 (0,10; 5,26)	0,01 (-0,01; 0,03)

Wyniki porównania pośredniego enzalutamidu z octanem abirateronu nie wykazały istotnych statystycznie różnic pod względem częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. W przypadku poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych, w grupie przyjmującej enzalutamid zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem (tylko w bezwzględny ryzyku), natomiast większą częstość występowania: ciężkich zaburzeń układu nerwowego ogółem (tylko w bezwzględny ryzyku), ciężkiej kompresji rdzenia kręgowego oraz ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem (w obu ocenianych parametrach).

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie – wyniki porównania pośredniego ENZ vs ABI

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

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

Wyniki porównania pośredniego enzalutamidu z octanem abirateronu nie wykazały istotnych statystycznie różnic w częstości występowania większości zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie. Różnice istotne statystycznie odnotowano jedynie w bezwzględny zmniejszeniu ryzyka wystąpienia: zakażeń dróg moczowych oraz nudności w grupie enzalutamidu w porównaniu z komparatorem.

### **Dodatkowe bezpieczeństwo**

Do wieloośrodkowego badania Joshua 2015 (program rozszerzonego dostępu w Ameryce Północnej) włączono 508 pacjentów z opornym na kastrację RGG, po wcześniejszym leczeniu docetaksem (100%). Warto zauważyć, że oprócz docetakselu chorzy mogli dostawać wcześniej również inne leki, np.: abirateron (76,1%), kabazytaksel (28,6%). 507 chorych otrzymało co najmniej 1 dawkę ENZ (160 mg/dzień) w okresie obserwacji 2,6 miesiąca (zakres: 0,03-9,07), dla takiej też populacji przeprowadzono analizę bezpieczeństwa.

Działania niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 50 pacjentów (9,9%). Najczęstszą przyczyną zgonów była: progresja nowotworu złośliwego (n=39; 7,7%), wśród których 2 chorych miało także inne działania niepożądane prowadzące do śmierci (perforacja żołądkowo-jelitowa lub sepsa), żadnej nie uznano za związanej z leczeniem. 7 innych pacjentów miało działania niepożądane niezwiązane z leczeniem, które prowadziły do zgonu (udar zatorowy, przerzuty do centralnego układu nerwowego, niedokrwistość, zgon [nie określono inaczej], zastoinowa niewydolność serca, niewydolność wątroby związana z przerzutami do wątroby oraz zatrzymanie akcji serca wraz z krwotokiem z niższego odcinka przewodu pokarmowego). Działania niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu wystąpiły u 4 pacjentów (0,8%), w tym dla 3 uznano ten związek za możliwy (udar mózgu, ostry zawał mięśnia sercowego i zawał mięśnia sercowego), a dla 1 – związku nie wykazano dla pozostałych zdarzeń (zgonu nie określono inaczej), tym samym uznano możliwą relację leku (zgodnie z protokołem).

U 88,2% chorych wystąpiły działania niepożądane ogółem, a u 42,8% w co najmniej 3 stopniu ciężkości. Najczęstszym działaniem niepożądanym ogółem i z  $\geq 3$  stopniem ciężkości było zmęczenie, występujące odpowiednio u 39,1% i 9,9% osób.

Działania niepożądane związane z leczeniem w jakimkolwiek stopniu obserwowano u 55,2% chorych, a te z co najmniej 3 stopniem ciężkości u 14,2% pacjentów. Ponadto działania niepożądane związane z lekiem, prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 19 pacjentów (3,7%), te które wystąpiły u  $\geq 2$  pacjentów to: zmęczenie (n=4 (0,8%), napady drgawkowe (n=3, 0,6%) i duszności (n=2 (0,4%).

U 28,2% pacjentów obserwowano poważne działania niepożądane ogółem, a u 25,2% w co najmniej 3 stopniu ciężkości. Najczęstszym poważnym działaniem niepożądanym była progresja choroby, która wystąpiła u 7,9% chorych, a najczęstszym poważnym działaniem niepożądanym związanym z lekiem były drgawki, które raportowano u 0,8% chorych. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 21. Działania niepożądane obserwowane po leczeniu enzalutamidem w badaniu jednoramiennym Joshua 2015**

Działania niepożądane [n (%)]		N=507	
		w jakimkolwiek stopniu	$\geq 3$ stopniu
ogółem		447 (88,2)	217 (42,8)#
(możliwie lub prawdopodobnie) związane z leczeniem		280 (55,2)	72 (14,2)
poważne		143 (28,2)	128 (25,2)
poważne	progresja choroby	40 (7,9)	-
	zapalenie płuc	10 (2,0)	-
	zmęczenie	9 (1,8)	-
	niedokrwistość	8 (1,6)	-
	ból pleców	7 (1,4)	-
poważne, (możliwie lub prawdopodobnie) związane z leczeniem, obserwowane u >1 osoby	napady drgawkowe	4 (0,8)	-
	zmęczenie	3 (0,6)	-
	wymioty	2 (0,4)	-
zmęczenie		198 (39,1)	50 (9,9)
nudności		115 (22,7)	12 (2,4)
jadłowstręt		75 (14,8)	8 (1,6)
niedokrwistość		60 (11,8)	33 (6,5)
obrzęk obwodowy		58 (11,4)	1 (0,2)
ból pleców		52 (10,3)	14 (2,8)
wymioty		52 (10,3)	8 (1,6)
ból stawów		51 (10,1)	9 (1,8)
zaburzenia poznawcze/upośledzenie pamięci* <sup>^^</sup>		23 (4,5)	6 (1,2)
upadek*		12 (2,4)	3 (0,6)
nadcisnienie*		12 (2,4)	3 (0,6) <sup>^</sup>
halucynacje* <sup>^^^</sup>		8 (1,6)	0 (0,0)
złamania niepatologiczne*		7 (1,4)	4 (0,8)
obniżenie liczby neutrofilii*		7 (1,4)	4 (0,8)

napady drgawkowe*	4 (0,8)	3 (0,6)
istotne klinicznie zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi**	4 (0,8)##	-
istotne klinicznie zwiększenie ciśnienia rozkurczowego krwi***	1 (0,2)##	-
utrata przytomności*	1 (0,2)	1 (0,2)

^ nie obserwowano przypadków nadciśnienia w >3. stopniu nasilenia, ^^ w tym amnezja, upośledzenie pamięci, zaburzenia poznawcze, upośledzenie skupienia uwagi, ^^^ w tym omamy, halucynacje słuchowe i halucynacje wizualne, \* rozpatrywane jako zdarzenie szczególnego zainteresowania, \*\* przykładowo  $\geq 180$  mm Hg i wzrost o  $\geq 20$  mm Hg względem wartości początkowych, \*\*\* przykładowo  $\geq 105$  mm Hg i wzrost o  $\geq 15$  mm Hg względem wartości początkowych, # przy czym u 147 (29,0%) chorych wystąpiły zdarzenia w 3. stopniu nasilenia, u 20 (3,9%) zdarzenia w 4. stopniu nasilenia a u 50 (9,9%) chorych zdarzenia w 5. stopniu nasilenia tj. zdarzenie prowadzące do zgonu, ## stwierdzono nadciśnienie w wywiadzie.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

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

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji odnaleziono abstrakt (Caffo 2016), w którym zaktualizowano dane z badania Caffo 2015 o dłuższy okres obserwacji i ocenę większych grup pacjentów. Dane dotyczyły pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 nowe leki (ABI, ENZ, KAB) po docetakselu.

W abstrakcie Caffo 2016 podano, że obserwowano znamiennej statystycznie różnicę pod względem przeżycia całkowitego przy porównaniu trzech, sekwencyjnych strategii terapeutycznych: mediana OS pacjentów, którzy otrzymali ABI lub ENZ, a potem KAB; KAB, a następnie ABI lub ENZ oraz ENZ lub ABI, a potem ABI lub ENZ wyniosła odpowiednio: 11,9 miesiąca; 13,4 miesiąca oraz 8,3 miesiąca ( $p=0,01$ ).

**Tabela 22. Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej z aktualizacji badania obserwacyjnego Caffo 2016**

Punkt końcowy	II linia leczenia (po niepowodzeniu DOC)		III linia leczenia (po niepowodzeniu DOC i 1 z nowych terapii: ABI lub ENZ, lub KAB)	
	ENZ (N=41)	ABI (N=190)	ENZ (N=96)	ABI (N=105)
Przeżycie wolne od progresji choroby – mediana [m-ce]	6,2	7,4	3,3	4,6
Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA [% pacjentów]	41,5 (n=17)	38,9 (n=74)	19,8 (n=19)	27,6 (n=29)
Odpowiedź na leczenie na podstawie tkanek miękkich [% pacjentów]	17,1 (n=7)	20,0 (n=38)	8,3 (n=8)	13,3 (n=14)

Aktualizacja wyników nie zmieniła ogólnego kierunku ich interpretacji.

Przy porównaniu enzalutamidu do octanu abirateronu obserwowano krótszą medianę przeżycia wolnego od progresji o 1,2 miesiąca w II linii leczenia i o 1,3 miesiąca w III linii leczenia. Między porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamiennej statystycznie pod względem częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA oraz oceny tkanek miękkich zarówno w II, jak i w III linii leczenia ( $p>0,05$ ).

Ponadto w analizie wnioskodawcy przedstawiono dodatkowe dane dotyczące stosowania produktu Xtandi na podstawie PBRER (za okres 1.03.2015-30.08.2015).

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

Wg ChPL Xtandi najczęstszymi działaniami niepożądanymi enzalutamidu są: astenia/zmęczenie, uderzenia gorąca, ból głowy i nadciśnienie tętnicze (z częstością występowania  $\geq 1/10$ ). Inne ważne działania niepożądane obejmują: upadki, złamania niepatologiczne, zaburzenia funkcji poznawczych i neutropenię.

Warto zwrócić uwagę, że enzalutamid może wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ zgłaszano zdarzenia neurologiczne i psychiczne, w tym napad drgawkowy. W badaniu AFFIRM, spośród 800 pacjentów po chemioterapii, leczonych enzalutamidem w dawce 160 mg na dobę, u 6 pacjentów (0,8%) wystąpiły napady drgawkowe, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo drgawki nie występowały. U kilku z tych pacjentów występowały czynniki, które mogły mieć, niezależny wpływ na zwiększenie ryzyka wystąpienia napadów drgawkowych. Nie jest znany mechanizm obniżania progu drgawkowego przez enzalutamid, ale może on wynikać z tego że, jak pokazują dane z badań in vitro, enzalutamid oraz jego aktywny metabolit wiążą się z kanałem chlorkowym bramkowanym GABA i mogą hamować jego aktywność.

W analizie wnioskodawcy zamieszczono również dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania enzalutamidu, odnalezione na stronach EMA i FDA.

W dwóch dokumentach PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) z 2014 r. zwrócono „uwagę na 33 przypadki bólu mięśni u chorych otrzymujących enzalutamid. Podkreślono również możliwość neurologicznego pochodzenia skurczy, drgania i osłabienia mięśni.” Ponadto zaproponowano aktualizację ChPL, czyli dodanie do działań niepożądanych: bólu mięśni, skurczy mięśni, osłabienia mięśni, bólu pleców z częstością nieznaną. W kolejnych dokumentach z 2015 r. poinformowano o zaleceniu aktualizacji ChPL polegającej na „odnotowaniu u chorych stosujących ENZ zdarzeń niepożądanych o nieznannej częstości: trombocytopenia i biegunka. Dane te nie są jeszcze dostępne.”

W kolejnym dokumencie z 2015 r. „wskazano na upośledzenie funkcji wątroby związane z przyjmowaniem Xtandi” i stosowną aktualizację ChPL. W dokumentach z 2015 r. podano informacje o aktualizacji ChPL pod względem dodania do niego reakcji nadwrażliwości jako nowego ostrzeżenia oraz wysypki, obrzęku języka, warg, gardła, nudności i wymiotów jako działań niepożądanych o nieznannej częstości.

„W dokumencie wydanym przez FDA w 2012 r. wskazano na ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych u chorych stosujących produkt leczniczy Xtandi. (...) W badaniach klinicznych oceniających ENZ, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych ( $\geq 5\%$ ) należały: astenia/zmęczenie, ból pleców, biegunka, ból stawów, uderzenia gorąca, obrzęk obwodowy, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych, osłabienie mięśni, zawroty głowy, bezsenność, zakażenie dolnych dróg oddechowych, ucisk rdzenia kręgowego, zespół ogona końskiego, krwimocz, parestezje, niepokój i nadciśnienie.

W sierpniu 2012 roku na stronie FDA ukazał się komunikat dotyczący 5 zdarzeń niepożądanych zidentyfikowanych po wprowadzeniu leku na rynek. Wskazano nadwrażliwość, niedokrwistość, wysypkę, nudności i wymioty.”

Zgodnie z komunikatem FDA z 2015 r. raportowano przypadki zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) u chorych stosujących produkt leczniczy Xtandi. „PRES jest zaburzeniem neurologicznym, w ramach którego mogą występować szybko postępujące objawy takie jak: napady drgawkowe, ból głowy, senność, zmieszanie, ślepotą, inne zaburzenia neurologiczne lub zaburzenia widzenia, którym może towarzyszyć nadciśnienie.



Rozpoznanie PRES wymaga potwierdzenia na podstawie badania obrazowego mózgu np. rezonansu magnetycznego. U chorych, u których wystąpi PRES należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Xtandi<sup>®</sup>.

Ponadto w analizie wnioskodawcy zamieszczono dane z europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports) według, której po leczeniu enzalutamidem zgłaszano najczęściej „zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia żołądka i jelit, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz badania diagnostyczne.”

Ponadto analityk Agencji odnalazł komunikat, opublikowany po dacie złożenia przedmiotowego wniosku refundacyjnego, w którym poinformowano o przypadkach występowania hepatotoksyczności po leczeniu enzalutamidem [EMA PRAC 2016].

### 4.3. Komentarz Agencji

Wnioski z analizy wrażliwości wnioskodawcy, w której wykorzystano badanie AFFIRM i metaanalizę badań COU-AA-301 i Sun 2016 były zgodne z tymi z analizy podstawowej pod względem analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności (tj. przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji wg PSA, odpowiedzi na leczenie wg PSA i oceny tkanek miękkich) oraz bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane: ogółem,  $\geq 3$ . stopnia, ciężkie i prowadzące do zgonu, zakażenia dróg moczowych<sup>3</sup>, niedokrwistość, nadciśnienie, artralgia, ból kończyn, ból kostny, ból pleców, obrzęk obwodowy). W analizie wnioskodawcy zwrócono uwagę na dużą heterogeniczność między badaniami AFFIRM i COU-AA-301 a badaniem Sun 2016.

