



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

**Wniosek o objęcie refundacją leku**  
**Xtandi (enzalutamid)**

**we wskazaniu:**

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.15.2018

Data ukończenia: 16 sierpnia 2018

**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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** (**Janssen-Cilag International NV**)

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (**Janssen-Cilag International NV**).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AA</b>	Octan abirateronu
<b>ADT</b>	Deprywacja androgenowa (ang. androgen deprivation therapy)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>AUA</b>	American Urological Association
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>AR</b>	Analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>b/d</b>	brak danych
<b>BPI-SF</b>	kwestionariusz oceny nasilenia bólu (ang. Brief Pain Inventory – Short Form)
<b>BSC</b>	Najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. best supportive care)
<b>CCO</b>	Cancer Care Ontario
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CRPC</b>	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. castration-resistant prostate cancer)
<b>CUA</b>	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CUA</b>	Canadian Urological Association
<b>CUOG</b>	Canadian Urologic Oncology Group
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>DDD</b>	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>DRE</b>	Przezodbytnicze badanie gruczołu krokowego (ang. digital rectal examination)
<b>EAU</b>	European Association of Urology
<b>ECOG</b>	Skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
<b>EECP</b>	European Expert Consensus Panel
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ENZ</b>	enzalutamid
<b>EORTC</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b>EQ-5D</b>	europański kwestionariusz służący do oceny jakości życia (ang. European Quality of Life 5-Domain Scale)
<b>EPAR</b>	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. European Public Assessment Report)
<b>ESTRO</b>	European Society for Radiotherapy and Oncology
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>ESUR</b>	European Society of Urogenital Radiology
<b>FACT-P</b>	Funkcjonalna ocena terapii nowotworów gruczołu krokowego, kwestionariusz oceny jakości życia (ang. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate)

<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	Iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>INR</b>	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. International Normalized Ratio)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> ),
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>ITT</b>	Intencja leczenia (ang. intention to treat)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211)
<b>LHRH</b>	Hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. luteinizing-hormone-releasing hormone)
<b>mCRPC</b>	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer)
<b>MD</b>	Różnica średnich
<b>MRI</b>	Rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>n/o</b>	Nie osiągnięto
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NYHA</b>	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. New York Heart Association)
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>OW NFZ</b>	Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia
<b>PAS</b>	Porozumienia podziału ryzyka zawierane w Wielkiej Brytanii (ang. Patient Access Scheme)
<b>PCWG</b>	Grupa robocza ds. badań klinicznych dotyczących raka gruczołu krokowego (ang. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group)
<b>PFS</b>	Przeżycie bez progresji choroby (ang. Progression free survival)
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>p.o.</b>	Doustnie – (łac. per os)
<b>PRAC</b>	Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)
<b>PRES</b>	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posteriori reversible encephalopathy syndrome)
<b>PSA</b>	Antygen gruczołu krokowego (ang. prostate-specific antigen)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RECIST</b>	Kryteria oceny onkologicznych pacjentów (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
<b>RGK</b>	Rak gruczołu krokowego
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	Ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SEOM</b>	Sociedad Espanola de Oncologia Medica
<b>SIOG</b>	International Society of Geriatric Oncology
<b>SMC</b>	Scottish Medicine Consortium
<b>SMPT</b>	System monitorowania programów terapeutycznych
<b>SRE</b>	Niepożądane zdarzenia kostne (ang. skeletal related events)
<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>TK</b>	Tomografia komputerowa
<b>TRUS</b>	Ultrasonografia przezodbytnicza (ang. transrectal ultrasonography)
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510.)
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. 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 .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	25
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	26
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>29</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	38
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	45
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	49
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	49

4.2.2.2.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	49
4.3.	Komentarz Agencji .....	52
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>54</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	54
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	55
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	58
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	58
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	58
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	60
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	62
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	63
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	63
5.4.	Komentarz Agencji .....	63
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>65</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	65
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	65
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	65
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	66
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	67
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	68
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	69
6.4.	Komentarz Agencji .....	70
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>71</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>72</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>76</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>78</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>80</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>83</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>85</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>86</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>88</b>

## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.06.2018 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1531.2017.12.MB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Xtandi (enzalutamidum), kapsułka miękka, 40 mg, 112 kaps., kod EAN 5909991080938,
- Wnioskowane wskazanie:

Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprawacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana,

w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C61)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wnioskodawca:

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



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 7.06.2018 r., znak PLR.4600.1531.2017.12.MB (data wpływu do AOTMiT 8.06.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Xtandi (enzalutamidum), kapsułka miękka, 40 mg, 112 kaps., kod EAN 5909991080938.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27.06.2018 r., znak OT.4331.15.2018.AKa.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.07.2018 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, wersja 1.0. [REDACTED] Warszawa 2017
- Analiza efektywności klinicznej dla leku dla leku Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, wersja 1.1. [REDACTED] Warszawa 2018
- Analiza ekonomiczna dla leku Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, wersja 1.1 [REDACTED] Warszawa 2018
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, wersja 1.1 [REDACTED] Warszawa 2018
- Analiza racjonalizacyjna leku Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, wersja 1.1 [REDACTED] Warszawa 2018
- Uzupełnienie analiz HTA Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, zgodnie z uwagami AOTMiT.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

### 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 Xtandi

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Xtandi, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kapsułek, kod EAN: 5909991080938</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	L02BB04 (antyandrogeny)
<b>Substancja czynna</b>	enzalutamid
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”.
<b>Dawkowanie</b>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia <math>\geq 3</math>. lub trudne do tolerowania działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia <math>\leq 2</math>. Następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, w zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).</p>
<b>Droga podania</b>	Doustna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>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). Blokując 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.</p> <p>Leczenie enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. W badaniach nieklinicznych enzalutamid nie wykazywał aktywności agonisty receptorów androgenowych.</p>

LHRH - hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. *luteinizing-hormone-releasing hormone*)

Źródło: ChPL Xtandi

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Xtandi

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 21 czerwiec 2013 (nr EU/1/13/846/001), Komisja Europejska*</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 11 kwietnia 2018</p> <p>Data rozszerzenia wskazań rejestracyjnych o wskazanie wnioskowane: 23 październik 2014 r.</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt leczniczy Xtandi jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana,</li> <li>leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.</li> </ul>

<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy Xtandi znajduje się pod dodatkowym nadzorem (jest intensywniej monitorowany niż inne leki) – na stronie EMA lek oznaczony jest czarnym trójkątem**. Podmiot odpowiedzialny jest zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania leku.

Źródło: ChPL Xtandi,

\*[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR - Summary for the public/human/002639/WC500144999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002639/WC500144999.pdf) [data dostępu: 2.07.2018]

\*\*[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Fanding%2Fepar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&startLetter=X&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Fanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&startLetter=X&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics) [data dostępu: 2.07.2018]

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Xtandi w 2015 roku otrzymał negatywne rekomendacje zarówno Prezesa Agencji, jak i Rady Przejrzystości we wskazaniu tożsamym do wnioskowanego: *leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana*, w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C 61)”. W uzasadnieniu zaznaczono, że terapia enzalutamidem jest nieopłacalna w porównaniu do najlepszego leczenia standardowego. Jednocześnie w rekomendacji wskazano, że biorąc pod uwagę brak alternatywnego leczenia, Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi pod warunkiem obniżenia ceny zapewniającej opłacalność terapii i wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy budżet przed wzrostem wydatków.

Ponadto w 2014 i 2017 roku lek Xtandi był oceniany w drugim zarejestrowanym wskazaniu: *leczenie dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem*, także w ramach programu lekowego. W 2014 roku decyzja była negatywna z uwagi na wysokie koszty terapii. Negatywnie zarekomendowano umieszczenie leku w oddzielnym programie lekowym i odrębnej grupie limitowej oraz pozytywnie odniesiono się do jego włączenia w zmodyfikowany, istniejący ówczesnie program lekowy dotyczący opornego na leczenie raka gruczołu krokowego i istniejącej grupy limitowej, pod warunkiem zrównania kosztów leczenia do kosztów ponoszonych w związku z terapią octanem abirateronu. W uzasadnieniu rekomendacji wskazano także, że lek wykazuje istotną statystycznie różnicę względem placebo. Natomiast brak jest dowodów naukowych, porównujących enzalutamid z octanem abirateronu refundowanym w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Irlandzka rekomendacja *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE) z 2014 roku wskazała na nieefektywność kosztową rozpatrywanej technologii. W 2017 rekomendacje zarówno Prezesa Agencji, jak i Rady Przejrzystości były pozytywne, ponieważ terapia enzalutamidem z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu dzielenia okazała się być technologią opłacalną. Jednocześnie wskazano na ograniczenia analizy ekonomicznej (m.in. model nie uwzględniał ewentualnych różnic w bezpieczeństwie enzalutamidu i octanu abirateronu, a analiza oparta na porównaniu pośrednim) oraz analizy wpływu na budżet (brak dokładnych danych dot. RSS dla leku Zytiga (octan abirateronu) z uwagi na fakt, że nie wszystkie umowy podziału ryzyka mogą znaleźć odzwierciedlenie w wysokości kosztów publikowanych przez Departament Gospodarki Lekami NFZ, czy też arbitralne przyjęcie założenia dot. przejęcia udziału przez technologię wnioskowaną na poziomie 30% w I roku i 60% w II roku finansowania).

W 2015 roku we wskazaniu *leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii*, czyli we wskazaniu tożsamym do wnioskowanego oceniany był lek Zytiga (abirateroni acetate). Lek otrzymał negatywne rekomendacje zarówno Prezesa Agencji (Rekomendacja nr 82/2015 z dnia 19 października 2015 r.), jak i Rady Przejrzystości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 135/2015 z dnia 16 października 2015 roku). Negatywną rekomendacją uzasadniono tym, że przy uwzględnieniu prognozy opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, wnioskowana technologia nie jest efektywna kosztowo w porównaniu do wybranego komparatora. *Oszacowania wpływu na budżet płatnika po uzyskaniu zgody na refundację abirateronu we wnioskowanym wskazaniu wskazują na znaczne, dodatkowe wydatki dla NFZ, także po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka. Jest to związane z dodaniem abirateronu do stosowanej aktualnie terapii prednizonem.*

Natomiast w 2012 roku lek Zytiga oceniany był we wskazaniu *leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel*. Prezes Agencji, w przeciwieństwie do stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendował

pozostawienie w wykazie świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej octanu abirateronu w ww. wskazaniu (Rekomendacja nr 27/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 czerwca 2012 r.; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.).