Do AKL wnioskodawcy włączono 2 przeglądy systematyczne (Zhang 2016 i Tan 2014), w których przeprowadzono porównania pośrednie między enzalutamidem a octanem abirateronu w populacji pacjentów z opornym na kastrację RGK po wcześniejszym leczeniu docetakselem. W opublikowanych przeglądach w celu wykonania ww. porównań wykorzystano te same badania, co w analizie podstawowej wnioskodawcy. W związku z czym wnioski z obu porównań były zgodne z wnioskami z AKL wnioskodawcy. Między porównywanymi grupami sugeruje się brak różnic istotnych statystycznie w pierwszorzędownym punkcie końcowym jakim było przeżycie całkowite<sup>4</sup> oraz przewagę enzalutamidu w drugorzędowych punktach końcowych jakimi były: czas wolny od progresji choroby wg PSA oraz oceny radiograficznej, odpowiedź na leczenie wg stężenia PSA. Ponadto w jednym z przeglądów podano, że nie wykazano różnic znamienych statystycznie dla czasu do wystąpienia zdarzenia kostnego między porównywanymi grupami, co również było zgodne z wnioskami z AKL wnioskodawcy. W jednym z przeglądów wykonano analizę statystyczną dla bezpieczeństwa porównywanych terapii, podobnie jak w AKL wnioskodawcy, natomiast w drugim zestawiono jedynie najważniejsze zdarzenia niepożądane dla tych technologii. Ogólnie wnioski z przeglądów były zgodne z tymi z analizy wnioskodawcy (nie obserwowano różnic znamienych statystycznie pod względem występowania: zmęczenia, biegunki czy zaburzeń funkcjonowania wątroby). Dodatkowo zwrócono w nich uwagę na występowanie napadów drgawkowych (0,8%) u osób przyjmujących enzalutamid, których nie obserwowano po octanie abirateronu oraz występowanie zatrzymania płynów (33,0%) i hipokaliemii (18,1%) po octanie abirateronu (związanych z podwyższonym poziomem mineralokortykoidów), których nie raportowano po enzalutamidzie. Ponadto w jednym z przeglądów zauważono nieznacznie więcej zaburzeń serca w grupie octanu abirateronu (6,1 do 15,9%). W obu przeglądach podkreślono potrzebę potwierdzenia tych wyników w badaniach head-to-head.

Dodatkowo w obu przeglądach zwrócono uwagę na ograniczenia niniejszych oszacowań wynikające z różnic w charakterystyce pacjentów z badań, w przyjmowaniu prednizonu (obowiązkowemu vs w razie potrzeby) czy okresach obserwacji badań, co zauważono również w analizie wnioskodawcy.

<sup>3</sup> W analizie wrażliwości nie wykazano różnic ani w OR ani RD, natomiast w analizie podstawowej wykazano różnice w RD na korzyść ENZ vs ABI oraz nie wykazano tych różnic w OR.

<sup>4</sup> Różnice w wynikach wynikały z zastosowania do obliczeń danych z badania AFFIRM z wcześniejszego okresu, czyli dla 520 zgonów w porównaniu z AKL wnioskodawcy (wykorzystano dane dla 646 i 734 zgonów) .

## 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 w Polsce enzalutamidu (nazwa handlowa Xtandi) w leczeniu dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem, finansowanego w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego.”

Wnioskowany lek nie jest aktualnie finansowany ze środków płatnika publicznego.

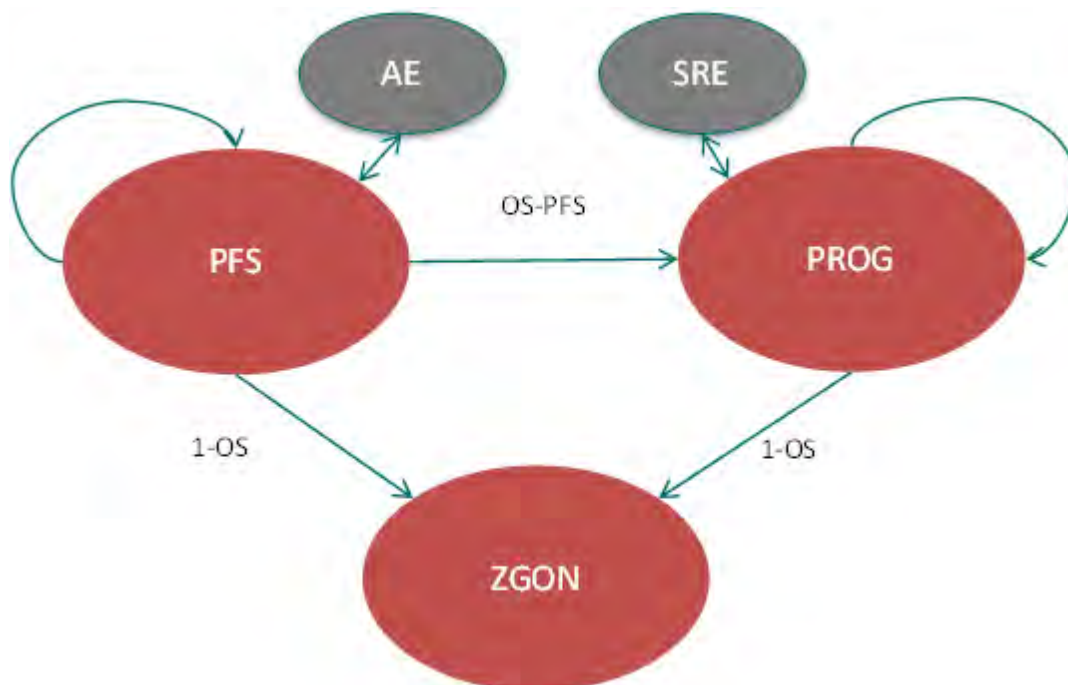
##### Porównywane interwencje

Enzalutamid (ENZ) porównano z octanem abirateronu (ABI).

##### Technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-użyteczności, jako uzasadnienie wskazano różnice w efektywności klinicznej wykazane w wykonanym w ramach AKL wnioskodawcy porównaniu pośrednim ENZ i ABI (patrz rozdz. 4.2. niniejszej AWA).

W analizie ekonomicznej (AE) wnioskodawcy wykorzystano zaadaptowany do polskich warunków model Markowa. Został on wykonany w programie MS Excel 2013.



Rysunek 1. Schemat modelu zastosowanego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

W modelu uwzględniono następujące stany zdrowotne:

- choroba stabilna (PFS);
- progresja choroby (PROG);

- ZGON.

Do modelu włączani są pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby podczas leczenia chemioterapią. Pacjenci włączani do modelowania są oznaczeni na powyższym schemacie jako AE. Proces modelowania stanu zdrowia rozpoczyna się od chwili przyjęcia pierwszej dawki leku: ENZ lub ABI. W trakcie terapii porównywanymi technologiami pacjent pozostaje w stanie PFS. U pacjenta może nastąpić progresji choroby (przejście do stanu PROG) lub śmierci (stan ZGON). Pacjenci w trakcie leczenia ENZ lub ABI (gdy znajdują się w stanie PFS) otrzymują jednocześnie identyczne leczenie wspomagające. Jego skład został ustalony na podstawie wyników badania AFFIRM i opinii ekspertów klinicznych. Chorzy w stanie PROG pozostają w nim aż do śmierci (stan ZGON), otrzymując jedynie leczenie podtrzymujące. Założono, że jego skład będzie taki sam jak leczenia wspomagającego, otrzymywanego przez chorych w stanie PFS. Przyjęto również założenie, iż u pacjentów w stanie PROG mogą występować zdarzenia szkieletowe. Zostały one oznaczone na powyższym schemacie jako SRE. Ich wystąpienie wpływa na obniżenie jakości życia.

„Prawdopodobieństwa przejścia chorego pomiędzy poszczególnymi stanami, a w rezultacie odsetek chorych jaki pozostaje w danym stanie, zostały określone przy pomocy krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD, ang. time to treatment discontinuation).”

W modelu przyjęto cykl 3-tygodniowy oraz zastosowano korektę połowy cyklu.

### **Perspektywa**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej. W perspektywie wspólnej uwzględniono wydatki ponoszone przez pacjenta na zakup niektórych preparatów stosowanych w ramach leczenia wspomagającego.

### **Horyzont czasowy**

Uwzględniono dożywotni horyzont czasowy (10 lat).

### **Analiza wrażliwości**

„Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. extreme value analysis), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze. Ponadto w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne scenariusze dla wyznaczania kluczowych wielkości w modelowaniu (np. wybór rozkładu).”

## **5.1.2. Dane wejściowe do modelu**

### **Skuteczność kliniczna**

W AE wnioskodawcy informacje o skuteczności klinicznej porównywanych interwencji zaczerpnięto z badań: AFFIRM – dla ENZ oraz COU-AA-301 dla ABI. Na ich podstawie przeprowadzono porównanie pośrednie względem wspólnego komparatora – BSC.

W porównaniu pośrednim wykazano przewagę ENZ nad ABI, jednak nie była ona istotna statystycznie. Pomimo tego faktu autorzy AE wnioskodawcy wykonali modelowanie zakładające różnicę między obiema interwencjami. „W oparciu o wartość parametru HR dla ENZ vs ABI wynoszącego 0,91; CI 95% (0,73; 1,13) wykonano modelowanie zakładające, że mimo formalnego wykazania braku istotności statystycznej możliwe jest wykonanie oddzielnego modelowania przeżycia na podstawie danych z badań.”

„Punkt końcowy określający czas do dyskontynuacji leczenia (TTD) został skonstruowany na potrzeby modelowania i został uznany za najlepiej oddający faktyczny stan tego, jak w rzeczywistości przebiega ocena progresji i zakończenie leczenia chorego na przerzutowego raka gruczołu krokowego w praktyce klinicznej.” W badaniu dla ENZ przy wyznaczaniu TTD uwzględniono wystąpienie progresji choroby i wystąpienie niektórych zdarzeń niepożądanych. Wartość TTD dla ABI była modelowana, gdyż niemożliwe było jej oszacowanie bezpośrednio na podstawie badania klinicznego. W oszacowaniach wykorzystano dane z badania COU-AA-301.

Rekonstrukcję krzywych OS i PFS wykorzystanych w modelu przeprowadzono na podstawie krzywych uzyskanych przez pacjentów leczonych placebo (PLC) w badaniu AFFIRM. Krzywe te zostały uznane za wspólną referencję, dzięki której przeprowadzono porównanie pośrednie. Na ich podstawie zostały odtworzone odpowiednie krzywe OS i PFS dla ENZ i ABI.

W trakcie modelowania sprawdzano założenie proporcjonalności hazardu. Zostało ono spełnione w przypadku oszacowanych krzywych dla OS i PFS u pacjentów leczonych ENZ i w związku z tym w modelowaniu ramienia ENZ uwzględniono stałą wartość HR dla OS i PFS. Wartość HR została obliczona przy pomocy modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

Założenie proporcjonalności hazardu nie zostało spełnione w przypadku oszacowanych krzywych dla OS u pacjentów leczonych ABI i w związku z tym zastosowano odmienną metodę obliczania wartości HR – wykorzystano dopasowanie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, w którym uwzględniono zmienną zależną od czasu. W przypadku krzywej PFS do oszacowania wartości HR wykorzystano wartości HR median.

Szczegółowy opis wyznaczania krzywych oraz obliczania przedstawiono w rozdz.: 8.2, 15.5, 15.6 i 15.7 AE wnioskodawcy.

### **Uwzględnione koszty**

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków finansowanych w ramach przedmiotowego programu lekowego (PL): ENZ i ABI;
- koszty leczenia wspomagającego obejmującego leki i świadczenia opieki zdrowotnej;
- koszty diagnostyki obejmujące: kwalifikację, monitorowanie oraz ocenę skuteczności terapii prowadzonej w ramach przedmiotowego PL;
- koszty leczenia po wystąpieniu progresji (po leczeniu ENZ lub ABI) ponoszone poza przedmiotowym PL: leków, świadczeń oraz diagnostyki obejmującej monitorowanie i ocenę skuteczności terapii;

W modelu wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Jako uzasadnienie tego podejścia wskazano brak IS różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych uzyskany w AKL wnioskodawcy.

„Leczenie wspomagające stosowane przez chorych określono na podstawie wyników badania AFFIRM oraz na podstawie opinii ekspertów klinicznych, weryfikowanych wcześniej przez AOTMiT. Chorzy w badaniu stosowali leki przeciwhistaminowe, blokery receptora H<sub>2</sub>, leki przeciwwymiotne, kortykosteroidy, czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) oraz bifosfoniany. Ankietowani eksperci kliniczni w ramach leczenia wspomagającego (w ankiecie określonej jako BSC) wskazali również farmakoterapię przeciwbólową, paliatywną terapię izotopową strontem i samarem oraz teleradioterapię paliatywną”

„Ponieważ zestaw badań diagnostycznych wskazany w ramach Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego nie różni się w zasadniczych kwestiach od badań wykonywanych w ramach terapii ENZ, przyjęto, że koszt diagnostyki będzie identyczny w przypadku leczenia ENZ i ABI (koszt diagnostyki w Programie lekowym).

Do kategorii kosztów nieróżniących zakwalifikowano również koszt podania i przepisania leków podawanych w ramach Programu lekowego. Przyjęto założenie iż, „przepisanie i podanie leku odbywać się będzie w ramach diagnostyki w ramach Programu lekowego, gdyż leki uwzględniane w analizie są dostępne w tabletkach, a więc chorzy przyjmują leki samodzielnie”.

„Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: Charakterystyki Produktu Leczniczego Xtandi, Charakterystyki Produktu Leczniczego Zytiga, Charakterystyki Produktu Leczniczego Zomikos, danych WHO, Zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych w 2013 roku, opinii ekspertów klinicznych zebranych w badaniu ankietowym, weryfikowanym wcześniej przez AOTMiT, wyników badań AFFIRM i COU-AA-301 przedstawionych głównie w publikacjach Scher 2012 i Fizazi 2012b oraz danych refundacyjnych NFZ.”

„Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ, bazy leków Medycyny Praktycznej oraz Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych. Koszt enzalutamidu określono w oparciu o dane uzyskane od Zamawiającego, zaś koszt octanu abirateronu w oparciu o dane DGL przedstawione w Komunikatach NFZ (w analizie wrażliwości wykorzystano również koszt określony na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych).”