Szczegółowe informacje nt. rekomendacji dla ocenianego leku (Xtandi) zamieszczono w tabeli poniżej.

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

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<b>Wskazanie dot. leczenia pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (I linia leczenia)</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 roku</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid), 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C 61)”, we wskazaniu: w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana (...).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Zdaniem ekspertów AOTMiT (jak również Irlandzkiej NCPE) przy wnioskowanej cenie enzalutamid nie jest efektywny kosztowo.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 67/2015 z dnia 11 sierpnia 2015 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamidum, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991080938 stosowanego w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C.61)” na proponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, uważa że proponowane warunki finansowe objęcia refundacją enzalutamidum stanowią kontrargument dla wydania pozytywnej rekomendacji. <i>Terapia enzalutamidem jest nieopłacalna w porównaniu do najlepszego leczenia standardowego przy modelowaniu kosztów i efektów zdrowotnych w 10-letnim horyzoncie czasowym (...).</i></p> <p>W rekomendacji zaznaczono jednak, że wobec braku alternatywnego swoistego leczenia, mając na względzie uzyskanie potencjalnego wydłużenia przeżycia całkowitego, Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamidum, (...) pod warunkiem obniżenia ceny zapewniającej opłacalność terapii i wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy budżet przed nadmierną refundacją.</p>
<b>Wskazanie dot. leczenia po niepowodzeniu terapii docetaksemem (II linia leczenia)</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2017 z dnia 20 marca 2017 roku</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid), kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kapsulek, kod EAN: 5909991080938, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację <u>po niepowodzeniu terapii docetaksemem</u>, w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”, w ramach osobnej grupy limitowej, wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) zapewniającego utrzymanie wydatków płatnika publicznego na obecnym poziomie, uwzględniając rzeczywisty koszt leczenia z zastosowaniem komparatora oraz uwzględnienia proponowanych zmian w programie lekowym (...)</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie ocenianej technologii lekowej jest opłacalne w wariacie z RSS. Należy mieć jednak na uwadze główne ograniczenia analizy ekonomicznej, jakimi było oparcie jej na wynikach porównania pośredniego oraz modelowanie wyników poza horyzont badań (...) oraz objęcie refundacją produktu Xtandi będzie wiązało się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego. Analiza wrażliwości wskazuje, przy uwzględnieniu RSS, oszczędności, jednakże podstawowymi ograniczeniami oszacowań w ramach analizy wpływu na budżet jest brak dokładnych danych dotyczących RSS dla leku Zytiga oraz niepewność co do stopnia przejmowania rynku przez produkt Xtandi.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 19/2017 z dnia 27 marca 2017 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamidum, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991080938 stosowanego w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, wytyczne kliniczne i rekomendacje refundacyjne oraz opinie eksperckie, stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest uzasadnione (...). Analiza ekonomiczna wskazuje na opłacalność kosztową ocenianej interwencji w wariacie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka, przy czym należy wspomnieć, że model nie uwzględniał ewentualnych różnic w bezpieczeństwie enzalutamidum i octanu abirateronu, a efekty zdrowotne zostały znacząco ekstrapolowane poza horyzont badania.</p>





3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie****Tabela 5. Wnioskowane wskazanie**

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia depreywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>Kryteria kwalifikacji spełnione łącznie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza;</li> <li>2. Stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryteriów w pkt. 3);</li> <li>3. Progresja choroby określona na podstawie <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA &gt; 2ng/ml.</li> <li>lub</li> <li>b. Wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</li> </ol> </li> <li>4. Nieleczenie opioidami z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości);</li> <li>5. Stan sprawności 0 według klasyfikacji ECOG;</li> <li>6. Wiek powyżej 18. roku życia</li> </ol>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wystąpienie objawów nadwrażliwości na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>2. Progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji: <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja kliniczna <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ progresja bólu związana z koniecznością zastosowania przeciwbólowego leku opioidowego przez okres dłuższy niż 2 tygodnie lub</li> <li>▪ wystąpienie SRE (ang. <i>skeletal related events</i> – zdarzeń kostnych) lub</li> <li>▪ pogorszenie sprawności pacjenta (wg. Klasyfikacji ECOG) do co najmniej stopnia 2, utrzymujące się min. 2 tygodnie</li> </ul> </li> <li>• progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA &gt; 2 ng/ml.</li> </ul> </li> <li>lub</li> <li>b. progresja zgodnie z kryteriami RECIST</li> </ol> </li> <li>3. Wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</li> <li>4. Rezygnacja świadczeniobiorcy</li> </ol>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Dawkowanie enzalutamidu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>U chorych niepoddanych kastracji chirurgicznej należy podczas leczenia kontynuować supresję agonistą lub antagonistą LHRH.</p> <p>W przypadku pominięcia przyjęcia leku 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.</p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności <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>.</p> <p>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>
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego;</li> <li>2. Ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz stężenia bilirubiny, kreatyniny i albumin w surowicy przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>3. Scyntygrafia kośćca (wykonane nie wcześniej niż 3 miesiące przed włączeniem do programu);</li> <li>4. Obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej (wykonywane nie wcześniej niż 2 miesiące przed włączeniem do programu);</li> <li>5. Oznaczenie stężenia PSA i testosteronu (wykonane nie wcześniej niż 1 miesiąc przed włączeniem do programu).</li> </ol>

<b>Monitorowanie leczenia</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Badania wykonane nie rzadziej niż co 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. oznaczenie stężenia PSA i testosteronu</li> <li>b. badania obrazowe oceniające odpowiedź w zależności od badań wykonywanych podczas kwalifikacji także inne w zależności od sytuacji klinicznej</li> </ol> </li> <li>2. Badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 miesięcy: <ul style="list-style-type: none"> <li>- scyntygrafia kośćca</li> </ul> </li> <li>3. Powyższe badania należy także wykonać w przypadku podejrzenia progresji</li> <li>4. Inne badania wykonywane są według wskazań klinicznych.</li> </ol>
<b>Monitorowanie programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów z Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2. Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnianej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3. Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia</li> </ol>

RECIST - kryteria oceny onkologicznych pacjentów, ECOG - skala oceny sprawności pacjenta, PSA - swoisty antygen sterczowy; LHRH - hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone-releasing hormone*), NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia; SMPT – system monitorowania programów terapeutycznych

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Produkt leczniczy Xtandi (enzalutamid) jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana (wnioskowane wskazanie);
- leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby (obecnie refundowane w ramach programu lekowego Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61).

Produkt leczniczy Xtandi ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwala na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, tak, aby osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ograniczyć możliwości jego nadużywania.

Wnioskowany program lekowy umiejscawia stosowanie enzalutamidu po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, co jest zgodne z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi opisanymi szerzej w rozdziale 3.4.1.

Wnioskowane wskazanie zawęży również populację do osób z poziomem sprawności 0 wg ECOG. Należy jednak zaznaczyć, że przyjęte kryterium nie jest zgodne z kryterium włączenia do badania PREVAIL (67% pacjentów stosujących enzalutamid w ocenie sprawności mierzonej w skali ECOG miało wartość równą 0, a 23% - 1).

Uwagi do programu lekowego oraz różnice względem programu, w którym octan abirateronu jest aktualnie finansowany we wskazaniu tożsamym do wnioskowanego, przedstawiono w rozdziale 8 AWA.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją preparatu Xtandi, będzie on dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, zgodnie z którym lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego zostaje udostępniony bezpłatnie, w ramach programu lekowego. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

#### Grupa limitowa

Wnioskodawca wnioskuje o zakwalifikowanie leku do istniejącej grupy limitowej „Lek Xtandi™ jest obecnie refundowany i dostępny w ramach odrębnej grupy limitowej. Rozszerzenie wskazania dla leku nie wpłynie na konieczność utworzenia nowej grupy limitowej lub zakwalifikowanie leku do innej, istniejącej grupy limitowej”.

Obecnie lek Xtandi (40 mg, 112 kapsułek) refundowany jest w ramach grupy limitowej 1168.0, Enzalutamid, wyznaczając podstawę limitu (CZN z Obwieszczenia MZ 13 296,96 zł, limit 13 961,81 zł) (Obwieszczeniem MZ z dn. 29 czerwca 2018 r.).

### Instrument dzielenia ryzyka

W ramach instrumentu dzielenia ryzyka wnioskodawca [REDAKTOWANE] Zaproponowany RSS skutkowałby [REDAKTOWANE] w stosunku do ceny bez RSS.

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy, minimalna cena zbytu netto uzyskana na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w okresie roku przed złożeniem wniosku wyniosła [REDAKTOWANE], co odpowiada cenie hurtowej brutto w wysokości [REDAKTOWANE] a zatem niższej [REDAKTOWANE] od CHB wynikającej z aktualnie zaproponowanego RSS.

Proponowana CZN [REDAKTOWANE] jest [REDAKTOWANE] w stosunku do ceny wnioskowanej dla enzalutamidu, który był w 2015 roku przedmiotem oceny Agencji w tym samym wskazaniu (vs [REDAKTOWANE]) oraz w 2017 roku w leczeniu po niepowodzeniu terapii docetakselem (vs [REDAKTOWANE]).

Zaproponowany RSS w 2015 roku (wskazanie tożsame do ocenianego), [REDAKTOWANE] Warunki te zostały uznane za niewystarczające przez Prezesa Agencji (Rekomendacja nr 67/2015) jak i Radę Przejrzystości (Stanowisko RP nr 114/2015), ze względu na fakt, że terapia enzalutamidem okazała się być terapią nieopłacalną.

W 2017 roku wnioskodawca zgodnie z proponowanym RSS zobowiązał się, [REDAKTOWANE]

Tym samym Prezes Agencji (Rekomendacja nr 19/2017) oraz RP (Stanowisko RP nr 28/2017) uznali, iż stosowanie ocenianej technologii lekowej jest opłacalne w wariantcie z RSS. W odniesieniu do tych warunków, proponowany obecnie mechanizm podziału ryzyka [REDAKTOWANE].

Zgodnie z komunikatami DGL publikowanymi przez NFZ ceny za opakowanie leku Xtandi za okres od stycznia do kwietnia w 2018 roku były następujące:

- kwiecień [REDAKTOWANE] PLN,
- marzec – [REDAKTOWANE] PLN,
- luty – [REDAKTOWANE] PLN,
- styczeń – [REDAKTOWANE] PLN.