### **Użyteczności stanów zdrowia**

Autorzy AE wnioskodawcy do uwzględnionych w przedmiotowym modelu stanów zdrowia przyporządkowali określone wartości użyteczności. W tym celu wykorzystano dane pochodzące z kwestionariuszy EQ-5D. W trakcie oszacowań podstawowego wariantu AE wnioskodawcy uwzględniono następujące źródła:

- 3 publikacje opisujące jakość życia pacjentów w omawianym problemie zdrowotnym: Sandblom 2004 (wartość użyteczności w stanie terminalnym – stadium PROG przedmiotowego modelu), Skaltsa 2014 (dane z badania AFFIRM, wartość użyteczności w stadium PFS przedmiotowego modelu);
- dodatkowe, niepublikowane dane z badania AFFIRM – na ich podstawie oszacowano zmianę (poprawę) wartości użyteczności stanu zdrowia w stadium PFS przedmiotowego modelu u pacjentów leczonych ENZ oraz zmianę (spadek) wartości użyteczności stanu zdrowia u pacjentów w stadium PROG przedmiotowego modelu po wystąpieniu SRE;
- dane z holenderskiego raportu oceny technologii medycznej dla ABI - na ich podstawie oszacowano zmianę (poprawę) wartości użyteczności stanu zdrowia w stadium PFS przedmiotowego modelu u pacjentów leczonych ABI [Dutch submission report (Enzalutamide 2015)];

Sposób oszacowań oparto na metodologii opisanej w publikacji Skaltsa 2014. Wnioskodawca wskazał, iż: „dane (dotyczące wartości użyteczności – przyp. analityka AOTMiT) pochodzące bezpośrednio z badania są najlepszym źródłem informacji w przypadku jakości życia w stanie wolnym od progresji, gdyż zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, w analizie należy dążyć do wyboru zestawu użyteczności, który będzie w największym stopniu odpowiadał charakterystyce docelowej populacji analizy ekonomicznej.”

Szczegółową metodologię szacowania wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia przedstawiono w rozdz.: 5.4.3 i 15.1 AE wnioskodawcy.

### Dyskontowanie

„Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych”.

**Tabela 23. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej**

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
<b>Parametry ogólne modelu</b>			
Horyzont czasowy		10 lat	Założenie na podstawie modelowanego przeżycia
Długość cyklu w modelowaniu		21 dni	założenie wnioskodawcy
Roczna stopa dyskontowania	Koszty	5,0%	Wytyczne HTA 2016
	Wyniki	3,5%	
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>			
Użyteczność w stanie PFS		0,688	Skaltsa 2014
Wzrost użyteczności chorych leczonych ENZ w PFS		0,06	Niepublikowane dane uzupełniające do badania AFFIRM
Wzrost użyteczności chorych leczonych ABI w PFS		0,04	Holenderski raport HTA dla ABI
Obniżka użyteczności chorych w stanie PROG względem PFS		0,085	Sandblom 2004
Przeciętna obniżka użyteczności związana z wystąpieniem SRE w stanie PROG		0,005	Badania AFFIRM i COU-AA-301 oraz dane uzupełniające do badania AFFIRM
<b>Parametry kliniczne (skuteczność leczenia; przejścia między stanami)</b>			
HR: OS ENZ vs. PLC		0,672	AFFIRM
HR: OS ABI vs. PLC		0,740	COU-AA-301
Rozkład wykorzystany w modelowaniu PFS		Weibull	Założenie wnioskodawcy - najlepsze dopasowanie rozkładu do zakładanego przeżycia chorych
Rozkład wykorzystany w modelowaniu OS		Weibull	
Determinanta progresji choroby w praktyce klinicznej (ze stanu PFS do stanu PROG)		TTD	Badania AFFIRM i COU-AA-301
Determinanta przejścia chorego do stanu ZGON		OS	Badania AFFIRM i COU-AA-301

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Funkcja przeżycia modelująca PFS (za pomocą parametru TTD – czasu do zakończenia leczenia)	Weibull	Obliczenia wnioskodawcy
Funkcja przeżycia modelująca OS	Weibull	Obliczenia wnioskodawcy
<b>Koszty i zużyte zasoby</b>		
Dawka dobową ENZ (mg)	160,00 mg	ChPL Xtandi
Dawka dobową ABI (mg)	1 000,00 mg	ChPL Zytiga
Dawka dobową prednizonu (mg)	10,00 mg	ChPL Zytiga
CZN leku Xtandi (40 mg, 112 kapsułek) (PLN) – bez RSS		Propozycja wnioskodawcy
CZN leku Xtandi (40 mg, 112 kapsułek) (PLN) – z RSS		Propozycja wnioskodawcy
Koszt opakowania leku Zytiga (250 mg, 120 tabl.) (PLN)	7 153,17	Komunikaty NFZ obejmujące okres marzec 2014 - marzec 2016
Koszt/mg prednizonu (perspektywa NFZ/wspólna) (PLN)	0,059 / 0,086	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych z dnia 25 kwietnia 2016 r.
Koszt leków, podania leków i świadczeń w terapii BSC w cyklu leczenia wspomagającego ENZ i ABI / po progresji (perspektywa NFZ/wspólna) (PLN)	Szacowane indywidualnie dla każdego modelowanego pacjenta	Opinie ekspertów klinicznych, dane WHO, zalecenia PUO 2013, ChPL przedmiotowych leków, Zarządzenia Prezesa NFZ nr: 89/2013/DSOZ, 88/2013/DSOZ, 79/2014/DSOZ i 27/2012/DGL, Informator o umowach NFZ, badanie AFFIRM
Roczny koszt diagnostyki obejmujący: kwalifikację, monitorowanie oraz ocenę skuteczności leczenia, w Programie lekowym leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (PLN)	2 601,00	Zarządzenia Prezesa NFZ nr: 89/2013/DSOZ i 27/2012/DGL; Informator o umowach NFZ
Roczny koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia chorych po progresji leczenia ENZ lub ABI (PLN)	1 126,15	Zarządzenia Prezesa NFZ nr: 89/2013/DSOZ i 27/2012/DGL; Informator o umowach NFZ, opinie ekspertów klinicznych

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej bez RSS/ z RSS – perspektywa NFZ

Parametr	ENZ	ABI
Koszt leczenia [PLN]	204 921 /	70 495
Koszt inkrementalny PLN]	134 426 /	
Efekt [QALY]	1,021	0,862
Efekt inkrementalny [QALY]	0,159	
ICUR [PLN/QALY]	844 097 /	

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej bez RSS/ z RSS – perspektywa wspólna

Parametr	ENZ	ABI
Koszt leczenia [PLN]	205 142 /	70 728
Koszt inkrementalny PLN]	134 414 /	

Parametr	ENZ	ABI
Efekt [QALY]	1,021	0,862
Efekt inkrementalny [QALY]	0,159	
ICUR [PLN/QALY]	844 022 / [redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ENZ w miejsce ABI jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ENZ vs ABI z perspektywy NFZ wyniósł: 844 097 PLN/QALY bez RSS i [redacted] PLN/QALY z RSS, natomiast z perspektywy wspólnej wyniósł: 844 022 PLN/QALY bez RSS i [redacted] PLN/QALY z RSS.

Wartość ICUR bez uwzględnienia zaproponowanego RSS znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, natomiast wartość ICUR w przypadku uwzględnienia zaproponowanego RSS, znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej obliczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku ENZ, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>5</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- z perspektywy NFZ – 6 094,28 PLN,
- z perspektywy wspólnej – 6 095,24 PLN.

[redacted]

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca, pomimo prośby AOTMiT, nie wykonał oszacowań ceny maksymalnej zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W uzasadnieniu wskazał, iż jego zdaniem, okoliczności opisane w art. 13 ust. 3. ustawy o refundacji nie zachodzą, gdyż w AKL uwzględniono badania RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad przyjętym komparatorem. Zdaniem analityków AOTMiT wykonane w AKL wnioskodawcy porównanie pośrednie (przez wspólny komparator BSC) nie spełnia powyższych zapisów. Wynik obliczeń własnych przedstawiono w rozdz. 5.3.4 niniejszej AWA.

<sup>5</sup> 130 002 PLN/QALY

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki analizy w perspektywie NFZ i w perspektywie wspólnej różnią się o mniej niż jeden procent w związku z czym poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla perspektywy NFZ. Wyniki oszacowań dla poszczególnych scenariuszy przedstawiono w poniższych tabelach – oddzielnie dla wariantów bez i z uwzględnieniem zaproponowanego RSS.

**Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości - wariant bez RSS i z RSS**

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	bez RSS			z RSS		
			Wartość ICER (PLN/QAOLY)	Zmiana ICER względem analizy podstawowej (%)	Progowa CZN (PLN)	Wartość ICER (PLN/QAOLY)	Zmiana ICER względem analizy podstawowej (%)	Progowa CZN (PLN)
Wyniki analizy podstawowej			844 096,80	0%	6 094,28			
Stopa dyskonta 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych	5% - koszty; 3,5% - efekty;	5% - koszty; 5% - efekty	869 445,62	3%	6 045,95			
Stopa dyskonta 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych	5% - koszty; 3,5% - efekty;	0% - koszty; 0% - efekty;	814 256,31	-3,54%	6 304,45			
Stopa dyskonta 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	5% - koszty; 3,5% - efekty;	5% - koszty; 0% - efekty;	785 781,20	- 6,91%	6 217,30			
HR OS wykorzystane w modelowaniu skuteczności klinicznej – przyjęcie wartości z zakresu 95%CI oszacowanych HR	Wartości HR oszacowane w modelu	HR OS ENZ min;	80 080,32	-90,51%	6 881,92			
		HR OS ENZ max;	212 230,25	-74,86%	5 376,48			
		<b>HR OS ABI mini;</b>	<b>Dominująca</b>	<b>n.d.%</b>	<b>4 016,30</b>			
		HR OR ABI max;	63 765,12	-92,45%	7 776,55			
		HR OS ENZ min ; HR OS ABI min;	1 231 542,74	45,90%	4 803,94			



		HR OS ENZ min ; HR OS ABI max;	55 004,35	-93,48%	8 564,19			
		HR OS ENZ max; HR OS ABI mini;	Dominująca	n.d.	3 298,50			
		HR OS ENZ max; HR OS ABI max;	76 717,03	-90,91%	7 058,75			
<b>Horyzont czasowy</b>	10 lat	5	114 429,39	-86,44%	6 084,37			
<b>Horyzont czasowy</b>	10 lat	15	113 776,71	-86,52%	6 094,28			
<b>Koszt leczenia BSC po progresji ENZ i ABI</b>	modelowane oddzielnie	przyjęcie równego kosztu	122 518,59	-85,49%	5 982,81			
<b>Uwzględnienie kosztów leczenia wspomagającego</b>	tak	nie	107 527,24	-87,26%	6 173,97			
<b>Użyteczność w stanie PFS</b>	publikacja Skaltsa 2014;	publ kacja Diels 2014	127 633,98	-84,88%	5 914,30			
		publikacja Sullivan 2007	121 736,97	-85,58%	5 985,88			
		publikacja Lloyd 2015	112 116,82	-86,72%	6 118,82			
<b>Obniżka jakości życia związana z progresją</b>	- 0,085;	górne CI: -0,1183;	113 824,69	-86,52%	6 093,58			
		dolne CI: - 0,0517;	113 728,78	-86,53%	6 094,98			
<b>Wzrost użyteczności w PFS w związku z leczeniem</b>	tak	nie	134 217,54	-84,10%	5 841,81			
<b>Sposób modelowanie PFS</b>	na podstawie TTD	na podstawie mPFS	115 938,21	-86,26%	5 871,52			
	w oparciu o rozkład weibull	w oparciu o rozkład log-logistyczny	146 725,58	-82,62%	6 638,05			

<b>Sposób modelowania OS</b>	w oparciu o rozkład weibull	w oparciu o rozkład log-logistyczny	62 287,16	-92,62%	7 779,93			
<b>Wartość OS</b>	modelowana oddzielnie dla ENZ i ABI	<b>w obu ramionach OS ENZ</b>	<b>379 967,33</b>	<b>-54,99%</b>	<b>5 057,65</b>			
		<b>w obu ramionach OS ABI</b>	<b>379 573,39</b>	<b>-55,03%</b>	<b>5 056,35</b>			
<b>HR od 25 miesiąca dla OS ABI</b>	1	1,39	107 640,79	-87,25%	6 192,47			
<b>Sposób oszacowania HR dla TTD ABI</b>	0,49	0,52	124 922,70	-85,20%	5 953,56			
<b>Koszt ABI</b>	<b>7 153,17</b>	<b>15 377,0,4</b>	<b>Zdominowana</b>	<b>n.d.</b>	<b>11 330,49</b>			

Największy wpływ na wyniki AE wnioskodawcy w porównaniu z analizą podstawową miała zmiana następujących parametrów:

- alternatywna metoda określenia kosztu ABI – ABI staje się opcją dominującą ENZ
- przyjęcie wartości z zakresu 95% CI oszacowanych HR dla OS, wykorzystanych w modelowaniu skuteczności klinicznej – zmiana ICUR od wzrostu o (wariacie z RSS) do dominacji ENZ względem ABI
- brak różnic w krzywych OS dla ENZ i dla ABI – wzrost ICUR o (wariant z RSS) lub spadek ICUR o 55% (wariant bez RSS).

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. 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/?	Należy mieć jednak na uwadze różnice w kryteriach selekcji pacjentów do uwzględnionych w AE badań klinicznych i przedmiotowego programu lekowego. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.1.3.2.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo przedstawiono wyniki dla zestawienia kosztów i konsekwencji – patrz AE wnioskodawcy.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wyniki przedstawiono dla 2 perspektyw: wspólnej i płatnika publicznego. W związku z finansowaniem wnioskowanej technologii lekowej w ramach PL oraz niskich kosztów ponoszonych poza PL, różnicy pomiędzy obiema perspektywami wynosi < 1 %.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK/?	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono również dane niepublikowane uzyskane od wnioskodawcy. Może to stanowić ograniczenie wiarygodności oszacowań.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W wariancie podstawowym analizy uwzględniono dane, które w największym stopniu odpowiadają charakterystyce docelowej populacji AE.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca wykonał jednokierunkową analizę wrażliwości, w której przedstawiono oszacowania dla 29 scenariuszy. Warto zauważyć, że nie wykonano PSA.

#### Ograniczenia wnioskodawcy

„W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywni). Wiąże się to z niepewnością;”

„Zaprezentowana analiza przedstawia sposób modelowania, w którym krzywe dla OS i PFS wyznaczono w pierwszej kolejności dla BSC (w oparciu o krzywą PLC z AFFIRM) a następnie rekonstruowano krzywe dla ENZ i ABI;”

„Pomimo najlepszej jakości dopasowania rozkładu log-logistycznego do danych OS, ostatecznie w wariancie podstawowym analizy wykorzystano rozkład Weibulla. Uzasadnieniem jest kształt „ogona” dopasowania log-logistycznego, który wydaje się zbyt optymistyczny. Podczas walidacji modelu brytyjscy eksperci kliniczni ocenili, że najbardziej wiarygodny jest ‘ogon’ rozkładu Weibulla. Ustalono 5- i 10-letnie przeżycie chorych w zależności od wyboru rozkładu log-logistycznego i rozkładu Weibulla. Zarówno brytyjscy eksperci walidujący model jak i analitycy ERG wskazali rozkład Weibulla jako bardziej wiarygodny i zasadny do wykorzystania w modelu.

Analogiczna sytuacji miała miejsce przy wyborze krzywej TTD, gdzie eksperci kliniczni również preferowali wykorzystanie rozkładu Weibulla nad rozkładem log-logistycznym, ze względu na jego większą wiarygodność.”

„W przypadku PFS dla ABI, krzywą TTD wyznaczono w oparciu o krzywą TTD dla BSC. W publikacji Fizazi 2012 dla TTD nie podano HR (dla ABI vs BSC). Podano jedynie mediany czasu leczenia (7,4 miesiąca ABI; 3,6 miesiąca BSC). W przypadku braku opublikowanego HR możliwa jest jego aproksymacja w oparciu o HR dla median (w praktyce oznacza to uwzględnienie rozkładu wykładniczego). Wykorzystanie median związane jest z niepewnością jaka wynika z utraty danych (wykorzystanie jednego punktu w miejsce całych krzywych), jednak jest rozwiązaniem konserwatywnym.”

„ABI podawany jest razem z prednizonem lub prednizolonem. W obliczeniach przyjęto koszt prednizonu (ze względu na to, iż prednizon wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie).”

„Kwas zoledronowy podawany jest w dawce 4 mg co 3-4 tygodnie. W niniejszej analizie przyjęto, że kwas ten podawany jest w dawce 4 mg co 3 tygodnie.”

„Ze względu na brak dokładnych oszacowań co do wielkości zużywanych dawek poszczególnych opioidów (bardzo duże przedziały podawane w charakterystykach produktów leczniczych), przyjęto, że chorzy zużywają 1 DDD dziennie.”

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Struktura modelu AE wnioskodawcy była poprawna i odzwierciedlała podstawowe stany zdrowia.

W AE wnioskodawcy zasadnie wybrano technikę analityczną oraz porównano się z właściwym komparatorem, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną u pacjentów z opornym na kastrację RGK, po progresji na docetaksel.

Zastosowany w AE wnioskodawcy horyzont czasowy pozwala na uwzględnienie różnic w generowanych efektach i kosztach między porównywanymi technologiami.

W modelu AE przyjęto założenie, iż uwzględnione zostaną jedynie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, występujących w trakcie podawania ENZ lub ABI, w stopniu nasilenia  $\geq 3$  (uznane za zdarzenia wymagające leczenia). Dodatkowo musiały one wystąpić u  $> 5\%$  pacjentów. W ramach AKL nie wykazano IS różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia  $\geq 3$ , w związku z czym uznano przedmiotowy koszt za nieróżniący.

W modelu AE w dla obu ocenianych interwencji (ENZ i ABI) uwzględniono identyczną częstości wystąpienia SRE (w stadium PROG) oraz identyczny spadek wartości użyteczności stanu zdrowia w po wystąpieniu SRE. Wartość tych parametrów została oszacowana na podstawie uśrednionych danych z badań AFFIRM i COU-AA-301.

Należy jednak zwrócić uwagę, iż w przeprowadzonym w AKL wnioskodawcy porównaniu pośrednim, wykazano IS różnice w częstości występowania następujących zdarzeń niepożądanych: w grupie przyjmującej ENZ zaobserwowano mniejszą częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, natomiast większą częstość występowania: ciężkich zaburzeń układu nerwowego ogółem, ciężkiej kompresji rdzenia kręgowego oraz ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem. Wnioskodawca nie przedstawił wariantu oszacowań analizy wrażliwości, który uwzględniałby powyższe różnice w profilu bezpieczeństwa.

W modelu nie uwzględniono również spadku użyteczności stanu zdrowia pacjentów, związanej z przedmiotowymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi w trakcie podawania ENZ lub ABI.

Powyższe założenia i ograniczenia negatywnie wpływają na dokładność przedstawionych w AE wnioskodawcy oszacowań, jednak wątpliwe jest, aby niniejsze zastrzeżenia w znaczącym stopniu podważały wiarygodność uzyskanych wyników.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Podstawowym ograniczeniem AE wnioskodawcy był, podobnie jak w AKL, brak badań RCT bezpośrednio porównujących ENZ vs ABI. Wykonane w ramach AKL porównanie pośrednie wiązało się z ograniczeniami, przede wszystkim z uwagi na zidentyfikowane różnice między badaniami.

Należy zwrócić uwagę, iż występują różnice pomiędzy kryteriami kwalifikacji do przedmiotowego programu lekowego a kryteriami kwalifikacji pacjentów do uwzględnionych w analizach wnioskodawcy badaniach

klinicznych. Do programu lekowego będzie się kwalifikować szersza populacja niż uwzględniona w badaniach klinicznych. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 4.1.3.2 niniejszej AWA

Dane kosztowe są aktualne zarówno na dzień złożenia wniosku, jak i dzień jego oceny.

W wariancie podstawowym AE wnioskodawcy uwzględniono różne wartości OS porównywanych technologii (ENZ vs ABI) pomimo nie wykazania w przeprowadzonym w AKL porównaniu pośrednim IS różnic dla porównywanych interwencji. W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których uwzględniano dla obu technologii lekowych takie same krzywe OS i PFS – nastąpił wzrost wartości ICUR o ██████ (wariant z RSS) lub spadek wartości ICUR o -55% (wariant bez RSS). Wskazuje to na wysoką czułość modelu na zmianę tego parametru. Brak IS wyniku dla różnicy OS powoduje, iż należy ze szczególną uwagą przeanalizować wyniki analizy wrażliwości dla pozostałych 8 scenariuszy uwzględniających alternatywne wartości OS w modelowaniu. Obliczona zmienność wynosiła od wzrostu wartości ICUR ██████ (wariant z RSS) do wystąpienia dominacji ENZ względem ABI (wariant z i bez RSS).

Wnioskodawca przedstawił szczegółowe uzasadnienie dla przyjętych sposobów wyznaczania krzywych OS i PFS oddzielnie dla ENZ, ABI i BSC. Przyjęcie jednorodnej metody oszacowań nie było możliwe ze względu na zróżnicowany przebieg wyznaczonych pierwotnie w badaniach krzywych przeżycia Kaplana-Mayera.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AE wnioskodawcy poinformowano o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej, w wyniku której nie wykazano błędów, związanych z prowadzeniem danych i strukturą modelu. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości. Zmiana wartości każdego z parametrów skutkowała przewidywanym kierunkiem zmiany wartości ICUR.

W celu wykonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. Odnaleziono 2 publikacje: Wilson 2013 oraz TAG 2014. Szczegółowy komentarz do wyników tych publikacji przedstawiono w rozdz. 5.4 niniejszej AWA.

Wnioskodawca nie przedstawił oceny spójności zewnętrznej.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy AOTMiT wykonali analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Obliczenia przeprowadzono z uwzględnieniem perspektywy NFZ. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego ENZ, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (ABI) wynosi:

- 4 436,57 PLN – w horyzoncie czasowym analizy podstawowej, przy uwzględnieniu całkowitych wydatków ponoszonych na leczenie pacjenta;
- ██████ PLN – w horyzoncie czasowym analizy podstawowej, przy uwzględnieniu jedynie wydatków ponoszonych na porównywane technologie lekowe;
- ██████ PLN – w horyzoncie czasowym obejmującym 1 cykl leczenia (21 dni), przy uwzględnieniu wydatków ponoszonych na porównywane technologie lekowe.

## 5.4. Komentarz Agencji

Do AE wnioskodawcy włączono dwa badania ekonomiczne (Wilson 2013 – USA oraz TAG 2014 – Wielka Brytania), w których porównano kosztową efektywność enzalutamidu z octanem abirateronu w populacji pacjentów z opornym na kastrację RGK po wcześniejszym leczeniu docetakselem. W ramach wyszukiwania weryfikacyjnego, przeprowadzonego przez analityka Agencji w dniu 02.03.2017, nie odnaleziono innych opracowań dotyczących przedmiotowego wniosku. Wyniki przedstawione w powyższych opracowaniach są zbieżne z tymi przedstawionymi w AE wnioskodawcy, czyli ENZ jest lekiem skuteczniejszym i droższym niż ABI. Warto zauważyć, że w jednej z analiz (TAG 2014) wykorzystano ten sam model ekonomiczny, co w analizie wnioskodawcy, w związku z czym metodyka obu jest taka sama. Natomiast metodyka drugiej publikacji jest inna,

(zastosowano drzewo decyzyjne w 18 miesięcznym horyzoncie czy uwzględniono koszty zdarzeń niepożądanych).

We wcześniejszej AWA (nr: AOTM-OT-4351-29/2014) dotyczącej przedmiotowej technologii medycznej w AE wnioskodawcy wykonano analizę minimalizacji kosztów, w związku z czym nie ma możliwości bezpośredniego porównania otrzymanych wyników. W wariantcie bez RSS wykazano wzrost kosztów przy porównaniu enzalutamidu do octanu abirateronu, a w wariantcie bez RSS spadek tch kosztów.

## 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

Autorzy analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy jako cel podali oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xtandi (enzalutamid, ENZ) w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego RGK opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem.

AWB wykonano z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (obejmującej łącznie perspektywę płatnika publicznego i perspektywę pacjenta). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od marca 2017 do lutego 2019 roku. Wnioskowaną kategorią dostępności refundacyjnej jest program lekowy. Lek miałby być wydawany bezpłatnie. Dla leku Xtandi miałyby zostać stworzona nowa grupa limitowa.

W AWB rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której lek Xtandi nie jest refundowany. W scenariuszu tym, w leczeniu przerzutowego RGK opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem, stosowany jest lek Zytiga. W scenariuszu prognozowanym (nowym) rozpatrywano sytuację, w której Xtandi w analizowanym wskazaniu, będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego. W związku z tym, w scenariuszu nowym w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu finansowane będą leki Xtandi oraz Zytiga (nastąpi podział rynku pomiędzy te dwie technologie medyczne). Wybór terapii, jakiej poddany zostanie chory, należeć będzie do lekarza specjalisty, przy uwzględnieniu stanu klinicznego chorego. Rozpowszechnienie terapii zależęć, więc będzie od subiektywnej oceny lekarzy, z uwzględnieniem różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania analizowanych technologii lekowych.

Prognozowane rozpowszechnienie leku Xtandi w scenariuszu nowym (na poziomie 30% w pierwszym roku oraz 60% w drugim roku finansowania) przyjęto na podstawie danych otrzymanych od wnioskodawcy, które dotyczą planu sprzedażowego producenta leku.

Autorzy AWB wnioskodawcy oprócz analizy podstawowej, przeprowadzili również analizę scenariuszy skrajnych, uwzględniających różne liczebności populacji, jak również analizę wrażliwości, w której testowano okres aktywnej terapii, udział w rynku leku Xtandi, OS ABI oraz koszt opakowania Zytiga.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o komunikaty NFZ dotyczące wielkości i wartości refundacji leku Zytiga dla 2015 i 2016 roku. Wielkość populacji w wariancie podstawowym ustalono w oparciu o dane za I 2015-III 2016, natomiast w wariancie minimalnym i maksymalnym na podstawie odpowiednio: najniższej i najwyższej sprzedaży kwartalnej z tego okresu. W całym horyzoncie analizy autorzy AWB wnioskodawcy przyjęli taką samą liczbę pacjentów.

Autorzy AWB wnioskodawcy zwalidowali ww. dane w oparciu o odpowiedzi ekspertów, przesłane w ramach analizy weryfikacyjnej leku Zytiga.

W AWB wnioskodawcy uwzględniono te same kategorie kosztów medycznych, co w AE wnioskodawcy:

- koszt leków podawanych w ramach programu lekowego,
- koszt leczenia wspomagającego:
  - koszt leków (przeciwhistaminowe, blokery receptora H2, przeciwwymiotne, prednizon, G-CSF, kwas zoledronowy, opioidy),
  - koszt świadczeń (teleradioterapia paliatywna, terapia izotopowa),
- koszt diagnostyki (kwalifikacji oraz monitorowania i oceny skuteczności leczenia) w programie lekowym,

- koszt leczenia po progresji:
  - koszt leków (jak w przypadku leczenia wspomagającego),
  - koszt świadczeń (jak w przypadku leczenia wspomagającego),
  - koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Tabela 28. Główne dane wejściowe do modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt Xtandi z RSS	■ PLN	propozycja wnioskodawcy
CZN leku Xtandi	■ PLN	propozycja wnioskodawcy
Koszt opakowania leku Zytiga	7 153,17	Komunikaty NFZ
Czas leczenia ENZ	8,3 miesiąca	Analiza kliniczna wnioskodawcy
Czas leczenia ABI	5,6 miesiąca	Analiza kliniczna wnioskodawcy
Oczekiwania długość życia chorych leczonych ENZ	17,8 miesiąca	Analiza kliniczna wnioskodawcy
Oczekiwania długość życia chorych leczonych ABI	15,8 miesiąca	Analiza kliniczna wnioskodawcy

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	667 (438-908)	667 (438-908)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	200 (131-272)	400 (263-545)

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

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 pozostałe	25 258 484	35 831 515	25 258 484	35 831 515
Koszty sumaryczne	25 258 484	35 831 515	25 258 484	35 831 515
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	40 209 720	73 837 865	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	14 951 235	38 006 350	■	■



Objęcie refundacją produktu Xtandi z perspektywy NFZ będzie wiązało się ze zwiększeniem wydatków o 14,95 mln PLN w roku I i 38 mln PLN w roku II bez uwzględnienia RSS oraz ██████████ w roku I ██████████ w roku II przy uwzględnieniu RSS.