W związku ze znacznymi rozbieżnościami pomiędzy ceną hurtową brutto podaną w komunikatach DGL-NFZ dla 4 miesięcy 2018 r., nie jest możliwe przeprowadzenie weryfikacji ceny, ostatecznie obowiązującej w decyzji administracyjnej dla leku Xtandi, stosowanego w II linii leczenia. Różnice w poszczególnych miesiącach mogą wynikać z decyzji Ministra Zdrowia w ramach przeprowadzonych negocjacji z podmiotem odpowiedzialnym, co przekłada się na [REDAKTOWANE] względem zaproponowanego i złożonego wraz z wnioskiem. [REDAKTOWANE]

Od listopada 2017 roku w ramach PL (B.56) „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” (przed stosowaniem chemioterapii) refundowany jest także inny lek – Zytiga (octan abirateronu), którego cena z uwzględnieniem RSS na podstawie komunikatów DGL jest [REDAKTOWANE] od wnioskowanej technologii [REDAKTOWANE] RSS obecnie obowiązujący dla leku Zytiga pozwolił [REDAKTOWANE] względem ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę. Należy także zauważyć, że w momencie poszerzenia wskazań refundacyjnych preparatu Zytiga w listopadzie 2017 r. doszło do obniżenia CZN leku o ok. 8,6% (13 560 PLN vs. 12 400 PLN). Cena efektywna leku spadła wówczas [REDAKTOWANE] wg danych DGL).

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC, ang. *castration-resistant prostate cancer*) to typ raka prostaty, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Rak ten występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi < 50 ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie:



- wyników badań laboratoryjnych – trzy następujące po sobie wzrosty stężenia PSA (ang. *prostate-specific antigen* – antygen gruczołu krokowego) z 1-tyg. przerwą, przy czym dwa wzrosty stężenia PSA o >50% ponad nadir (wartość wyjściową), gdzie PSA >2 ng/ml)

lub

- badań radiologicznych – pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe).

Źródło: Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne 2004, <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/CaP.pdf> (data dostępu: 02.07.2018 r.)

### Etiologia i patogenezę

Etiologia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację nie została jeszcze dobrze poznana. Najbardziej istotnym czynnikiem ryzyka jest predyspozycja dziedziczna. U mężczyzn, których krewni pierwszego stopnia (ojciec lub brat) zachorowali na ten nowotwór, ryzyko zachorowania jest dwukrotnie większe od ryzyka występującego u mężczyzn, których krewni nie byli dotknięci tym nowotworem. Kolejnym czynnikiem ryzyka jest wiek – nowotwór ten najczęściej diagnozowany jest u osób po 65 r.ż.

Ważnym czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju raka prostaty może być duża zawartość tłuszczów zwierzęcych w diecie, a także małe spożycie witaminy E, lignanów oraz izoflawonoidów.

Źródło: Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne 2004, <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/CaP.pdf> (data dostępu: 02.07.2018 r.)

### Rozpoznanie choroby

Zasadniczymi narzędziami służącymi do diagnostyki raka gruczołu krokowego są:

- badanie per rectum – przezodbytnicze badanie gruczołu krokowego (DRE, ang. *digital rectal examination*);
- oznaczenie stężenia PSA w surowicy;
- ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS, ang. *transrectal ultrasonography*)

PSA nie jest biologicznym znacznikiem (markerem) swoistym dla raka gruczołu krokowego, jest natomiast swoisty dla tkanki gruczołowej stercza – do zwiększenia stężenia PSA w surowicy może dojść u chorych na łagodny rozrost stercza, zapalenie stercza lub u mężczyzn, u których istnieją inne zmiany w gruczole krokowym, niemające charakteru nowotworu złośliwego.

Stężenie PSA, jako zmienna niezależna jest czynnikiem prognostycznym lepszym niż zmiany „podejrzane”, wykryte na podstawie DRE lub TRUS.

Potwierdzenia rozpoznania choroby dokonuje się na podstawie obecności gruczolakoraka w wycinkach gruczołu krokowego w metodzie biopsji rdzeniowej (ang. *biopsy cores*) lub w materiale cytologicznym uzyskanym w metodzie aspiracyjnej biopsji igłowej (ang. *aspiration needle cytology*).

Badanie histopatologiczne rdzeni tkankowych pozwala na określenie stopnia histologicznej złośliwości guza (ang. *grading*).

Oceny zaawansowania choroby i stwierdzenia ewentualnych przerzutów do innych narządów dokonuje się na podstawie scyntygrafii kości (wykrywającej obecność przerzutów do układu kostnego) oraz tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego.

Źródło: Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne 2004, <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/CaP.pdf> (data dostępu: 02.07.2018 r.)

Do oceny stanu sprawności pacjentów z chorobą nowotworową wykorzystywana jest skala ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), pozwala ona określić stan ogólny pacjenta i jakość jego życia związaną z chorobą.

Tabela 6 Skala ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	zgon

### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem raka gruczołu krokowego zwykle nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości takie jak w łagodnym rozroście gruczołu krokowego (częstomocz, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu), czasem spotyka się również krwinkomocz. W zaawansowanym stadium choroby mogą występować również objawy związane z obecnością przerzutów (najczęściej ból kostny).

Około 5-10% raków stercza wykrywanych jest w stadium zaawansowanym. Pierwszym objawem w tej grupie chorych są zwykle dolegliwości ze strony układu kostnego: ból, ucisk innych wrażliwych struktur, rzadziej złamania wywołane przez przerzuty.

Przeżycie chorych jest zależne od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, chorzy z rozsiewem – 1-3 lat.

Źródła: Szczeklik 2017, PTOK 2013, KRN <http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/> [data dostępu: 20.07.2018]

### Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego stanowi 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. Ryzyko zachorowania wzrasta gwałtownie od szóstej dekady życia osiągając maksimum po 75 roku życia. W 2014 roku współczynnik zachorowalności wyniósł 39/100 000, a współczynnik umieralności 12,63/100 000 (4440 zgonów). Zachorowalność na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce jest niższa o około 45% niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej - w 2010 roku współczynnik umieralności wyniósł 32,3/100 000, natomiast średnia dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 roku) – 69,5/100 000.

Źródło: KRN <http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/> [data dostępu: 20.07.2018]

### Aktualne postępowanie medyczne

Wybór metody leczenia jest uzależniony od stopnia zaawansowania choroby, stanu ogólnego oraz wieku pacjenta. W grupie chorych o małym ryzyku możliwa jest sama obserwacja. Leczenie radykalne (operacyjne, radioterapia) ma zastosowanie u chorych na raka ograniczonego wyłącznie do gruczołu krokowego, przy spodziewanym czasie przeżycia naturalnego  $\geq 10$  lat.

- Leczenie operacyjne** – prostatektomia radykalna polega na całkowitym usunięciu gruczołu krokowego wraz z pęcherzykami nasiennymi oraz węzłami chłonnymi znajdującymi się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych.
- Radioterapia** – można zastosować teleradioterapię lub brachyterapię.
- Leczenie hormonalne** – jest to podstawowa metoda leczenia zachowawczego. Jej celem jest wyeliminowanie endogennych androgenów i zablokowanie receptorów androgenowych u chorego. Hormonoterapia bywa stosowana przed leczeniem operacyjnym lub radioterapią w celu zwiększenia skuteczności tych metod, ale na ogół jest to metoda stosowana u chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego i ma charakter paliatywny. Najprostszą formą hormonoterapii (skuteczną i obciążoną małym ryzykiem powikłań) jest wycięcie jąder. Metoda ta jest jednak rzadko akceptowana przez pacjentów. Alternatywą jest kastracja farmakologiczna analogami LHRH, które zaburzają działanie osi hormonalnej podwzgórze-przysadka-jądra. Stosowanie tych leków prowadzi do obniżenia stężenia testosteronu do poziomu kastracyjnego.

4. **Inne metody** – u chorych w dobrym stanie ogólnym z odpornością na kastrację można zastosować chemioterapię (sama, lub w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym). Do kolejnych opcji leczenia raka gruczołu krokowego z przerzutami należą:

- abirateron – wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP 17 i zmniejsza stężenie androgenów do poziomu niższego niż po kastracji chirurgicznej lub po zastosowaniu analogów LHRH
- enzalutamid – kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, hamując przemieszczenie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w przypadku raka opornego na leczenie antyandrogenami.

Źródła: Szczeklik 2017, PTOK 2013

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Uzyskane dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 7. Liczba pacjentów wg opinii ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	L. nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Leczenie opornego na kastracji raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.				
Prof. Piotr Chłosta Prezes Polskiego Towarzystwa Urologicznego	2000-2800 chorych rocznie	Brak danych	20%	AWA Zytiga
Dr n. med. Cezary Torz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie urologii	ok. 80 tys.	11 tys. nowych zachorowań w 2016 r.	ok. 1-2 tys. (1-2%)	Dane szacunkowe
Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana (spełniających wszystkie kryteria selekcji do programu lekowego)				
Prof. Piotr Chłosta Prezes Polskiego Towarzystwa Urologicznego	Okolo 1000 chorych rocznie	Brak danych	50%	AWA Zytiga, badanie PREYAIL
Dr n. med. Cezary Torz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie urologii	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi	Ok. 1% ogólnej liczby chorych tj. ok 800-1000 pacjentów	Dane szacunkowe

Źródło: opinie ekspertów

Otrzymane opinie w zakresie liczby chorych, u których lek Xtandi będzie zastosowany w przypadku jego finansowania są rozbieżne. W opinii prof. Chłosta populację docelową będzie stanowiło od 400 do 560 osób, natomiast w opinii dr. Torza zakres ten wyniesie ok. 1-2 tys. chorych. Ekspersi oszacowali również populację spełniającą wszystkie kryteria włączenia do programu lekowego i w opinii prof. Chłosta populacja ta wyniesie ok. 500 chorych, a wg dr. Torza populacja ta będzie wynosiła od 800 do 1000 chorych.

Należy jednak zauważyć, że prof. Chłosta powołał się na dane epidemiologiczne, wykorzystane w ramach analizy weryfikacyjnej dla leku Zytiga oraz badanie kliniczne PREVAIL, uwzględnione przez wnioskodawcę do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Xtandi, jako najbardziej zbliżone pod względem oceny wyjściowej pacjentów biorących udział w badaniu i kryteriów włączenia do programu. Dr Torz podał, że przedstawione oszacowania stanowią szacunki własne.