Wyniki z perspektywy wspólnej różniły się od tych z perspektywy NFZ o mniej niż 1 %, dlatego autorzy AWB wnioskodawcy nie przedstawili ich w swojej analizie

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

Tabela 31. 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	„Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach istniejącego programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny. W związku z tym okres 2-letni uznano za wystarczający do ustabilizowania się rynku i określenia docelowych udziałów w tym rynku porównywanych technologii medycznych. Dodatkowo, zgodnie z Ustawą o refundacji pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy”.
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	Założenia dotyczące udziałów w rynku technologii wnioskowanej i komparatora określono na podstawie danych dotyczących planu sprzedażowego producenta leku otrzymanych od wnioskodawcy i nie ma możliwości ich weryfikacji. Zakres ten jest jednak zgodny z opiniami ekspertów klinicznych, w których wskazano odsetek pacjentów, którzy mogą być przejęci przez ENZ.
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?	TAK	Na podstawie danych NFZ octan abirateronu był stosowany u większej liczby pacjentów niż zakłada to wnioskodawca. Należy jednak zwrócić uwagę, że przy przedstawionej konstrukcji modelu finansowego takie liczebności należy uznać za poprawne. Pełniejsze wyjaśnienie znajduje się w rozdziale 5.3.1 niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Dane z wniosku są zgodne z wariantem prawdopodobnym i są niższe od wariantu maksymalnego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Jako lek w programie lekowym wydawany byłby bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Uzasadnienie nie wskazuje na możliwość utworzenia nowej grupy limitowej. Pełniejsze wyjaśnienie znajduje się w rozdziale 5.3.1 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Autorzy AWB wnioskodawcy przeprowadzili analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę wrażliwości.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia według wnioskodawcy:

„W analizie uwzględniono, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej (...). W ramach grupy limitowej finansowana będzie jedna prezentacja leku, stanowiąc tym samym podstawę limitu w tej grupie.

Oszacowanie wielkości populacji wykonano na podstawie zużycia leku Zytiga obecnie wykorzystywanego w terapii chorych z rozpatrywanej populacji. Uznano, że takie oszacowanie reprezentuje najlepsze podejście. Chcąc zwiększyć wiarygodność tego podejścia uzyskane wyniki skonfrontowano z oszacowaniem określonym głównie na podstawie danych z Analizy weryfikacyjnej dla leku Zytiga - efektem jest potwierdzenie przyjętych szacunków, poprzez uzyskanie podobnych wyników z wykorzystaniem alternatywnych źródeł. Udziały rynkowe jakie przejmie Xtandi określono w oparciu o dane uzyskane od Podmiotu odpowiedzialnego. W analizie wrażliwości testowano wpływ alternatywnych wartości tego parametru na wyniki analizy. Założono, że stabilizacja rynku nastąpi w okresie do dwóch lat od wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Xtandi.

W analizie przyjęto założenie o nieuwzględnianiu kosztów leczenia działań niepożądanych dla technologii wnioskowanej i komparatora (octanu abirateronu). Określono na podstawie Analizy klinicznej, że zdarzenia niepożądane wymagające leczenia (w stopniu 3 i wyższym) nie różnią się w sposób istotny pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem. Ponadto przyjęto, że ewentualne działania niepożądane leczone są w ramach BSC, jakie pacjent otrzymuje w czasie trwania aktywnej terapii octanem abirateronu lub enzalutamidem.

Na podstawie Analizy klinicznej określono medianę czasu przeżycia chorych wolnego od progresji choroby (rPFS) dla enzalutamidu i octanu abirateronu, przyjmując, że jest to okres terapii chorych leczonych odpowiednio lekami Xtandi lub Zytiga. W analizie uwzględniono, że rPFS dla chorych stosujących octan abirateronu wynosi 5,6 miesiąca a rPFS dla chorych stosujących enzalutamid wynosi 8,3 miesiąca.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni”.

#### Ograniczenia według analityków Agencji:

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez NFZ octan abirateronu był stosowany u 513 osób w roku 2014, 844 w 2015 i 919 w 2016. Autorzy AWB wnioskodawcy w analizie podstawowej założyli liczebność populacji docelowej na poziomie 667 osób, a w analizie scenariuszy skrajnych na poziomie 438 pacjentów i 908 pacjentów, odpowiednio w wariancie minimalnym i maksymalnym. Należy jednak zauważyć, że przy przedstawionej konstrukcji modelu takie oszacowania pozwalają na lepszą kalkulację kosztów niż bezpośrednio obliczenia z danych NFZ rocznej liczebności pacjentów. Wynika to z faktu krótszego niż rok średniego czasu przyjmowania obu leków przez pacjentów, co w przypadku obu leków można było zaobserwować w badaniach, a w przypadku octanu abirateronu również w danych NFZ. Niepewnością obarczona jest również liczebność populacji, jaka nie może aktualnie stosować leku Zytiga, a będzie mogła stosować lek Xtandi, co może wpłynąć na wzrost liczebności populacji docelowej

Wniosek refundacyjny obejmuje utworzenie dla produktu Xtandi nowej grupy limitowej. Autorzy AWB wnioskodawcy uargumentowali to brakiem spełnienia kryteriów kwalifikacji, „o których mowa w art. 15 ust 2 Ustawy o refundacji ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu (wyższa skuteczność w porównaniu z ABI)”. Należy zauważyć, że mechanizm działania produktu Xtandi polega na inhibicji przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy, a produktu Zytiga na hamowaniu aktywności enzymu CYP17. Eksperti kliniczni zapytani przez Agencję stwierdzili, że mechanizm działania obu leków jest różny, co implikuje poprawność założonego utworzenia nowej grupy limitowej.

Ograniczeniem analizy jest brak danych dotyczących rzeczywistego RSS dla leku Zytiga. Koszt tego leku w scenariuszu podstawowym został oszacowany przez autorów AWB wnioskodawcy w oparciu o komunikaty DGL. Należy jednak zwrócić uwagę, że te dane nie muszą obejmować całości RSS, który w rzeczywistości funkcjonuje dla tego leku, przez co wzrost kosztów inkrementalnych może być niedoszacowany.

Koszty podania i przepisania leków podawanych w ramach programu lekowego zostały uznane przez autorów AWB wnioskodawcy jako koszty nieróżniące uzasadniając to faktem, „że przepisanie i podanie leku odbywać się będzie w ramach diagnostyki w ramach programu lekowego, gdyż leki uwzględniane w analizie są dostępne w tabletkach, a więc chorzy przyjmują leki samodzielnie”. Należy zwrócić jednak uwagę, że jeden z ekspertów wskazał, że leczenie będzie się odbywało w warunkach domowych, jeden wskazał na ambulatorium, a jeden na obie te formy. Rozbieżności te nie powinny mieć jednak wpływu na wyniki inkrementalne, a mogą podwyższyć jedynie koszty całkowite w przypadku obu technologii.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości (bez RSS/z RSS)

Parametr	Wartość w analizie wrażliwości	I rok	II rok
Wariant podstawowy		14 951 235/ [redacted]	38 006 350/ [redacted]
Scenariusz minimalny		9 816 092/ [redacted]	24 952 708/ [redacted]
Scenariusz maksymalny		20 361 903/ [redacted]	51 760 380/ [redacted]
Okres aktywnej terapii	2,00 lata	12 019 394/ [redacted]	30 553 548/ [redacted]
Udział w rynku leku Xtandi w I roku refundacji	20%	9 967 490/ [redacted]	35 305 057/ [redacted]
Udział w rynku leku Xtandi w I roku refundacji	40%	19 934 981/ [redacted]	40 707 643/ [redacted]
Udział w rynku leku Xtandi w II roku refundacji	50%	14 951 235/ [redacted]	33 022 605/ [redacted]
Udział w rynku leku Xtandi w II roku refundacji	70%	14 951 235/ [redacted]	42 990 095/ [redacted]
OS ABI	17,80 miesiąca	14 951 235/ [redacted]	37 719 581/ [redacted]
koszt opakowania ABI	15 377,04	7 420 153/ [redacted]	21 137 838/ [redacted]

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości, poza tym z RSS, w którym testowano koszt opakowania ABI na poziomie wartości z obwieszczenia MZ, objęcie refundacją produktu Xtandi wiąże się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego. Największy wzrost dotyczył scenariusza maksymalnego (20,36 mln PLN w roku I i 51,76 mln PLN w roku II bez uwzględnienia RSS oraz [redacted] w roku I i [redacted] w roku II przy uwzględnieniu RSS), a największy spadek – kosztu opakowania ABI zgodnych z obwieszczeniem MZ (7,42 mln PLN w roku I i 21,14 mln PLN w roku II bez uwzględnienia RSS oraz oszczędności w wysokości [redacted] w roku I i [redacted] w roku II przy uwzględnieniu RSS).

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Objęcie refundacją produktu Xtandi będzie wiązało się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego. Analiza wrażliwości wskazała na oszczędności jedynie przy uwzględnieniu RSS przy koszcie opakowania ABI na podstawie obwieszczenia MZ. Podstawowymi ograniczeniami tych oszacowań jest brak dokładnych danych dotyczących RSS dla leku Zytiga oraz niepewność co do stopnia przejmowania rynku przez produkt Xtandi.

AWB przy wcześniejszej ocenie wnioskowanej technologii medycznej wskazywała na niższe koszty inkrementalne w wariantcie bez RSS i wyższe w wariantcie z RSS, co wynikało przede wszystkim z wyższej ceny zaproponowanej obecnie, ale również bardziej obniżającego koszty RSS.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Proponowane rozwiązanie polega na obniżeniu ceny urzędowej każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii, przy obejmowaniu refundacją tych leków, w drodze wydawania kolejnej decyzji refundacyjnej. Kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 1,0% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej. Obniżka urzędowej ceny zbytu może się odbyć w dowolny sposób, między innymi: drogą negocjacji cenowych, zamieszczenia odpowiednich zapisów w Ustawie o refundacji, wydaniu odpowiedniego obwieszczenia lub rozporządzenia przez Ministra Zdrowia. W analizie wnioskodawcy rozważono dwuletni horyzont czasowy.

Tabela 33. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Oszczędności w ramach programu lekowego	17 485 623,29
Oszczędności w ramach katalogu chemioterapeutyków	1 443 755,06
<b>SUMA oszczędności</b>	<b>18 929 378,35</b>

Rozwiązanie zaproponowane w ramach analizy racjonalizacyjnej pozwala na kompensację wydatków z AWB wnioskodawcy, w związku z refundacją ocenianej technologii medycznej.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z AWB wnioskodawcy oraz rekomendacją Prezesa Agencji z 2014 r. oceniana technologia lekowa miałaby wejść do już istniejącego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, który jednak różni się zapisami od ocenianego projektu programu lekowego. W związku z czym istnieje potrzeba ich ujednoczenia, np. pod względem wykonywanych badań czy definicji progresji choroby.

Dodatkowo do zapisów projektu programu lekowego proponuje się dopisać:

- w badaniach przy kwalifikacji:
  - badania w kierunku wykrycia encefalopatii wątrobowej, które są potrzebne do określenia ciężkiej niewydolności wątrobowej w skali Child, która stanowi jedno z kryteriów uniemożliwiających udział w programie (oprócz uwzględnionych już w programie pomiarów bilirubiny, albuminy, INR);
- w monitorowaniu leczenia:
  - badania krwi co 2-3 miesiące oraz tomografia komputerowa co 6 miesięcy, nawet w przypadku braku wskazań klinicznych (np. nowych objawów czy bólu), zgodnie z wytycznymi EAU-ESTRO-SIOG 2016,
- w badaniach przy kwalifikacji i w monitorowaniu leczenia
  - ocenę jakości życia, która pozwoli na zebranie danych rzeczywistych w polskiej praktyce klinicznej.

W kryteriach uniemożliwiających włączenie chorego do programu w pkt. 6 podano niejednoznaczny zapis, że „należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu enzalutamid pacjentom z napadami padaczkowymi w wywiadzie lub innymi opisanymi w wywiadzie czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia”. Z jednej strony umieszczenie tego zapisu wskazuje, że wystąpienie tych okoliczności uniemożliwi włączenie chorego do programu, a z drugiej jego zapis mówi o zachowaniu ostrożności przy podawaniu niniejszego leku pacjentom. W związku z czym proponuje się zmianę tego zapisu na „napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia”.

Ponadto można rozważyć propozycję z wytycznych EAU-ESTRO-SIOG 2016, że leczenie nowymi lekami nie powinno być przerywane w momencie wystąpienia samej progresji PSA, co będzie mieć miejsce zgodnie z zapisami programu lekowego. Zamiast tego wytyczne sugerują przyjęcie do zaprzestania leczenia co najmniej dwóch z trzech kryteriów, tj.: progresja PSA, progresja radiograficzna i pogorszenie kliniczne.

### Wg ekspertów klinicznych

Dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii

„W pkt. 1 ppkt. 7 Badania przy kwalifikacji – należy doprecyzować o jakie badania obrazowe chodzi: tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednic mniejszej.”

Ponadto dwaj, inni eksperci kliniczni nie przedstawili uwag lub napisali, że ich nie mają.

**Odnosnie doprecyzowania kryteriów uniemożliwiających włączenie chorego do programu poprzez dodanie do ppkt 5 „wcześniejsze leczenie abirateronem” dodatkowego zapisu „po progresji choroby podczas lub po zakończeniu leczenia z udziałem docetakselu”.**

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję stwierdził, że „z uwagi na krzyżową oporność na leki o podobnym mechanizmie działania skutkującą niskim prawdopodobieństwem (poniżej 30%) uzyskania odpowiedzi klinicznej/biochemicznej po zastosowaniu enzalutamidu po wcześniejszym użyciu abirateronu w leczeniu II-rzutu CRPC. Sekwencja zalecana współcześnie w CRPC to w pierwszej linii docetaxel, a w razie niepowodzenia abirateron, enzalutamid lub kabazytaksel”. Drugi ekspert kliniczny stwierdził, że „większość badań retrospektywnych potwierdza brak aktywności (wyraźnej) enzalutamidu po octanie abirateronu i vice versa”, z tego względu wcześniejsze stosowanie jednego z nich jest jednoznacznym kryterium uniemożliwiającym otrzymanie drugiego z nich. Trzeci ekspert zwrócił uwagę na oporność krzyżową / „ryzyko gorszej odporności na leczenie”.

W aktualnych wytycznych klinicznych nie wskazano zalecanej sekwencji stosowania ww. leków. Dodatkowo w niektórych z nich wspomniano, że wybór kolejnej terapii powinien zależeć od kilku czynników, tj. rozmieszczenia, rozległości i tempa nowotworu, chorób współistniejących, preferencji pacjenta i dostępności leku [ESMO 2015, SEOM 2014].