W poniższej tabeli przedstawiono dane z NFZ dotyczące liczby pacjentów, u których postawiono rozpoznanie wg kodu ICD-10: C61 „Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego” określone jako rozpoznanie główne lub współistniejące oraz dane dot. liczby chorych leczonych w pierwszej linii leczenia octanem abirateronu w ramach programu lekowego B.56 Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”

(tj. przed stosowaniem chemioterapii) wyszczególnionych na podstawie zanonimizowanych ID i podzielonych wg lat, w których byli leczeni.

**Tabela 8. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C61 (dane NFZ)**

Rok realizacji	2015	2016	2017	2018 (styczeń - marzec)
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem C61	105 030	113 878	123 652	82 293
Liczba pacjentów z rozpoznaniem C61, leczonych octanem abirateronu w ramach PL B.56	Nd*	Nd*	Listopad – 16 Grudzień - 30	Styczeń – 52 Luty – 62 Marzec - 81

\*Program finansowany od listopada 2017 r.

PL – program lekowy, Nd – nie dotyczy, C61 – nowotwór złośliwy gruczołu krokowego

Z danych otrzymanych od NFZ wynika, że liczba pacjentów, u których postawiono rozpoznanie C61 z roku na rok wzrasta. Wzrasta także liczba pacjentów, która zostaje objęta leczeniem w ramach programu lekowego w I linii leczenia (B.56).

Dane NFZ przedstawiają liczbę pacjentów z rozpoznaniem C61 jako głównym lub współistniejącym, bez zawężenia do chorych z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana. W związku z powyższym dane przedstawione przez NFZ dotyczą znacznie szerszej populacji niż wnioskowana.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- New Zealand Guidelines Group, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Strony internetowe instytutów i towarzystw naukowych: PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej), NCI (National Cancer Institute), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ESMO (European Society for Medical Oncology), EORTC (the European Organization of Research and Treatment of Cancer), AUA (American Urological Association), ASCO (American Society of Clinical Oncology), CUA (Canadian Urological Association), EAU (European Association of Urology) i SEOM (Spanish Society of Medical Oncology).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.06.2018 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji, w tym jedną wydaną przez polską organizację. Wytyczne są zgodne, że w przypadku pacjentów z przerzutowym CRPC, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, z dobrym stanem sprawności, niestosujących uprzednio chemioterapii należy zastosować **enzalutamid** lub octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem. Możliwe są również inne substancje, takie jak: sipuleucel-T, mitoksantron z prednizonem, docetaksel, kabazytaksel oraz udział w badaniach klinicznych.

Polskie wytyczne z 2013 roku w przypadku hormonooporności zalecają zastosowanie chemioterapii paliatywnej (docetaksel, mitoksantron, kabazytaksel) lub octanu abirateronu czy enzalutamidu.

Lekiem stosowanym i zalecanym w ramach chemioterapii jest docetaksel. Wytyczne AUA 2018, NCCN 2018, czy SEOM 2017 wymieniają terapię docetakselem jako alternatywną metodę leczenia, obok enzalutamidu i

octanu abirateronu. NCCN 2018 zaleca stosowanie enzalutamidu i octanu abirateronu przy jednoczesnym podawaniu agonistów lub antagonistów LHRH.

Wśród zalecanych opcji terapeutycznych wymienia się także mitoksantron, który może łagodzić dolegliwości bólowe. Zgodnie z treścią wytycznych CUA-CUOG 2015 nie wykazano, aby terapia mitoksantronem wpływała na przeżycie całkowite chorych.

W przypadku przerzutów do kości bez przerzutów do narządów wewnętrznych zaleca się rad-223.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Wytyczne NICE 2014 nie wspominają o terapii enzalutamidem czy octanem abirateronu, ze względu na wczesną datę publikacji, tj. jeszcze przed dopuszczeniem do obrotu ww. leków w ocenianym wskazaniu.

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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje Polskie</b>	
<p><b>PTOK 2013 (Polska)</b> konflikt interesów: brak danych</p>	<p>Leczenie raka gruczołu krokowego jest zależne od stopnia zaawansowania oraz oczekiwanej długości życia. Stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie chirurgiczne,</li> <li>• radioterapię,</li> <li>• hormonoterapię, która polega na eliminacji androgenów endogennych lub blokowaniu receptorów androgenowych w komórkach raka. Podstawą tego leczenia jest androgenozależność raka gruczołu krokowego. Hormonoterapia spowalnia rozwój choroby, ale nie prowadzi do jej wyleczenia. Terapia ta może być również stosowana w skojarzeniu z radioterapią, co zwiększa jej skuteczność. Leczenie hormonalne jest leczeniem pierwszego wyboru u chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego. <p>Przy uniezależnieniu się nowotworu od androgenów (oporność na kastrację raka gruczołu krokowego) występuje hormonoodporność. W tym przypadku należy zastosować paliatywną chemioterapię (mitoksantron, docetaksel, kabazytaksel) oraz leki hormonalne nowej generacji, takie jak octan abirateronu i <b>enzalutamid</b>. Dodatkowo, można również zastosować radioterapię.</p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów</i> <i>Źródło finansowania: brak danych</i></p> </li></ul>
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>	
<p><b>EAU-ESTRO-ESUR-SIOG 2018 (Europa)</b> konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów, podsumowanie deklaracji dostępne jest na stronie: <a href="http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/">http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/</a></p>	<p><u>Leczenie I linii opornej na kastrację raka prostaty z przerzutami (<i>sila rekomendacji: wysoka</i>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• octan abirateronu;</li> <li>• docetaksel;</li> <li>• enzalutamid;</li> <li>• rad-223;</li> <li>• sipuleucel-T.</li> </ul> <p>Wybór rodzaju terapii należy uzależnić od stanu pacjenta, objawów, chorób towarzyszących, lokalizacji i stopnia nasilenia choroby, preferencji pacjenta oraz rodzaju leczenia wykorzystanego w okresie hormonozależnym choroby. W przypadku każdej interwencji należy kontynuować supresję androgenową.</p> <p><i>Sila zaleceń:</i> <i>Silę zaleceń wyraża się poprzez określenie rekomendacji jako „silna” lub „słaba”. Podstawę określenia siły zaleceń stanowi ocena zachowania równowagi pomiędzy pożądanymi i niepożądanymi efektami alternatywnych metod leczenia, jakością i siłą dowodów oraz rodzaj i różnicowanie preferencji i wartości wyznawanych przez pacjentów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak danych</i></p>
<p><b>NCCN 2018 (USA)</b> konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów, podsumowanie deklaracji jest dostępne na stronie: <a href="https://www.nccn.org/disclosures/PanelDisclosureList.aspx?MeetingId=0&amp;GroupId=597">https://www.nccn.org/disclosures/PanelDisclosureList.aspx?MeetingId=0&amp;GroupId=597</a></p>	<p><u>Zalecenia w przypadku chorych na przerzutowego CRPC bez przerzutów do narządów wewnętrznych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– rad-223 zaleca się do leczenia objawowych przerzutów do kości (<i>rekomendacja kategorii 1</i>);</li> <li>– octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem przy jednoczesnym podawaniu agonistów lub antagonistów LHRH (<i>rekomendacja kategorii 1</i>);</li> <li>– <b>enzalutamid</b> przy jednoczesnym podawaniu agonistów lub antagonistów LHRH (<i>rekomendacja kategorii 1</i>);</li> <li>– docetaksel w skojarzeniu z prednizonem/deksametazonem zalecany w leczeniu nieobjawowego CRPC z przerzutami lub z objawami progresji lub przerzutami do narządów wewnętrznych pomimo braku objawów (<i>rekomendacja kategorii 1</i>);</li> <li>– wtórne leczenie hormonalne, tj. agonista/antagonista LHRH w skojarzeniu z nilutamidem / flutamidem / bikalutamidem / ketokonazolem z lub bez hydrokortyzonu / kortykosteroidami /</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>dietylstilbestrolem lub innym estrogenem;</p> <p>– udział chorego w badaniu klinicznym.</p> <p><u>Zalecenia w przypadku chorych na CRPC z przerzutami do narządów wewnętrznych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gruczolakorak: <ul style="list-style-type: none"> <li>– docetaksel w skojarzeniu z prednizonem/deksametazonem (<i>rekomendacja kategorii 1</i>);</li> <li>– <b>enzalutamid</b> przy jednoczesnym podawaniu agonistów lub antagonistów LHRH (<i>rekomendacja kategorii 1</i>);</li> <li>– octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem przy jednoczesnym podawaniu agonistów lub antagonistów LHRH;</li> <li>– udział chorego w badaniu klinicznym;</li> <li>– mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem w celu łagodzenia objawów choroby dla pacjentów, którzy nie tolerują innych terapii;</li> <li>– wtórne leczenie hormonalne, tj. agonista/antagonista LHRH w skojarzeniu z nilutamidem / flutamidem / bicalutamidem / ketokonazolem z lub bez hydrokortyzonu / kortykosteroidami / dietylstilbestrolem lub innym estrogenem.</li> </ul> </li> <li>• rak drobnokomórkowy: <ul style="list-style-type: none"> <li>– chemioterapia: cisplatyna + etopozyd / karboplatyna + etopozyd / docetaksel + karboplatyna;</li> <li>– udział w badaniu klinicznym.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Siła zaleceń: O ile nie przedstawiono inaczej, rekomendacje mają kategorię 2A.</i></p> <p><i>Kategoria 1: Oparta na dowodach wysokiej jakości. Istnieje jednolita opinia NCCN, że interwencja jest właściwa.</i></p> <p><i>Kategoria 2A: Oparta na dowodach niższej jakości. Istnieje jednolita opinia NCCN, że interwencja jest właściwa.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak danych</i></p>
<p style="text-align: center;"><b>AUA 2018 (USA)</b></p> <p>konflikt interesów: konflikt interesów zostały przedstawione na końcu dokumentu AUA 2018</p>	<p>U pacjentów z przerzutowym CRPC bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, z dobrym stanem sprawności, niestosujących uprzednio chemioterapii zaleca się abirateron + prednizon, <b>enzalutamid</b>, docetaksel lub sipuleucel-T. (<i>Standard; poziom dowodów: A dla abirateronu + prednizonu, enzalutamidu, B dla docetakselu i sipuleucelu-T.</i>)</p> <p>Pacjentom, którzy nie chcą lub nie mogą zastosować powyższych terapii można zaproponować terapię antyandrogenową I lub II generacji, ketokonazol w skojarzeniu ze steroidem lub obserwację (Opcjonalnie; poziom dowodów C).</p> <p><i>Poziom dowodów:</i> A – wysoki; B – umiarkowany; C – niski</p> <p><i>Siła zaleceń:</i> <i>Standard: Oświadczenie, że interwencja powinna (korzyści przewyższają ryzyko / obciążenia) lub nie powinna (ryzyko / obciążenia przewyższają korzyści) być stosowana. Zalecenie oparte na dowodach kategorii A i B</i></p> <p><i>Opcjonalnie: Oświadczenie, które pozostawia decyzję na temat interwencji klinicyście i pacjentowi. Powodem jest równowaga pomiędzy korzyściami a potencjalnym ryzykiem/obciążeniami interwencji. Zalecenie oparte na dowodach kategorii A, B i C.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: AUA</i></p>
<p style="text-align: center;"><b>SEOM 2017 (Hiszpania)</b></p> <p>konflikt interesów: nie zadeklarowano konfliktów interesów</p>	<p><u>Leczenie mCRPC bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sipuleucel-T byłby opcją terapeutyczną dla bezobjawowego mCRPC, gdy uzyska zatwierdzenie regulacyjne w Europie (poziom dowodów: Ib, siła zaleceń: A)</li> <li>2. Abirateron jest opcją terapeutyczną dla pacjentów z mCRPC bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, bez przerzutów do narządów wewnętrznych, których nie leczono uprzednio chemioterapią (poziom dowodów: Ib, siła zaleceń: A)</li> <li>3. <b>Enzalutamid</b> jest opcją terapeutyczną dla pacjentów z mCRPC bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, włączając pacjentów z przerzutami do narządów wewnętrznych, którzy nie stosowali uprzednio chemioterapii (poziom dowodów: Ib, siła zaleceń: A)</li> <li>4. Pacjenci z mCRPC bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu i niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi (obecność przerzutów do narządów wewnętrznych), powinni rozważyć terapię docetakselem (poziom dowodów: Ia, siła zaleceń: A)</li> </ol> <p><i>Poziom dowodów:</i> <i>I: Dowody z przynajmniej jednego, dużego badania randomizowanego o wysokiej jakości metodologii lub metaanaliza badań randomizowanych dobrej jakości</i></p> <p>Poziom dowodów przedstawiony w publikacji SEOM 2017 jest niespójny z zastosowanym.</p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>A: Silne dowody skuteczności i istotna korzyść kliniczna - silna rekomendacja.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak danych</i></p>
<p><b>CUA-CUOG 2015 (Kanada)</b></p> <p>konflikt interesów: konflikt interesów zostały przedstawione na końcu dokumentu CUA / CUOG 2015.</p>	<p><u>Zalecenia przy leczeniu opornego na kastrację raka prostaty z przerzutami, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, bez uprzednio stosowanej chemioterapii:</u></p> <p>U pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją 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>Mitoksantron może być rozważony jako opcja terapeutyczna u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego 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 toksyczość [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> <p><i>Źródło finansowania: brak danych.</i></p>
<p><b>ESMO 2015 (Europa), aktualizacje: 2016 r. i 2017 r.</b></p> <p>konflikt interesów: konflikt interesów zostały przedstawione na końcu dokumentu ESMO 2015</p>	<p><u>Zalecenia przy leczeniu opornego na kastrację raka prostaty z przerzutami:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Abirateron i <b>enzalutamid</b> są rekomendowane w leczeniu mCRPC, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, u których chemioterapia nie była wcześniej stosowana. (1, A)</li> <li>2. Rad-223 jest rekomendowany u pacjentów z CRPC z przerzutami do kości (bez przerzutów wewnętrznych). (1, A)</li> <li>3. Docetaksel jest rekomendowany u pacjentów z mCRPC. (1, A)</li> <li>4. Sipuleucel-T jest opcją terapeutyczną w leczeniu mCRPC, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, u których chemioterapia nie była wcześniej stosowana. (II, B)</li> </ol> <p>Optymalna kolejność lub skojarzenie tych leków jest nieznana. W praktyce kolejne decyzje są dokonywane przy uwzględnieniu: rozmieszczenia, rozległości i tempa nowotworu, chorób współistniejących, preferencji pacjenta i dostępności leku.</p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>I: Co najmniej 1 duże RCT o dobrej jakości metodologicznej, czyli z niskim ryzykiem błędu lub metaanaliza prawidłowo przeprowadzonych RCT bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II: Małe RTC lub duże RTC z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza tych badań lub badań z heterogenicznością)</i></p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>A: Silne dowody o skuteczności z istotną kliniczną korzyścią – silnie rekomendowane</i></p> <p><i>B: Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale ograniczona korzyść kliniczna – rekomendowane</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Projekt wspierany przez National Institute for Health Research Royal Marsden i Institute for Cancer Research Biomedical Research Centre.</i></p>
<p><b>ASCO / CCO 2014 (USA)</b></p> <p>Konflikt interesów: Konflikty interesów zostały przedstawione na końcu dokumentu ASCO / CCO 2014</p>	<p><u>Leczenie pacjentów z mCRPC:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Terapia antyandrogenowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>Bez względu na stosowanie dodatkowych terapii powinno się kontynuować farmakologiczną lub chirurgiczną terapię antyandrogenową (korzyść: umiarkowana; szkoda: umiarkowana; dowody: słabe; rekomendacja: umiarkowana).</li> </ul> </li> <li>2. Leczenie stosowane w skojarzeniu z terapią antyandrogenową: <ul style="list-style-type: none"> <li>o terapię z potwierdzonym korzystnym wpływem na przeżycie i jakość życia: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ octan abirateronu i prednizon (korzyść: umiarkowana; szkoda: niska; dowody: silne; rekomendacja: silna);</li> <li>▪ enzalutamid (korzyść: umiarkowana; szkoda: niska; dowody: silne; rekomendacja: silna);</li> <li>▪ rad-223 w przypadku pacjentów z przerzutami do kości (korzyść: umiarkowana; szkoda: niska; dowody: silne; rekomendacja: silna);</li> <li>▪ docetaksel w skojarzeniu z prednizonem (korzyść: umiarkowana; szkoda: umiarkowana; dowody: silne; rekomendacja: umiarkowana).</li> </ul> </li> <li>o terapię z potwierdzonym wpływem na przeżycie i niejasnym wpływem na jakość życia: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sipuleucel-T można zaproponować pacjentom bezobjawowym lub z łagodnymi objawami (korzyść: umiarkowana; szkoda: niska; dowody: umiarkowane; rekomendacja: słaba);</li> <li>▪ kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem można zaproponować chorym, u których wystąpiła progresja w trakcie leczenia docetakselem (korzyść: umiarkowana; szkoda:</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>umiarkowana do wysokiej; dowody: silne; rekomendacja: umiarkowana).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o terapię wpływające na jakość życia, bez udowodnionego wpływu na przeżycie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem (korzyść: niska; szkoda: wysoka; dowody: słabe; rekomendacja: słaba).</li> </ul> </li> <li>o terapię wykazujące aktywność biologiczną z nieznanym wpływem na przeżycie i jakość życia: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ antyandrogeny: b kalutamid, flutamid, nilutamid (korzyść: niska; szkoda: niska; dowody: słabe; rekomendacja: słaba);</li> <li>▪ ketokonazol (korzyść: niska, szkoda: umiarkowana; dowody: słabe; rekomendacja: słaba);</li> <li>▪ monoterapia niską dawką kortykosteroidów (korzyść: niska; szkoda: niska; dowody: słabe; rekomendacja: słaba).</li> </ul> </li> <li>o terapię bez udowodnionego wpływu na przeżycie lub jakość życia (niezalecane): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bewacizumab (korzyść: brak; szkoda: wysoka; dowody: umiarkowane; rekomendacja: silna);</li> <li>▪ estramustyna (korzyść: brak; szkoda: wysoka; dowody: umiarkowane; rekomendacja: silna);</li> <li>▪ sunitynib (korzyść: brak; szkoda: wysoka; dowody: umiarkowane; rekomendacja: silna).</li> </ul> </li> <li>o opieka paliatywna: <p>Opiekę paliatywną należy zaproponować wszystkim pacjentom, w szczególności chorym z objawami choroby lub obniżoną jakością życia (korzyść: umiarkowana; szkoda: brak; dowody: umiarkowane; rekomendacja: silna).</p> </li> </ul> <p>W rekomendacji podkreślono, że jeżeli nie wskazano inaczej, na wybór terapii nie powinien wpływać zastosowany w niektórych badaniach klinicznych podział na terapię przed i po zastosowaniu docetakselu. Przy wyborze terapii należy wziąć pod uwagę stosunek pacjenta do poprawy jakości życia i wydłużenia długości życia.</p> <p>W 2017 r. opublikowano tzw. <i>Provisional Clinical Opinion</i> (ASCO 2017), który stanowi odpowiedź na pojawienie się danych naukowych potencjalnie wpływających na praktykę kliniczną. ASCO 2017 dotyczy hormonoterapii II linii w przypadku pacjentów z gruczolakorakiem CRPC niestosujących dotychczas chemioterapii, bezobjawowych, z biochemicznie stwierdzonym CRPC lub z potwierdzonymi przerzutami i łagodnymi objawami.</p> <p>ASCO zaleca podtrzymanie kastracji metodami chirurgicznymi lub farmakologicznymi. W przypadku pacjentów z mCRPC z łagodnymi objawami, nieleczonych dotąd chemioterapią po hormonoterapii I linii należy zaproponować leczenie octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub enzalutamidem (podkreślono znaczącą poprawę w zakresie rPFS (przeżycie wolne od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego) i OS oraz innych punktów końcowych). Alternatywnymi metodami leczenia są: immunoterapia (sipuleucel T), chemioterapia (docetaksel w skojarzeniu z prednizonem) lub stosowanie radu-223 (w przypadku pacjentów z przerzutami do kości). Jeśli nie można zastosować żadnej z wymienionych terapii, można zaproponować leczenie innymi antyandrogenami, prednizonem lub ketokonazolem w skojarzeniu z hydrokortyzonem. Alternatywą jest również udział w badaniu klinicznym. Nie ma dowodów wskazujących na optymalną kolejność terapii hormonalnej na etapach powyżej II linii hormonoterapii. Opieka paliatywna powinna być oferowana wszystkim chorym, w szczególności zaś tym z objawami obniżającymi jakość życia.</p> <p><i>Siła dowodów: informacje podane w metodologii ASCO są niespójne ze skalą zastosowaną w rekomendacji.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><b>Silna</b> Wysoka pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendację oparto na silnych dowodach dla całkowitego efektu interwencji (np. korzyści przewyższają ryzyko), spójnych wynikach (brak lub nieznaczne różnice), braku lub niewielkich wątpliwościach odnośnie jakości badania oraz/lub zgodnym zdaniu większości ekspertów. Silna rekomendacja może być uwarunkowana również innymi czynnikami wynikającymi z przeglądu i analizy literatury.</p> <p><b>Umiarkowana</b> Umiarkowana pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendację oparto na dobrej jakości dowodach dla całkowitego efektu interwencji, spójnych wynikach z nielicznymi lub kilkoma wyjątkami, nielicznych lub niewielu wątpliwościach dot. jakości badań oraz/lub zgodnym zdaniu większości ekspertów. Umiarkowana rekomendacja może być uwarunkowana również innymi czynnikami wynikającymi z przeglądu i analizy literatury.</p> <p><b>Słaba</b> Niewielka doza pewności, że rekomendacja wskazuje obecnie najlepszą praktykę. Rekomendację oparto na ograniczonych dowodach dla całkowitego efektu interwencji, istotnych odstępstwach od spójności wyników, wątpliwościach odnośnie jakości badania oraz/lub zgodnym zdaniu większości ekspertów. Słaba rekomendacja może być uwarunkowana również innymi czynnikami wynikającymi z przeglądu i analizy literatury.</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Źródło finansowania: brak danych</i>
<p><b>NICE 2014</b> (Wielka Brytania) konflikt interesów: brak danych</p>	<p><u>Zalecenia dot. leczenia hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. W przypadku biochemicznie potwierzonego CRPC, możliwości leczenia powinny zostać przedyskutowane przez interdyscyplinarny zespół ds. złośliwych nowotworów urologicznych z możliwością udziału onkologa lub specjalisty opieki paliatywnej.</li> <li>2. Docetaksel jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna u pacjentów z CRPC, którzy uzyskali wynik powyżej 60% w skali Karnofsky'ego.</li> <li>3. Leczenie docetaksemem powinno być przerwane w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>- zakończenia leczenia po maksymalnie 10 cyklach</li> <li>- wystąpienia zdarzeń niepożądanych</li> <li>- progresji choroby</li> </ul> </li> <li>4. Powtarzanie cykli leczenia docetaksemem nie jest rekomendowane w przypadku nawrotów choroby po zakończeniu planowanej chemioterapii.</li> </ol> <p>W wytycznych nie wspomniano o stosowaniu enzalutamidu.</p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>Opis zastosowanej skali dot. siły zaleceń jest niespójny z zastosowanym sposobem prezentacji rekomendacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak danych</i></p>