W wytycznej międzynarodowej ISGO 2017 i amerykańskiej AHS 2015 podano, że po progresji na octan abirateronu lub enzalutamidu powinno się zastosować chemioterapię opartą na docetakselu/taksanach, ponieważ progresja na jeden z nowych leków hormonalnych jest zazwyczaj związana ze słabą odpowiedzią na kolejny. Ponadto w AHS 2015 wskazano, że sekwencję leczenia powinno się tworzyć z leków wcześniej niestosowanych, np. octan abirateronu → docetaksel → enzalutamid czy kabazytaksel. Według międzynarodowej wytycznej APCC

2015 zastosowanie inhibitorów szlaku AR po sobie nie jest zalecane w przypadku pierwotnej oporności i jest zalecane u wyselekcjonowanej grupy pacjentów w przypadku nabytej oporności (progresja po wstępnej odpowiedzi). W amerykańskiej wytycznej AUA 2015 wyraźnie napisano, że jeżeli pacjent otrzymywał wcześniej octan abirateronu z prednizonem przed chemioterapią opartą na docetakselu, to powinno mu się zaoferować kabazytaksel lub enzalutamid. Z kolei w amerykańskiej wytycznej NCCN 2017 na podstawie dowodów z niskiego poziomu wiarygodności zaleca się stosowanie enzalutamidu po wcześniejszym użyciu octanu abirateronu i abirateronu po enzalutamidzie. Podobnie w hiszpańskich wytycznych SOGG 2015 i SEOM 2014 na podstawie ograniczonych danych klinicznych<sup>6</sup> i europejskiej EECp 2014 w oparciu o panel ekspertów podano, że leczenie octanem abirateronu lub enzalutamidem może być rozważone u pacjentów, którzy doświadczyli progresji choroby podczas otrzymywania innego leku ukierunkowanego na szlak AR. W wytycznych hiszpańskich nie ustalono rzeczywistego wpływu terapii sekwencyjnej, a w wytycznej europejskiej nie osiągnięto konsensu, u jakiej grupy pacjentów można zastosować takie postępowanie.

Podsumowując eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazywali, że zastosowanie octanu abirateronu przed enzalutamidem przynosi małą korzyść kliniczną. Podobnie wytyczne praktyki klinicznej wskazywały na słabą korzyść kliniczną u pacjentów, stosujących sekwencyjnie nowe leki hormonalne. Mimo to niektóre z nich dopuszczały takie postępowanie u wybranych grup pacjentów.

---

<sup>6</sup> W wytycznych tych dla zastosowania enzalutamidu po octanie abirateronu i docetakselu przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy, w której raportowano niższą odpowiedź PSA (13% vs 46%), z niższym czasem leczenia, PFS i OS niż te obserwowane w II linii leczenia w RCT. Poinformowano, że nie jest jasne czy oporność na abirateron przewiduje odpowiedź na enzalutamid. Z kolei dla zastosowania octanu abirateronu po enzalutamidzie i docetakselu przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy, w której wykazano umiarkowaną aktywność abirateronu pod względem odpowiedzi PSA ok 8% i medianę czasu do progresji 15 tyg. i czas jego leczenia 13 tyg.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Xtandi we wskazaniu: dorośli chorzy na przerzutowego RGK opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetaksem 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/>
- 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 w dniach 09.02 i 10.02.2017 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Xtandi oraz enzalutamid. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (w tym 2 z ograniczeniem) i 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na istotne zwiększenie przeżycia całkowitego według badania RCT oraz porównywalną kosztową efektywność enzalutamidu do abirateronu. Ograniczenia polegały na wprowadzeniu PAS. W rekomendacji negatywnej zaznaczono brak kosztowej efektywności enzalutamidu we wnioskowanym wskazaniu w porównaniu do octanu abirateronu, kabazytakselu i BSC. W 4 dokumentach wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla Xtandi (enzalutamid)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2014	Leczenie przerzutowego, opornego na kastrację RGK, wcześniej leczonego schematem zawierającym docetaksel	Enzalutamid <b>jest rekomendowany</b> w zakresie zarejestrowanego wskazania jako opcja w leczeniu przerzutowego, opornego na kastrację raka prostaty u dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po chemioterapii zawierającej docetaksel, <b>tylko w przypadku</b> gdy wnioskodawca wprowadzi enzalutamid ze zniżką uzgodnioną w ramach PAS.
NCPE 2014	Leczenie dorosłych z przerzutowym, opornym na kastrację RGK, u których nastąpiła progresja podczas lub po terapii docetaksem	Enzalutamid <b>nie jest rekomendowany</b> do finansowania ze środków publicznych. NCPE uważa, że przy wnioskowanej cenie, enzalutamid nie jest kosztowo efektywny w porównaniu do octanu abirateronu, kabazytakselu i BSC w leczeniu dorosłych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem prostaty, u których nastąpiła progresja podczas lub po terapii docetaksem.
G-BA 2014	Leczenie dorosłych mężczyzn z przerzutowym, opornym na kastrację RGK, u których nastąpiła progresja podczas lub po chemioterapii z docetaksem	Enzalutamid <b>jest wskazany</b> w leczeniu dorosłych mężczyzn z przerzutowym opornym na kastrację raku prostaty, u których nastąpiła progresja podczas lub po chemioterapii z docetaksem.
PBAC 2014	Leczenie chorych na RGK opornego na kastrację, u których stwierdzono niepowodzenie po terapii docetaksem z powodu oporności lub nietolerancji, ze stopniem sprawności $\leq 2$ wg ECOG	Enzalutamid <b>jest rekomendowany</b> do stosowania u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, u których stwierdzono niepowodzenie po terapii docetaksem z powodu oporności lub nietolerancji, ze stopniem sprawności ECOG równym 2 lub niższym.
SMC 2013	Leczenie dorosłych mężczyzn z przerzutowym opornym na kastrację RGK, u których nastąpiła progresja podczas lub po chemioterapii z docetaksem	Enzalutamid (Xtandi) <b>jest zaakceptowany</b> do użycia w ramach szkockiego NHS. W jednym randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym III fazy, enzalutamid istotnie zwiększał przeżycie całkowite w porównaniu do placebo. Ta rekomendacja SMC bierze pod uwagę korzyści wynikające z PAS, który zwiększa efektywność kosztową enzalutamidu. Powyższa rekomendacja <b>jest uzależniona</b> od ciągłej dostępności PAS w szkockim NHS lub ceny, która będzie równoważna lub niższa.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2013	Leczenie przerzutowego RGK opornego na kastrację u dorosłych mężczyzn, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po chemioterapii opartej na docetakselu	<p>Produkt Xtandi <b>jest rekomendowany</b> do umieszczenia na liście leków refundowanych przez narodowe ubezpieczenie zdrowotne i na liście leków zaakceptowanych do użycia szpitalnego we wskazaniu i dawce zgodnych z dopuszczeniem do obrotu.</p> <p>Opakowanie</p> <p>W związku z dawkowaniem rekomendowanym w dopuszczeniu do obrotu na 4 kapsułki 40 mg dziennie, miesięczna terapia powinna się składać ze 120 kapsułek w opakowaniu. W związku z tym, proponowane opakowanie (składające się ze 112 kapsułek) nie spełnia warunków przepisania zgodnych ze wskazaniem, dawkowaniem i czasem leczenia.</p> <p>Proponowany poziom refundacji: 100 %</p>
pCODR 2013	Leczenie pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację RGK, którzy wcześniej otrzymywali docetaksel	<p>Enzalutamid (Xtandi) <b>jest rekomendowany</b> do finansowania w leczeniu pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem prostaty, u których nastąpiła progresja podczas terapii docetakselem. Lek powinien być finansowany dla pacjentów z ECOG<math>\leq</math>2 i brakiem czynników ryzyka konwulsji.</p> <p>pERC wydało taką rekomendację, ze względu na satysfakcjonującą korzyść kliniczną netto enzalutamidu w porównaniu do placebo oraz fakt, że był marginalnie kosztowo efektywny w porównaniu do BSC. pERC było również usatysfakcjonowane, że enzalutamid byłby alternatywą dla abirateronu dla pacjentów po terapii docetakselem, a nie byłby terapią dodaną do abirateronu. pERC rozważył również, że pomimo ograniczeń związanych z przeprowadzeniem porównania pośredniego, kosztowa efektywność enzalutamidu jest prawdopodobnie porównywalna do kosztowej efektywności abirateronu, w oparciu o najlepsze szacunki kosztowych efektywności panelu wytycznych ekonomicznych i zakładając podobne ceny obu terapii.</p>



## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Xtandi jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 6 krajach enzalutamidu stosowany jest w ramach leczenia szpitalnego, a w pozostałych bez dodatkowych warunków i ograniczeń refundacyjnych. W żadnym z podanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

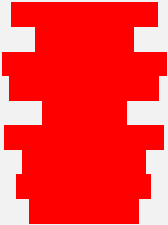

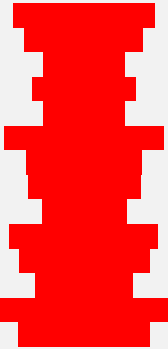
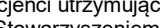

Tabela 36. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p><b>Dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii</b></p>	<p>„Postęp w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego w fazie oporności na leczenie hormonalne (końcowa faza choroby nowotworowej), zgodnie z obowiązującymi międzynarodowymi wytycznymi leczenia, polega na stosowaniu m.in. wnioskowanego leku, którego stosowanie pozwala na wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia.”</p>	<p>„NIE DOTYCZY”</p>	<p>„Wnioskowana terapia powinna być dostępna dla chorych spełniających określone wskazania wynikające z programu lekowego, a ponadto – w razie braku odpowiedzi klinicznej – terapia nie powinna być kontynuowana. Efektywność terapii oraz liczba poddawanych jej chorych powinny być monitorowane i stanowić jeden z elementów KRAJOWEGO REJESTRU CHORYCH NA RAKA STERCZA – narzędzia niezbędnego do podejmowania świadomych decyzji m.in. na temat stosowanych technologii w rozpoznawaniu, ocenie stopnia zaawansowania oraz wyborze strategii postępowania leczniczego u chorych na raka gruczołu krokowego, drugiego co do częstości nowotworu złośliwego u mężczyzn w Polsce.”</p>
	<p>„aktywny lek stanowiący opcję terapeutyczną szczególnie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania octanu abirateronu. Poprawia rokowanie i jakość życia”.</p>	<p><i>[nie podano argumentów – przypis analityka Agencji].</i></p>	<p>„finansowanie uzasadnione”</p>
	<p>„istotnie korzystny wpływ na przeżycie chorych na raka stercza, Łatwość stosowania u pacjentów w wieku podeszłym, Poprawa jakości życia, Standardowe postępowanie wg wytycznych międzynarodowych”</p>	<p><i>[nie podano argumentów – przypis analityka Agencji].</i></p>	<p>„stosowanie enzalutamidu jest zgodne z międzynarodowymi wytycznymi (u pacjentów z CRPC – opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, największa korzyść przy stosowaniu na wczesnym etapie CRPC”</p>

Opinie ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, są pozytywne w sprawie finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii lekowej, głównie ze względu na jej skuteczność, rekomendowanie jej do stosowania w międzynarodowych wytycznych oraz możliwość jej zastosowania, szczególnie gdy są przeciwwskazania do użycia aktualnie refundowanego octanu abirateronu.

## 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 37. Opinie przedstawicieli organizacji pacjentów dotyczące finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii

Organizacja pacjentów	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Stanowisko własne ws. finansowania
	<p>„Lek Xtandi (enzalutamid) powinien być finansowany ze środków publicznych, ponieważ dla pacjentów z nowotworem gruczołu krokowego opornym na kastrację, u których wystąpiły przerzuty, brakuje sprawdzonych i skutecznych substancji leczniczych, dostępnych w refundacji zarówno przed, jak i po wdrożeniu chemioterapii. Obecnie jedyną dostępną substancją jest abirateron, z którego pacjenci mogą skorzystać wyłącznie w ramach programu lekowego. Zgodnie z badaniami, lek enzalutamid umożliwi pacjentom, dotkniętym dolegliwościami bólowymi wynikającym z przerzutów oraz rozwoju choroby, na zmniejszenie bólu, a co za tym idzie, poprawę jakości życia. Dodatkowo, enzalutamid umożliwi wydłużenie czasu przeżycia pacjentów, bez postępowania choroby. Są to kluczowe dla chorych czynniki.”</p>	<p>[nie podano argumentów – przypis analityka Agencji].</p>	<p>„Reprezentując pacjentów chorujących na raka gruczołu krokowego, skupionych w , stoimy na stanowisku, że zakres substancji leczniczych dla pacjentów chorujących na raka prostaty powinien zostać rozszerzony o enzalutamid. Obecnie pacjenci na wcześniejszych stadiach terapii, mają dostęp do szerokiej terapii hormonalnej, obejmującej kilka substancji leczniczych. Natomiast w przypadku wystąpienia przerzutów, możliwości leczenia hormonalnego są zdecydowanie ograniczone. W Polsce brakuje refundacji leków, które lekarze mogą ordynować jeszcze przed chemioterapią. Natomiast po chemioterapii w zasadzie są skazani na jedyny program lekowy z użyciem tylko jednego leku o nazwie octan abirateronu. Pragniemy podkreślić, że z punktu widzenia coraz większej liczby pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem prostaty liczy się nie tylko życie, ale też jego jakość. To może nam zagwarantować właśnie taka substancja lecznicza, jak np. enzalutamid, która może nie tylko wydłużyć życie, ale co równie istotne znacznie poprawić funkcjonowanie.”</p>
	<p>„Najczęściej diagnozowanym nowotworem u mężczyzn jest rak prostaty, nierzadko w stopniu zaawansowanym. Problemy pacjentów z chorobami nowotworowymi prostaty od wielu lat są przedmiotem debat specjalistycznych w Komisjach Zdrowia Sejmu, Senatu, Ministerstwie Zdrowia, a także w wielu debatach publicznych z udziałem wybitnych specjalistów urologów, onkologów, pacjentów i Organizacji pacjenckich. Od kilku lat stawiane są uzasadnione i alarmujące wnioski o pilnej potrzebie wprowadzenia najnowszych terapii w leczeniu opornego na kastrację z przerzutami raka prostaty. Ciągłe jednak bez echa. Pacjenci utrzymujący stały kontakt ze Stowarzyszeniem  za pośrednictwem infolinii, telefonu zaufania wykazują zniecierpliwienie i irytację na tak dalece nieudolne i nieskuteczne działanie. A przecież chodzi tutaj o zdrowie i życie tak wielu pacjentów. W Europie i na świecie skuteczność wnioskowanej technologii jest znana i stosowanie jej w ramach refundacji potwierdza swoje znakomite działanie, przywracając większości pacjentom lepszą jakość życia, a w tym lepsze zdrowie, życie i radość. We wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia (XTANDI – enzalutamid) kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kapsułek, powinna być finansowana ze środków publicznych.”</p>	<p>[nie podano argumentów – przypis analityka Agencji].</p>	<p>„Zachorowalność na raka prostaty na świecie, Europie, a także w Polsce ciągle wzrasta. Związkiem przyczynowym wzrostu zachorowalności na raka prostaty jest starzenie się populacji, a także szeroka dostępność badań antygenu sterczowego – PSA. Brak świadomości zagrożenia chorobą nowotworową i koniecznej potrzeby wczesnej diagnostyki powoduje, że coraz częściej zgłaszają się do Stowarzyszenia  pacjenci z chorobą nowotworową prostaty w stopniu zaawansowanym. W raku prostaty w stopniu zaawansowanym, opornym na kastrację, z przerzutami bardzo skutecznie działa enzalutamid (XTANDI). Lek ten stosują pacjenci na całym świecie w tym w Czechach, Słowacji, Rumunii, na Węgrzech, Słowenii czy Grecji. Jest to lek poszukiwany przez pacjentów w Polsce i wskazywany przez lekarzy przy zawodności innych terapii.”</p>

Opinie obu przedstawicieli organizacji pacjentów są zgodne, że wnioskowana technologia lekowa powinna być finansowana ze środków publicznych, przede wszystkim ze względu na aktualnie ograniczone opcje leczenia pacjentów z RGK z przerzutami, skuteczność ocenianej interwencji oraz wzrost zapadalności.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Xtandi (enzalutamid), kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kapsulek, kod EAN: 5909991080938 w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”. Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej dla ocenianego leku oraz przedstawił RSS.