Skróty: CRPC – oporny na kastrację rak prostaty (*ang. castrate resistant prostate cancer*), mCRPC – odporny na kastrację rak prostaty z przerzutami (*ang. metastatic castrate resistant prostate cancer*), SRE – niepożądane zdarzenia kostne (skeletal related events), PSA - antygen sterczowy (*ang. prostate specific antigen*), LHRH - hormon uwalniający hormon luteinizujący (*ang. luteinizing-hormone-releasing hormone*), PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, NCCN - National Comprehensive Cancer Network, ESMO – European Society for Medical Oncology, NICE – National Institute of Health and Care Excellence, EECPC – European Expert Consensus Panel, ASCO / CCO – American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario, CUA / CUOG – Canadian Urological Association and Canadian Urologic Oncology Group, EAU-ESTRO-ESUR-SIOG – European Association of Urology – European Society for Radiotherapy and Oncology – European Society of Urogenital Radiology – International Society of Geriatric Oncology, SEOM – Spanish Society of Medical Oncology, AUA – American Urological Association.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad analizą otrzymano 2 odpowiedzi od ekspertów klinicznych. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego**

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Piotr Chłosta Prezes Polskiego Towarzystwa Urologicznego	Dr n. med. Cezary Torz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie urologii	
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne</b> (% stosujących je pacjentów)	Octan abirateronu (100% stosuje lek aktualnie, 50% będzie stosowało po objęciu refundacją leku Xtandi)	Octan abirateronu (brak danych)	Opieka paliatywna (radioterapia paliatywna)
<b>Technologia najtańsza</b>	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi
<b>Technologia najskuteczniejsza</b>	Brak odpowiedzi	Octan abirateronu	Brak odpowiedzi
<b>Uwaga eksperta</b>	<i>Obecnie istnieje tylko jedna technologia stosowana w ramach programu lekowego (przed zastosowaniem chemioterapii)</i>	Brak uwag	Brak uwag
<b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	<i>Jedyną opcję terapeutyczną stanowi obecnie octan abirateronu. W przeciwieństwie do enzalutamidu, stosowanie octanu abirateronu jest przeciwwskazane w przypadku chorych z dysfunkcją wątroby. Problem dla chorych stanowić może także schemat dawkowania leku - jego stosowanie jest uzależnione od pory spożywania pokarmów.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• restrykcyjny program leczenia uniemożliwiający włączenia części pacjentów (skala ECOG=0, skala Gleasona &lt; 8)</li> <li>• koszt leczenia miesięcznego – (stan na maj 2018 r) = 14 tys. zł.</li> </ul>	Brak uwag

W opinii 2 ekspertów, aktualną praktykę kliniczną stanowi octan abirateronu. W opinii prof. Chłosty, obecnie 100% chorych ze wskazaniem określonym we wniosku, stosuje octan abirateronu. W przypadku objęcia refundacją leku Xtandi, odsetek ten wyniesie 50%.

Dodatkowo, jako problem związany ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych prof. Chłosta wskazał, że istnieje wąska grupa chorych w której octan abirateronu jest p/wskazany, np. u osób z dysfunkcją wątroby. Ekspert wskazał również, że konieczność przyjmowania leku Zytiga w innych godzinach niż posiłek może stanowić ograniczenie jego zastosowania (zgodnie z ChPL leku Zytiga - *Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z jedzeniem. Przyjmowanie produktu leczniczego z jedzeniem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron* – przypis analityka).

Dr Torz obok octanu abirateronu wymienił także opiekę paliatywną (radioterapia paliatywna), jako technologię aktualnie stosowaną w Polsce. Należy jednak zauważyć, że radioterapia może być zastosowana w ramach terapii paliatywnej u chorych z przerzutami do kości oraz leczenia przeciwbólowego wywołanego zmianami przerzutowymi do kości.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2018 r. 51), obecnie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu finansowane są:

- octan abirateronu w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61).
- dichlorek radu w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

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	13 392,00	14 061,60	14 061,60	bezpłatny	0
Xofigo, roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/mL	1 fiol. 6 ml	5908229300176	20 335,32	21 352,09	21 352,09	bezpłatny	0

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

Xofigo (dichlorek radu Ra-223) jak i lek Zytiga (octan abirateronu) finansowane są w ramach programu lekowego „leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” z tą różnicą, że dichlorek radu RA-223 stosowany jest u pacjentów na dalszym etapie zaawansowania choroby, kiedy odczuwają oni dolegliwości bólowe związane z przerzutami kostnymi i wymagają podjęcia leczenia przeciwbólowego (leczenie opioidowe).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla preparatu Xtandi wskazał octan abirateronu. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Octan abirateronu	„Wybór AA jako komparatora dla ENZ potwierdzają polskie standardy postępowania w leczeniu chorych na mCRPC, które wymieniają ENZ i AA wśród opcji terapeutycznych wskazanych do zastosowania u tych chorych. Ponadto, od 1 listopada 2017 r. AA finansowany jest w ramach Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61). Od tego czasu stanowi zatem aktualną praktykę kliniczną w Polsce”.	Wybór zasadny

AA – octan abirateronu; ENZ – enzalutamid; mCRPC – odporny na kastrację rak prostaty z przerzutami (*ang. metastatic castrate resistant prostate cancer*)

### Komentarz Agencji

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 (zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 29 czerwca 2018 r.) w tym samym wskazaniu, co wnioskowane. Jest także terapią najczęściej wymienianą w 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.

W związku z faktem, że octan abirateronu jest jedyną terapią refundowaną i stosowaną u pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, o kryteriach programu zbliżonych do programu wnioskowanego, analitycy nie zgłaszają uwag do uwzględnionego komparatora.

Wytyczne praktyki klinicznej leczenia raka gruczołu krokowego wskazują również na możliwość stosowania sipuleucelu T, docetakselu, mitoksantronu w połączeniu z prednizonem oraz kabazytakselu.

Docetaksel, pomimo że jest wymieniany przez niektóre wytyczne kliniczne na równi z terapią enzalutamidem i octanem abirateronu, nie może stanowić technologii alternatywnej z uwagi na fakt, że wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia raka gruczołu krokowego z przerzutami u chorych, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.

W analizie nie uwzględniono także jako technologii alternatywnej dichlorku radu Ra-223 finansowanego w ramach programu lekowego „leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, ponieważ zgodnie z obecnym brzmieniem programu jest on stosowany u pacjentów na dalszym etapie zaawansowania choroby, kiedy odczuwają oni dolegliwości bólowe związane z przerzutami kostnymi i wymagają podjęcia leczenia przeciwbólowego (leczenie opioidowe) oraz po leczeniu docetakselem ukończonym co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia radem-223 lub obecność udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania docetakselu.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, do zalecanych opcji terapeutycznych na tym etapie choroby należy także szczepionka sipuleucel T (produkt leczniczy Provenge zarejestrowany do stosowania w leczeniu bezobjawowego lub skąpoobjawowego opornego na kastrację przerzutowego (poza układ trzewny) raka gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn, u których nie ma wskazań klinicznych do chemioterapii), natomiast nie jest ona dostępna, ani refundowana w Polsce (w 2015 r. szczepionka została wycofana z europejskiego rynku na wniosek podmiotu odpowiedzialnego), nie stanowi więc komparatora dla wnioskowanej technologii.

Źródło:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002513/human\\_med\\_001680.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002513/human_med_001680.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [data dostępu: 2.08.2018]

Mitoksantron zarejestrowany jest w Polsce w postaci 1 preparatu Mitoxantron Accord (w czasie złożenia wniosku na rynku dostępny był także Mitoxantron Ebewe, jednak jego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wygasło 7.10.2017 r., poza tym nie posiadał on w zarejestrowanych wskazaniach leczenia raka gruczołu krokowego). Mitoxantron Accord posiada jako zarejestrowane wskazanie leczenia opornego na kastrację, zaawansowanego raka gruczołu krokowego, natomiast nie jest objęty finansowaniem ze środków publicznych. Należy także podkreślić, że Mitoxantron Accord jest wskazany do stosowania w leczeniu paliatywnym (w skojarzeniu z kortykosteroidami), a więc na dalszym etapie zaawansowania choroby niż znajduje się wnioskowana populacja, zatem nie jest odpowiednim komparatorem dla enzalutamidu.

W odniesieniu do kabazytakselu, w Polsce zarejestrowany jest jeden preparat zawierający tę substancję czynną – Jevtana. Lek ten nie jest objęty finansowaniem ze środków publicznych. Rejestracyjne wskazanie Jevtany obejmuje leczenie pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel, jest to więc dalszy etap zaawansowania choroby

niż wnioskowane wskazanie. Z tego względu Jevtana również nie stanowi komparatora dla produktu leczniczego Xtandi.

Źródło: ChPL Provenge, ChPL Mitoxantron Accord, ChPL Mitoxantron Ebewe, ChPL Jevtana, Rejestr Produktów Leczniczych <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl>, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r., [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002513/human\\_med\\_001680.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002513/human_med_001680.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii enzalutamidem w porównaniu z octanem abirateronu w populacji chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy stosujący uprzednio chemioterapię.	
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enzalutamid p.o. w dawce 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej zgodnej z zalecaną w ChPL Xtandi,</li> <li>Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia paliatywnego (stanowiło ono najlepsze leczenie wspomagające),</li> <li>Zgodnie z ChPL Xtandi u chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami LHRH.</li> </ul>	Inna niż wymieniona.	
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>Octan abirateronu p.o. w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej 1000 mg (cztery tabletki po 250 mg), stosowany w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu (10 mg na dobę).</li> <li>Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia paliatywnego (BSC).</li> <li>Zgodnie z ChPL Zytiga u chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami LHRH.</li> </ul>	Niezgodny z założonymi	Brak uwag.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite,</li> <li>jakość życia,</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby,</li> <li>odpowiedź na leczenie,</li> <li>powikłania kostne,</li> <li>leczenie przeciwnowotworowe,</li> <li>nasilenie bólu,</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Niezgodne z założonymi	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej.</li> <li>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), w przypadku braku takich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania wtórne,</li> <li>opracowania poglądowe,</li> <li>opisy przypadków,</li> <li>abstrakty konferencyjne,</li> </ul>	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	badań – badania bez grupy kontrolnej. <ul style="list-style-type: none"> <li>Przedłużenia badań z grupą kontrolną.</li> <li>Badania, w których udział brało co najmniej po 10 chorych w grupie badanej, jak i kontrolnej.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>analizy post-hoc.</li> </ul>	
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim.</li> <li>Publikacje dostępne w postaci pełnotekstowej.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.</li> </ul>	

Skróty: BSC, ang. *best supportive care* – *najlepsze leczenie podtrzymujące*, LHRH ang. *luteinizing-hormone-releasing hormone* – hormon uwalniający hormon luteinizujący, p.o. łac. *per os* – doustnie, ChPL – charakterystyka produktu leczniczego

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz Medline via Pubmed, EMBASE via Ovid, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), europejską bazę danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków ADRReports, rejestry badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov>, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), a także strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPL). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 30 października 2017 r. dla I i II etapu wyszukiwania oraz 1 grudnia 2017 dla III etapu wyszukiwania.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych powyżej.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline via Pubmed, EMBASE via Ovid oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii i wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 22.06.2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które byłyby dostępne na czas złożenia wniosku i które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

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

Do analizy włączono jedno badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, porównujące enzalutamid z placebo, tj. badanie PREVAIL (publikacja Beer 2014, Beer 2017 - przedłużona analiza wyników z badania, Lorient 2015 - źródło informacji na temat wyników dotyczących oceny jakości życia, Alumkal 2017, Evans 2016, Graff 2015 - analiza wyników w odniesieniu do konkretnych podgrup chorych) oraz jedno badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, porównujące octan abirateronu względem placebo tj. badanie COU-AA-302 (publikacja Ryan 2013, Rathkopf 2014 - źródło zaktualizowanych wyników badania, Cella 2016 i Basch 2013 - wyniki dotyczące jakości życia chorych w badaniu).

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono także w oparciu o dwa badania obserwacyjne: Salem 2017 i Miyake 2016. Uzupełniającą analizę skuteczności przeprowadzono na podstawie badań dotyczących terapii sekwencyjnej Matsubara 2017, Terada 2017 oraz Miyake 2016a.



## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrótowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>PREVAIL</b> (Beer 2014; Beer 2017; Loriot 2015; Alumkal 2017; Evans 2016; Graff 2015) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Medivation oraz Astellas Pharma</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie fazy III hipoteza: <i>superiority</i> <u>Interwencja badana:</u> ENZ p.o. w dawce 160 mg podawanej raz dziennie (4 tabletki x 40 mg) <u>Komparator:</u> PLC p.o. w postaci 4 tabletek podawanych raz dziennie <u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w grupie ENZ mediana 16,6 mies. (zakres 0,2; 35,6)</li> <li>• w grupie PLC mediana 4,6 mies. (zakres 0,1; 31,7)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gruczolakorak gruczołu krokowego potwierdzony w badaniu histologicznym lub cytologicznym bez zmian neuroendokrynnych wskazujących na drobnokomórkową postać nowotworu;</li> <li>• przerzuty udokumentowane w scyntygrafii kości bądź mierzalną chorobą tkanek miękkich w badaniu TK/MRI (chorych z zajętymi jedynie węzłami chłonnyymi nie kwalifikowano do badania);</li> <li>• progresja choroby określona na podstawie co najmniej 1 z poniższych kryteriów, występująca w czasie stosowania ADT: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ progresja oceniana na podstawie wzrostu stężenia PSA powtarzającego się co najmniej 2 razy w co najmniej 1-tygodniowym odstępie – u chorych leczonych ADT konieczna progresja po odstawieniu (<math>\geq 4</math> tyg. od ostatniej dawki flutamidu lub <math>\geq 6</math> tyg. od ostatniej dawki bikalutamidu lub nilutamidu); stężenie PSA podczas wizyty skriningowej <math>\geq 2</math> <math>\mu\text{g/l}</math>;</li> <li>▪ progresja choroby oceniana na podstawie tkanek miękkich zgodnie z kryteriami RECIST;</li> <li>▪ progresja choroby oceniana na podstawie tkanki kostnej zgodnie z kryteriami PCWG2 jako co najmniej dwie nowe zmiany w scyntygrafii kości;</li> </ul> </li> <li>• stężenie testosteronu <math>\leq 1,73</math> nmol/l (50 ng/dl) podczas wizyty skriningowej;</li> <li>• trwająca terapia ADT z zastosowaniem analogu gonadol beryny lub orchidektomii obu jąder (kastacja chirurgiczna lub farmakologiczna). W przypadku chorych niepoddanych orchidektomii obu jąder, konieczna była skuteczna terapia ADT z zastosowaniem analogu gonadoliberyny przez cały okres badania;</li> <li>• stan sprawności w skali ECOG 0 lub 1 (brak objawów lub choroby leczeni ambulatoryjnie z ograniczeniem możliwości wykonywania czynności związanych ze wzmożonym wysiłkiem);</li> <li>• brak objawów lub objawy o nieznacznym/niewielkim nasileniu wg BPI-SF (odpowiednio 0-1 pkt lub 2-3 pkt (pytanie nr 3));</li> <li>• niestosowanie wcześniej chemioterapii cytotoksycznej w celu terapii raka gruczołu krokowego;</li> <li>• w przypadku chorych stosujących bisfosfoniany konieczne przyjmowanie stałych dawek przez co najmniej 4 tygodnie;</li> <li>• stosowanie w przeszłości ADT z równoczesnym przyjmowaniem glikokortykosteroidów (dozwolone, niewymagane);</li> <li>• dozwolone przerzuty do narządów wewnętrznych (m.in. płuca, wątroba) oraz chorzy z chorobami serca klasy I lub II według NYHA;</li> <li>• dozwolone stosowanie leków związanych z obniżeniem prognozy drgawkowego;</li> <li>• oczekiwana długość życia co najmniej 6 miesięcy;</li> <li>• zdolność do połykania badanego leku oraz spełnienia wymagań badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony;</li> <li>• czas przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza ogółem oraz w podgrupach;</li> <li>• jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza FACT-P oraz EQ-5D (zmiana jakości życia, czas do pogorszenia jakości życia oraz częstość występowania zmian jakości życia);</li> <li>• progresja choroby oceniana na podstawie badania radiograficznego (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz stężenia PSA (czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstość występowania progresji choroby) – analiza ogółem oraz w podgrupach;</li> <li>• odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie kryteriów RECIST oraz stężenia PSA;</li> <li>• leczenie przeciwnowotworowe (czas do rozpoczęcia oraz częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego) – analiza ogółem oraz w podgrupach;</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• przyjmowanie chemioterapii cytotoksycznej, ketokonazolu lub octanu abirateronu;</li> <li>• napady padaczkowe w wywiadzie lub stan chorego predysponujący do wystąpienia napadów padaczkowych, także stwierdzone w wywiadzie</li> <li>• wystąpienie utraty przytomności w przeszłości lub przejściowy atak niedokrwienny w ciągu 12 mies. od włączenia do badania (wizyty 1.);</li> <li>• rozpoznane lub podejrzewane przerzuty do mózgu bądź aktywna choroba mózgowo-rdzeniowa;</li> <li>• stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych ze względu na ból nowotworowy w czasie 4 tyg. od włączenia do badania (wizyty 1.);</li> <li>• radioterapia jako leczenie guza pierwotnego w czasie 3 tyg. od włączenia do badania (wizyty 1.);</li> <li>• radioterapia lub leczenie radionuklidami jako metoda leczenia przerzutów;</li> <li>• stosowanie flutamidu w czasie 4 tyg. od włączenia do badania (wizyty 1.);</li> <li>• stosowanie bikalutamidu lub nilutamidu w czasie 6 tyg. od włączenia do badania (wizyty 1.);</li> <li>• leczenie inh bitorami 5-<math>\alpha</math>-reduktazy (tj. finasterydem, dutasterydem), estrogenami, cyproteronem w czasie 4 tyg. od włączenia do badania (wizyty 1.);</li> <li>• stosowanie systemowego leczenia biologicznego jako metody leczenia raka gruczołu krokowego (inne niż dozwolone leki celowane na kości lub analogi gonadol beryny) lub innych leków przeciwnowotworowych w czasie 4 tyg. od włączenia do badania (wizyty 1.);</li> <li>• progresja raka gruczołu krokowego w czasie leczenia ketokonazolem;</li> <li>• wcześniejsze stosowanie lub udział w badaniu klinicznym dotyczącym leków blokujących syntezę androgenów lub celowanych na receptor androgenowy;</li> <li>• stosowanie w czasie 4 tyg. od włączenia do badania (wizyty 1.) produktów ziołowych, które mogą wykazywać aktywność przeciwnowotworową w leczeniu raka gruczołu krokowego i/lub obniżających stężenie PSA, a także kortykosteroidów działających układowo w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu na dzień;</li> <li>• choroby, zakażenia lub choroby współistniejące o ciężkim nasileniu, które w ocenie badacza, mogą stanowić kryterium wykluczenia;</li> <li>• inny niż wyleczony nieczerniakowy nowotwór skóry, nowotwór złośliwy w czasie 5 lat poprzedzających kwalifikację do badania;</li> <li>• całkowita liczba neutrofilów &lt;1500/<math>\mu</math>l, liczba płytek krwi &lt;100000/<math>\mu</math>l bądź stężenie hemoglobiny &lt;5,6 mmol/l podczas wizyty skriningowej;</li> <li>• stężenie kreatyniny &gt;177 <math>\mu</math>mol/l lub stężenie a buminy &lt;30 g/l podczas wizyty skriningowej;</li> <li>• stężenie bilirubiny całkowitej bądź aktywność AIAT (aminotransferaza alaninowa) lub AspAT (aminotransferaza asparaginianowa) &gt;2,5 x GGN (górną granicę normy) podczas wizyty skriningowej;</li> <li>• klinicznie istotne choroby sercowo-naczyniowe;</li> <li>• zaburzenia żołądka i jelit wpływające na absorbcję;</li> <li>• poważny zabieg chirurgiczny w czasie 4 miesięcy poprzedzających kwalifikację;</li> <li>• wcześniejsze stosowanie lub udział w badaniu</li> </ul>	