Przedmiotową technologię oceniono już w Agencji w 2014 r. Zarekomendowano negatywnie jej umieszczenie w oddzielnym programie lekowym i odrębnej grupie limitowej oraz pozytywnie odniesiono się do jej włączenia w zmodyfikowany, istniejący program lekowy opornego na leczenie RGK i istniejącej grupy limitowej, pod warunkiem zrównania kosztów leczenia do kosztów ponoszonych w związku z terapią octanem abirateronu.

### Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (RGK) oporny na kastrację (czyli oporny na hormonoterapię) zwykle rozwija się w trakcie leczenia choroby uogólnionej (najczęściej w ciągu 2-3 lat od rozpoczęcia terapii hormonalnej).

W Polsce u mężczyzn RGK jest drugim co do częstości występowania. Roczne tempo wzrostu jego zapadalności wynosi ponad 2,5% (wzrost umieralności jest jednak mniejszy). Nowotwór ten diagnozowany jest najczęściej u osób starszych (mediana 66 lat).

Przeżycie pacjentów zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia, np. u pacjentów z nowo zdiagnozowanymi przerzutami mediana wynosi  $\geq 42$  miesiące, ale wśród populacji z przerzutami odległymi jest bardzo różna. Wszyscy pacjenci z opornym na kastrację RGK z przerzutami, którzy otrzymali chemioterapię opartą na docetakselu, doświadczą w końcu progresji.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator w analizach wnioskodawcy wskazano octan abirateronu. W opinii analityków Agencji jest to wybór zasadny, ponieważ jest to technologia refundowana w Polsce i zalecana do stosowania w wytycznych praktyki klinicznej w opornym na kastrację RGK po nieskuteczności docetakselu, która może być zastąpiona przez wnioskowaną technologię lekową.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do głównej analizy klinicznej włączono dwa badania: AFFIRM i COU-AA-301, pozwalające na porównanie pośrednie enzalutamidu z octanem abirateronu, przez grupę referencyjną – placebo z BSC. Ponadto w analizie skuteczności praktycznej uwzględniono obserwacyjne badanie Caffo 2015a.

Wyniki porównania pośredniego wykazały brak różnic istotnych statystycznie między porównywanymi technologiami pod względem wystąpienia: przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy), przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych i zdarzeń kostnych oraz przewagę enzalutamidu nad komparatorem odnośnie: poprawy jakości życia, wydłużenia czasu do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia, wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji wg PSA i radiograficznej, większej szansy wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg PSA i tkanek miękkich. **Wyniki porównania pośredniego należy traktować z ostrożnością, ze względu na średnią homogeniczność** (m.in. różnice okresy obserwacji czy różnice w BSC) **między badaniami.**

Wyniki badania Caffo 2015b wskazały, że w grupie enzalutamidu nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, a w grupie abirateronu wyniosła ona 20 miesięcy w II linii (po docetakselu), a także była ona krótsza w III linii (po docetakselu i innym leku; o 5 m-cy). Przy porównaniu enzalutamidu do octanu abirateronu obserwowano krótszą medianę przeżycia wolnego od progresji w II linii (o 2 m-ce) i w III linii (o 1 m-ąc) oraz nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg PSA i tkanek miękkich w obu, analizowanych liniach leczenia.

### Analiza bezpieczeństwa

Wyniki porównania pośredniego nie wykazały różnic znamienych statystycznie między porównywanymi technologiami pod względem częstości występowania większości zdarzeń niepożądanych (tj. ogółem, ciężkich, prowadzące do zgonu). Enzalutamid w porównaniu z octanem abirateronu powodował istotne statystycznie zwiększenie ryzyka (względne i bezwzględne) wystąpienia: ciężkiej kompresji rdzenia kręgowego, ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem oraz ryzyka bezwzględnego wystąpienia ciężkich zaburzeń układu nerwowego ogółem, a także zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wystąpienia: ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, zakażeń dróg moczowych oraz nudności.

W badaniu Joshua 2015 (program rozszerzonego dostępu ENZ) działania niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu wystąpiły u 0,8% pacjentów. U 88,2% chorych obserwowano działania niepożądane ogółem, a u 42,8% w  $\geq 3$ . stopniu ciężkości (najczęściej zmęczenie). U 55,2% chorych wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem w jakimkolwiek stopniu ciężkości, a u 14,2% w  $\geq 3$ . stopniu ciężkości. U 28,2% pacjentów raportowano poważne działania niepożądane ogółem, a u 25,2% w  $\geq 3$ . stopniu ciężkości (najczęściej progresja choroby). Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z lekiem (np. zmęczenie, napady drgawkowe, duszności), wystąpiło u 3,7% chorych. Warto zauważyć, że pacjenci, włączeni do niniejszego badania, mogli otrzymywać przez enzalutamidem m.in. octan abirateronu.

Wg ChPL Xtandi najczęstszymi działaniami niepożądanymi enzalutamidu są: astenia/zmęczenie, uderzenia gorąca, ból głowy i nadciśnienie tętnicze. Do innych, ważne działań należą: upadki, złamania niepatologiczne, zaburzenia funkcji poznawczych i neutropenia.

Ponadto w dodatkowych informacjach odnalezionych na stronach EMA i FDA zwracano uwagę na raportowanie po zastosowaniu enzalutamidu: bólu mięśni, trombocytopenii, niedokrwistości, biegunki, nudności, wymiotów, hepatotoksyczności, wysypki, obrzęku języka, warg, gardła, napadów drgawkowych, zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii.

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

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego enzalutamid (nazwa handlowa Xtandi) w leczeniu dorosłych chorych na RGK opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem, w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ocenianej technologii lekowej jest nieopłacalne w wariacie bez RSS (ICUR: 844,10 tys. PLN/QALY w perspektywie NFZ i 844,02 tys. PLN/QALY w perspektywie wspólnej) i opłacalne w wariacie z RSS (ICUR: ██████████ PLN/QALY w perspektywie NFZ i ██████████ w perspektywie wspólnej). Oszacowana cena progowa wynosiła: 6 094,28 PLN z perspektywy NFZ i 6 095,24 PLN z perspektywy wspólnej ██████████. Różnice wartości oszacowań pomiędzy perspektywą NFZ i wspólna były minimalne (< 1%).

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej było oparcie jej na wynikach porównania pośredniego oraz modelowanie wyników poza horyzont badań.

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

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xtandi (enzalutamid, ENZ) w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego RGK opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem.

Objęcie refundacją produktu Xtandi będzie wiązało się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o 14,95 mln PLN w roku I i 38 mln PLN w roku II bez uwzględnienia RSS oraz ██████████ w roku II przy uwzględnieniu RSS. Analiza wrażliwości wskazała na zakres tych oszacowań bez uwzględnienia RSS: 7,42-20,36 mln PLN w roku I oraz 21,14-51,76 mln PLN w roku II, a przy uwzględnieniu RSS od ██████████ PLN w roku II.

Podstawowymi ograniczeniami tych oszacowań jest brak dokładnych danych dotyczących RSS dla leku Zytiga oraz niepewność co do stopnia przejmowania rynku przez produkt Xtandi.

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

Do zapisów projektu programu lekowego proponuje się dopisać: badania w kierunku wykrycia encefalopatii wątrobowej przy kwalifikacji, badania krwi co 2-3 miesiące i tomografia komputerowa co 6 miesięcy w monitorowaniu leczenia oraz ocenę jakości życia przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia. Doprecyzować badania obrazowe (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednic mniejszej) przy kryteriach kwalifikacji. Sugeruje się także doprecyzować zapis w kryteriach uniemożliwiających włączenie chorego do programu w pkt. 6 na „napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia”.

Odnosnie zapisów programu w kryteriach uniemożliwiających włączenie chorego do programu, tj. czy powinno być „wcześniejsze leczenie abirateronem” czy „wcześniejsze leczenie abirateronem po progresji choroby podczas lub po zakończeniu leczenia z udziałem docetakselu”, zarówno eksperci kliniczni, jak i wytyczne kliniczne wskazują na niewielką korzyść kliniczną przy stosowaniu octanu abirateronu przed enzalutamidem. Mimo to niektóre wytyczne dopuszczają takie postępowanie u wybranych grup pacjentów.

Istnieje także potrzeba ujednoczenia ocenianego programu lekowego z już istniejącym programem leczenia RGK opornego na kastrację po wcześniejszej terapii docetakselem (np. pod względem wykonywanych badań czy definicji progresji choroby).

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

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacji odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (w tym 2 z ograniczeniem) i 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na skuteczność kliniczną oraz porównywalną kosztową efektywność enzalutamidu do abirateronu. Ograniczenia polegały na wprowadzeniu PAS. W rekomendacji negatywnej zaznaczono brak kosztowej efektywności enzalutamidu we wnioskowanym wskazaniu w porównaniu do octanu abirateronu, kabazytakselu i BSC.

#### **Uwagi dodatkowe**

Nie dotyczy.

## 13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Caffo 2015b	Caffo O., et al., Clinical outcomes of castration-resistant prostate cancer treatments administered as third or fourth line following failure of docetaxel and other second-line treatment: Results of an Italian multicentre study, <i>European Urology</i> 2015, 68 (1) (pp 147-153)
Caffo 2016	Caffo O., et al., Outcomes of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) treated with different new agent(d Nas) sequence in post-docetaxel (DOC) setting. An updated analysis from a multicenter Italian study, <i>Ann Oncol</i> (2016) 27 (suppl_6): 743P
Corfield 2016	Corfield J., et al., Understanding the role of new systemic agents in the treatment of prostate cancer. <i>BJU Int.</i> 2016 Oct;118 Suppl 3:8-13. doi: 10.1111/bju.13633. Epub 2016 Oct 6
de Bono 2011	De Bono JS., et al., Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2011;364:1995-2005
Diels 2014	Diels J., et al., Mapping FACT-P to EQ-5D in a large cross-sectional study of metastatic castration-resistant prostate cancer patients., <i>Qual Life Res.</i> 2015 Mar;24(3):591-8. doi: 10.1007/s11136-014-0794-5. Epub 2014 Oct 19.
Dinh 2016	Dinh JA. et al., Therapy Update for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>Consult Pharm.</i> 2016;31(10):581-592
EMA 2012	European Medicines Agency, Assessment report Zytiga (abiraterone). Procedure no. EMEA/H/C/002321/II/0004/G, 15 November 2012
EMA 2013	European Medicines Agency, CHMP assessment report Xtandi (enzalutamide), Procedure No EMEA/H/C/002639, 25 April 2013
FDA 2012	Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Medical Review(s) enzalutamid, APPLICATION NUMBER: 203415Orig1s000, August 17,2012
Fizazi 2012	Fizazi K., et al., Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: Final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study, <i>The Lancet Oncology.</i> 13 (10) (pp 983-992), 2012
Fizazi 2014	Fizazi K., et al., Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial, <i>The Lancet. Oncology</i> 2014, 15 (10) (pp 1147-1156)
Harland 2013	Harland S., et al., Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. <i>European Journal of Cancer</i> (2013) 49, 3648–3657
Joshua 2015	Joshua AM., et al., Safety of Enzalutamide in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel: Expanded Access in North America. <i>The Prostate</i> 75:836–844 (2015)
Lloyd 2015	Lloyd AJ., et al, Health-Related Quality of Life and Health Utilities in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Survey Capturing Experiences from a Diverse Sample of UK Patients., <i>Value Health.</i> 2015 Dec;18(8):1152-7. doi: 10.1016/j.jval.2015.08.012. Epub 2015 Oct 21.
Logothetis 2012	Logothetis Ch., et la., Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. <i>Lancet Oncol</i> 2012; 13: 1210–17
Ritch 2016	Ritch CR., et la., Advances in the management of castration resistant prostate cancer <i>BMJ</i> 2016; 355 doi: <a href="https://doi.org/10.1136/bmj.i4405">https://doi.org/10.1136/bmj.i4405</a> (Published 17 October 2016)
Sandblom 2004	Sandblom G., et al., A population-based study of pain and Quality of life during the year before death in men with prostate cancer, <i>British Journal of Cancer</i> 2004, 90: 1163-1168
Scher 2012	Scher H.I., et al., Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. <i>N Engl J Med</i> 2012.
Scher 2012	Scher H.I., et al, Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy, <i>New England Journal of Medicine</i> , 2012, 367 13:1187-1197;
Skaltsa 2014	Skaltsa K., et al., Mapping the FACT-P to the Preference-Based EQ-5D Questionnaire in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, <i>VALUE IN HEALTH</i> 17(2014): 238 – 244
Sullivan 2007	Sullivan P., et al., Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer, <i>Quality of Life Research</i> 2007, 16: 571-575

TAG 2014	National Institute for Health and Care Excellence, Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen Technology appraisal guidance. 23 lipca 2014;
Tan 2014	Tan PS., et al., Hormonal therapeutics enzalutamide and abiraterone acetate in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel-an indirect comparison, Clinical Medicine Insights: Oncology 2014, 8: 29-36
Wilson 2014	Wilson L., et al, New therapeutic options in metastatic castration-resistant prostate cancer: Can cost-effectiveness analysis help in treatment decisions? Journal of Oncology Pharmacy Practice 2013, 0: 1-9;
Zhang 2016	Zhang W., et al., Indirect comparison between abiraterone acetate and enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review, Asian Journal of Andrology (2016) 18, 1–7
<b>Rekomendacje kliniczne i finansowe</b>	
AHS 2015	Alberta Health Services. PROSTATE CANCER. Clinical Practice Guideline GU-004, version 6. Effective Date: March, 2015
APCCC 2015	Gillessen S. et al., Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. Annals of Oncology 26: 1589–1604, 2015
ASCO CCO 2014	Basch E., et al., Systemic Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline. Clin Oncol 32:3436-3448
AUA 2015	Cookson MA., et al., Castration-resistant prostate cancer: American Urological Association Guideline, 2015
CUA CUOG 2015	Saad F., et al., The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). Can Urol Assoc J 2015;9(3-4):90-6
EECP 2014	Fitzpatrick JM., et al., Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer: Highlights from a European Expert Consensus Panel. European Journal of Cancer (2014) 50, 1617–1627
ESMO 2015	Parker C., et al., Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v69–v77, 2015
EUA ESTRO SIOG 2015	Mottet N., et al., European Association of Urology (EAU) – European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) – International Society of Geriatric Oncology (SIOG) Guidelines on Prostate Cancer. 2016
GBA 2014	Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Enzalutamid, BAnz AT 20.03.2014 B3, 20. Februar 2014
GE 2016	Ponhikzer A., et al., Austrian recommendations on Targeted Hormone Therapy for metastatic, castration-resistant prostate Cancer. Springer-Verlag Wien 2016
HAS 2013	Haute Autorite de Sante, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Avis, XTANDI 40 mg, capsule molle, 20 novembre 2013
ISGO 2017	Droz JP., et al., Management of Prostate Cancer in Elderly Patients: Recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology. Eur Urol (2017), <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.12.025">http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.12.025</a>
NCCN 2017	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 1.2017 – December 16, 2016
NCPE 2014	National Centre for Pharmacoeconomics, Cost Effectiveness of enzalutamide (Xtandi®) for the treatment of adults with metastatic castration-resistant prostate cancer whose disease has progressed on or after docetaxel, April 2014
NICE 2014	National Institute for Health and Care Excellence, Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen, Technology appraisal guidance, Published: 23 July 2014
PBAC 2014	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, ENZALUTAMIDE, CAPSULE, 40 MG, Public Summary Document– July 2014 PBAC Meeting
pCODR 2013	Pan-Canadian Oncology Drug Review, Final Recommendation for Enzalutamide (Xtandi) Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer, pERC Meeting: June 20, 2013; Early Conversion: July 23, 2013



<b>Prescrire 2014</b>	Enzalutamide. New drug. An alternative to abiraterone after docetaxel failure. TRanslated from Rev Prescrire May 2014; 34 (367): 330-334, Prescrire International, October 2014/Volume 23 No 153, page 237
<b>PTOK 2013</b>	Borówka A., et al., Rak gruczołu krokowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok <a href="http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/">http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/</a>
<b>SEOM 2014</b>	Cassinello J., et al., SEOM Clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate. Cancer. Clin Transl Oncol (2014) 16:1060–1066
<b>SMC 2013</b>	Scottish Medicines Consortium, ADVICE enzalutamide 40mg soft capsules (Xtandi®) SMC No. (911/13), 04 October 2013
<b>SOGG 2015</b>	Climent MA., et al., Updated recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Critical Reviews in Oncology/Hematology 96 (2015) 308–318
<b>SOS SUA 2016</b>	Abusamra A., et al., Saudi oncology society and Saudi urology association combined clinical management guidelines for prostate cancer. Urol Ann 2016;8:123-30.
<b>URONCOR SEOR 2015</b>	Torrecilla JL., et al., Uroncor consensus statement: Management of biochemical recurrence after radical radiotherapy for prostate cancer: From biochemical failure to castration resistance. reports of practical oncology and radiotherapy 20 (2015) 259–272
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>ChPL Xtandi</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi 40 mg kapsułki miękkie (data dostępu 10.01.2017 r.)
<b>EMA</b>	Strona internetowa European Medicines Agency <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/">http://www.ema.europa.eu/ema/</a>
<b>EMA PRAC 2016</b>	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Draft agenda for the meeting on 24-27 October 2016,
<b>FDA</b>	Strona internetowa Food and Drug Administration <a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a>
<b>Komunikaty NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN, Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (z okresu styczeń 2015 – marzec 2016)
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów. O nowotworach – gruczoł krokowy <a href="http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/">http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/</a> (dostęp dnia: 03.01.2017 r.)
<b>Krzemieniecki 2012</b>	Krzemieniecki K. Rak gruczołu krokowego. Gajewski P. (red) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2012, str. 2161-2164
<b>OMZ 01.03.2017</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.17)
<b>RCO</b>	Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Liczba, współczynniki surowe, wskaźnik struktury, współczynniki standaryzowane zachorowań/zgonów w podziale na kody rozpoznań wg ICD 10 dla wybranego roku i płci. <a href="http://epid.coi.waw.pl/km/">http://epid.coi.waw.pl/km/</a> (dostęp dnia: 03.01.2017 r.)
<b>RP 246 2014 Xtandi</b>	Rekomendacja nr 246/2014 z dnia 24 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., we wskazaniu: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby.”
<b>Sosnowski 2015</b>	Sosnowski R. Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację – informacje dla pacjentów, 2015 <a href="http://patients.uroweb.org/wp-content/uploads/Prostate-cancer-CRPC_PL.pdf">http://patients.uroweb.org/wp-content/uploads/Prostate-cancer-CRPC_PL.pdf</a>
<b>SR 345 2014 Xtandi</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 345/2014 z dnia 24 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamid) (EAN: 5909991080938) we wskazaniu „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby”
<b>WHO</b>	WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology, ATC/DDD Index <a href="https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L02BB04">https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L02BB04</a>

## 14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem, [REDACTED] Warszawa, 6 lutego 2017 r
- Zał. 2. Analiza ekonomiczna Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem, [REDACTED] Warszawa, 6 lutego 2017 r.
- Zał. 3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem, [REDACTED] Warszawa, 30 czerwca 2016 r.
- Zał. 4. Analiza racjonalizacyjna Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem, [REDACTED] Warszawa, 29 czerwca 2016 r.

Załącznik 5. Zestawienie między ocenianym a istniejącym programem lekowym leczenia opornego na kastrację RGK

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)” – program oceniany	„Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)” - program istniejący (B.56)
<p><b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b></p>	<p>6) wiek <math>\geq 18</math> lat,            7) rozpoznanie histologicznego raka gruczołu krokowego,            8) stadium oporności na kastrację (stężenie testosteronu w surowicy wynoszące poniżej 50 ng/dl, tj. wynoszącego mniej niż 1,7 nmol/l),            9) stan sprawności 0-1 według ECOG,            10) progresja choroby podczas lub po zakończeniu leczenia z udziałem docetakselu, definiowana jako spełnienie co najmniej jednego spośród trzech poniższych kryteriów, w określonych w lit. a-c:            d) wzrastające wartości PSA w trzech kolejnych badaniach wykonywanych w odstępach nie krótszych niż tydzień. Minimalny wzrost stężenia PSA wynosi przynajmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej <math>&gt;2\text{ng/ml}</math>,            e) wystąpienie objawów progresji zmian w tkankach miękkich ocenianych wg kryteriów RECIST,            f) wystąpienie objawów progresji zmian w kościach definiowanych jako co najmniej dwie nowe zmiany w badaniach obrazowych kości wg <i>Prostate Cancer Working Group 2</i> (pojawienie się co najmniej 2 nowych ognisk wzmożonego wychwytu w scyntygrafii kości).</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	<p>Do leczenia octanem abirateronu w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1. Rozpoznanego histologicznie (dopuszczalne kwalifikowanie chorych, u których rozpoznanie ustalono w przeszłości cytologicznie, kiedy histologiczne badanie nie było standardem postępowania diagnostycznego);</li> <li>1.2. W stadium oporności na kastrację, określonym 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 1.3);</li> <li>1.3. Z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, określoną 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 <math>&gt;2\text{ng/ml}</math> lub</li> <li>2) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</li> </ol> </li> <li>1.4. W stanie sprawności 0-1 według klasyfikacji WHO;</li> <li>1.5. W wieku powyżej 18. roku życia.</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci dotychczas leczeni z zastosowaniem octanu abirateronu w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem, że zostali zakwalifikowani do leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej przed 1 stycznia 2014 r. oraz przed rozpoczęciem leczenia nie spełniali kryteriów wyłączenia z programu.</p>
<p><b>Kryteria uniemożliwiające włączenie chorego do programu</b></p>	<p>7) nadwrażliwość na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą,            8) ciężka niewydolność nerek, ciężka niewydolność wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh),            9) choroby układu sercowo-naczyniowego: zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub niestabilna dusznica bolesna (w ostatnich 3 miesiącach) lub niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA lub istotne i niekontrolowane zaburzenia rytmu lub przewodnictwa serca (w tym QTcF <math>&gt;470\text{ms}</math>) lub nieleczone albo niepoddające się leczeniu znaczne nadciśnienie tętnicze,            10) dziedziczna nietolerancja fruktozy,            11) wcześniejsze leczenie abirateronem,            12) należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu enzalutamid pacjentom z napadami padaczkowymi w wywiadzie lub innymi opisanymi w wywiadzie czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.1. Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>1.2. Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Klasa B lub C wg Child-Pugh);</li> <li>1.3. Aktywność aminotransferaz równa lub przekraczająca 2,5-krotną wartość górnego zakresu normy;</li> <li>1.4. Wcześniejsze stosowanie ketokonazolu z powodu raka gruczołu krokowego;</li> <li>1.5. Niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego.</li> </ol>

<p><b>Kryteria wyłączenia z programu</b></p>	<p>5) progresja choroby w trakcie stosowania enzalutamidu zdefiniowana jako spełnienie co najmniej jednego spośród trzech poniższych kryteriów, podanych w punktach a-c:</p> <p>d) wzrastające wartości PSA w trzech kolejnych badaniach wykonywanych w odstępach nie krótszych niż tydzień. Minimalny wzrost stężenia PSA wynosi przynajmniej 50% w stosunku do nadiru i wynosi w wartościach bezwzględnych przynajmniej 5 ng/ml,</p> <p>e) wystąpienie objawów progresji zmian w tkankach miękkich ocenianych wg kryteriów RECIST,</p> <p>f) wystąpienie objawów progresji zmian w kościach definiowanych jako co najmniej dwie nowe zmiany w badaniach obrazowych kości wg <i>Prostate Cancer Working Group 2</i> (pojawienie się co najmniej 2 nowych ognisk wzmożonego wychwytu w scyntygrafii kości; w przypadku ich stwierdzenia w pierwszym badaniu w trakcie leczenia dodatkowo konieczne jest stwierdzenie co najmniej 2 kolejnych nowych ognisk w kolejnej scyntygrafii wykonanej po co najmniej 6 tygodniach),</p> <p>6) wystąpienie objawów nadwrażliwości na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą,</p> <p>7) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego,</p> <p>8) rezygnacja świadczeniobiorcy.</p>	<p>4.1. Wystąpienie objawów nadwrażliwości na octan abirateronu lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>4.2. Progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:</p> <p>4.2.1. Wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji:</p> <p>1) progresja kliniczna:</p> <p>a) progresja bólu określona jako włączenie nowego opioidu na dłużej niż 2 tygodnie (nie dotyczy przypadków, gdy włączenie nowego opioidowego leku przeciwbólowego nastąpiło z powodu działań niepożądanych wywołanych przez lek dotychczas stosowany) lub</p> <p>b) wystąpienie SRE (skeletal related events - zdarzeń kostnych) lub</p> <p>c) utrzymujące się min. 2 tygodnie pogorszenie sprawności pacjenta do co najmniej stopnia 2 (wg. klasyfikacji WHO);</p> <p>2) progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowych, przy nominalnej wartości stężenia PSA &gt;2ng/ml,</p> <p>3) progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym,</p> <p>lub</p> <p>4.2.2. Progresja zgodnie z kryteriami RECIST;</p> <p>4.3. Wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego; Rezygnacja świadczeniobiorcy.</p>
<p><b>Określenie czasu leczenia w programie</b></p>	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o zakończeniu leczenia świadczeniobiorcy w programie, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p>	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p>
<p><b>Dawkowanie</b></p>	<p>Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą niezależnie od posiłku.</p> <p>W przypadku pominięcia przyjęcia leku o zwykłej porze, przepisaną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową.</p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia <math>\geq 3</math> lub inne działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia <math>\leq 2</math>. Maksymalna przerwa w podawaniu leku nie może być dłuższa niż 8 tygodni. Następnie należy wznowić stosowanie leku w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).</p> <p>U chorych nie poddanych obustronnej orchiektomii należy kontynuować terapię farmakologiczną, której celem jest uzyskanie kastracji.</p>	<p>Zalecana dawka octanu abirateronu wynosi 1000 mg (4 tabletki po 250 mg) i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. Leku nie wolno przyjmować razem z pokarmem (przyjmowanie leku z pokarmem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron).</p> <p>Octan abirateronu należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.</p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii, w trakcie leczenia abirateronem należy utrzymać supresję androgenową, z zastosowaniem agonistów LHRH.</p> <p>Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania w sytuacjach i w zakresie wskazanym w charakterystyce produktu leczniczego.</p>

<p><b>Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu</b></p>	<p><u>Badania przy kwalifikacji</u></p> <p>8) histologiczne potwierdzenie rozpoznania raka gruczołu krokowego,  9) oznaczenie aktywności AIAT, AspAT i stężenie bilirubiny w surowicy, a buminy, INR, oznaczenie stężenia wapnia w surowicy,  10) oznaczenie stężenia kreatyniny,  11) oznaczenie stężenia testosteronu,  12) oznaczenie stężenia PSA,  13) scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonywana w ciągu ostatnich 6 miesięcy),  14) badania obrazowe: klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy.</p> <p><u>Monitorowanie leczenia</u></p> <p>6) ocena stanu klinicznego,  7) badanie poziomu testosteronu co 3 miesiące,  8) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące w przypadku zwiększenia stężenia, kolejne oznaczenia PSA w celu wykluczenia progresji biochemicznej wykonywać co 28-30 dni,  9) scyntygrafia nie rzadziej niż co 6 miesięcy lub w przypadku wskazań klinicznych (w przypadku podejrzenia progresji w postaci nowych ognisk stwierdzanych w pierwszym badaniu w trakcie leczenia konieczne jest wykonanie badania kontrolnego po kolejnych <math>\geq 6</math> tygodniach),  10) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej i wyjściowej lokalizacji przerzutów, badania oceniające odpowiedź wg RECIST (z wyjątkiem scyntygrafii kości) powinny być wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące.</p>	<p>1. <u>Badania przy kwalifikacji</u></p> <p>1.1. Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego;  1.2. Ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child Pugh przed rozpoczęciem leczenia;  1.3. Scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej);  1.4. Obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej;  1.5. Oznaczenie stężenia PSA.</p> <p>2. <u>Monitorowanie leczenia</u></p> <p><b>Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</b></p> <p>2.1. Oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące;  2.2. Obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji;  2.3. Ocena aktywności aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia a następnie co miesiąc;  2.4. Inne badania w zależności od sytuacji klinicznej;  2.5. Scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji.</p>
--	--	--