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>klinicznym dotyczącym leków blokujących syntezę androgenów lub celowanych na receptor androgenowy;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział we wcześniejszym badaniu oceniającym enzalutamid;</li> <li>• stosowanie badanego leku w czasie 4 tygodni poprzedzających kwalifikację;</li> <li>• stan chorego lub inne czynniki, które w opinii badacza, mogą utrudniać choremu uczestnictwo w badaniu, narażać chorego na nadmierne ryzyko bądź utrudniać prawidłową interpretację danych dotyczących bezpieczeństwa leku badanego.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa badana (ENZ): 872 Grupa kontrolna (PLC): 845</p>	
<p><b>COU-AA-302</b> (Ryan 2013; Cella 2016; Basch 2013; Rathkopf 2014) <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe badanie fazy III hipoteza: <i>superiority</i> <u>Interwencja badana:</u> AA p.o. w dawce 1000 mg podawanej raz dziennie (4 tabletki x 250 mg) <u>Komparator:</u> PLC p.o. w postaci 4 tabletek podawanych raz dziennie <u>W gr. AA i PLC dodatkowo leczenie wspomagające:</u> prednizon (lub prednizolon w państwach europejskich) w dawce 5 mg 2 razy dziennie <u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w grupie AA mediana 13,8 mies. (zakres 0,3; 29,9)</li> <li>• w grupie PLC mediana 8,28 mies. (zakres 0,1; 28,1)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• gruczolakorak gruczołu krokowego potwierdzony w badaniu histologicznym lub cytologicznym;</li> <li>• przerzuty udokumentowane w scyntygrafii kości lub zmiany przerzutowe, inne niż przerzuty do wątroby lub narządów wewnętrznych stwierdzone w TK lub MRI. W przypadku jedynych obecnych przerzutów – do węzłów chłonnych – ich średnica miała wynosić <math>\geq 2</math> cm;</li> <li>• progresja określona na podstawie stężenia PSA wg kryteriów PCWG2 lub progresja radiograficzna w tkankach miękkich lub kościach wg kryteriów RECIST z/bez progresji określonej na podstawie stężenia PSA;</li> <li>• trwająca terapia ADT (kastacja chirurgiczna lub farmakologiczna) ze stężeniem testosteronu w surowicy <math>&lt; 50</math> ng/dl (1,7 nmol/l). W przypadku chorych, leczonych agonistą gonadoliberyny, terapia musiała być rozpoczęta co najmniej 4 tyg. przed dniem 1. cyklu 1. i musiała być kontynuowana przez cały okres badania;</li> <li>• stan sprawności w skali ECOG 0 lub 1 (brak objawów lub choroby leczeni ambulatoryjnie z ograniczeniem możliwości wykonywania czynności związanych ze wzmożonym wysiłkiem);</li> <li>• brak objawów lub objawy o nieznacznym/niewielkim nasileniu wg BPI-SF (odpowiednio 0-1 pkt. lub 2-3 pkt.);</li> <li>• spełnienie wcześniej zdefiniowanych kryteriów w odniesieniu do parametrów laboratoryjnych (stężenie hemoglobiny <math>\geq 10</math> g/dl, liczba płytek krwi <math>&lt; 100000/\mu\text{l}</math>, stężenie albuminy <math>\geq 3,5</math> g/dl, stężenie kreatyniny <math>&lt; 1,5 \times</math> GGN (górną granicą normy) lub klirens kreatyniny <math>\geq 60</math> ml/min., stężenie potasu <math>\geq 3,5</math> mmol/l);</li> <li>• wcześniejsza terapia antyandrogenami, po której wystąpiła udokumentowana progresja określona na podstawie stężenia PSA po zaprzestaniu stosowania antyandrogenów (<math>\geq 4</math> tyg. w od ostatniej dawki flutamidu, <math>\geq 6</math> tyg. od ostatniej dawki bikalutamidu/nilotamidu);</li> <li>• odpowiednie parametry hematologiczne, funkcje wątroby i nerek (stężenie bilirubiny <math>&lt; 1,5 \times</math> GGN (górną granicą normy) lub aktywność AlAT (aminotransferaza alaninowa) lub AspAT (aminotransferaza asparaginianowa) <math>&lt; 2,5 \times</math> GGN);</li> <li>• zdolność do połykania badanego leku;</li> <li>• oczekiwana długość życia co najmniej 6</li> </ul>	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony;</li> <li>• czas przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza ogółem oraz w podgrupach;</li> <li>• jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza FACT-P (zmiana jakości życia oraz czas do pogorszenia jakości życia);</li> <li>• progresja choroby oceniana na podstawie badania radiograficznego (pierwszorzędowy punkt końcowy) i/lub stężenia PSA (czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstość występowania progresji choroby);</li> <li>• odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie kryteriów RECIST oraz stężenia PSA;</li> <li>• leczenie przeciwnowotworowe (czas do rozpoczęcia oraz częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego);</li> <li>• nasilenie bólu oceniane na podstawie kwestionariusza BPI-SF (czas do zwiększenia nasilenia bólu);</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>miesiący;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy, których partnerzy byli w wieku rozrodczym, musieli stosować odpowiednią metodę antykoncepcyjną (zaakceptowana przez głównego badacza i sponsora) podczas badania i przez 13 tygodni od ostatniego podania badanego leku.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywne zakażenie lub inne schorzenia, które stanowią przeciwwskazanie do zastosowania prednizonu/prednizolonu;</li> <li>• przewlekłe schorzenie wymagające zastosowania wyższych dawek kortykosteroidów niż 5 mg prednizonu/prednizolonu 2 razy dziennie;</li> <li>• patologiczne zmiany wskazujące na obecność drobnokomórkowego raka gruczołu krokowego;</li> <li>• przerzuty do narządów wewnętrznych, wątroby, mózgu;</li> <li>• stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych ze względu na ból nowotworowy (w tym kodeiny i dekstropropoksyfenu) w czasie 4 tygodni od dnia 1. cyklu 1.;</li> <li>• wcześniejsza chemioterapia cytotoksyczna lub terapia biologiczna CRPC;</li> <li>• radioterapia jako leczenie guza pierwotnego w czasie 6 tygodni od dnia 1. cyklu 1.;</li> <li>• radioterapia lub leczenie radionuklidami jako metoda leczenia mCRPC;</li> <li>• wcześniejsza terapia ketokonazolem trwająca &gt;7 dni;</li> <li>• wcześniejsza terapia lekami z grupy azoli (np. flukonazolem, itrakonazolem) w ciągu 4 tyg. od dnia 1. cyklu 1.;</li> <li>• wcześniejsza terapia flutamidem lub b kalutamidem/nilutamidem, odpowiednio w ciągu 4 lub 6 tygodni od dnia 1. cyklu 1. (okres ten wynosił 2 tyg. poprzedzające dzień 1. cyklu 1. w przypadku chorych, u których stężenie PSA nie zmniejszyło się przez co najmniej 3 mies. w odpowiedzi na antyandrogen podawany jako leczenie ≥II linii);</li> <li>• niekontrolowane nadciśnienie (ciśnienie skurczowe ≥160 mmHg lub rozkurczowe ≥95 mmHg). Chorzy z historią niekontrolowanego nadciśnienia w wywiadzie mogli wziąć udział w badaniu, pod warunkiem, że ich ciśnienie krwi było kontrolowane za pomocą leków przeciwnadciśnieniowych;</li> <li>• aktywne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby;</li> <li>• stwierdzona w wywiadzie dysfunkcja przysadki lub nadnerczy w przeszłości;</li> <li>• klinicznie istotna choroba serca, o czym świadczy zawał mięśnia sercowego lub zdarzenia związane z zakrzepicą tętnic w ciągu 6 miesięcy poprzedzających skrining, ciężka lub niestabilna dusznica bolesna lub choroba serca II lub IV klasy wg NYHA lub pomiar frakcji wyrzutowej serca &lt;50% na początku badania;</li> <li>• migotanie przedsionków lub inne zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia;</li> <li>• inne nowotwory złośliwe, z wyjątkiem</li> </ul>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>nowotworu skóry niebędącego czerniakiem, z <math>\geq 30\%</math> prawdopodobieństwem nawrotu w ciągu 24 miesięcy;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w badaniu klinicznym leku lub wyrobu medycznego lub udział w takim badaniu w ciągu 30 dni od dnia 1. cyklu 1.;</li> <li>• stan chorego lub inne czynniki, które w opinii badacza, mogą narażać chorego na nadmierne ryzyko, zaburzać wyniki badania lub ingerować w uczestnictwo chorego w badaniu.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w grupie AA: 546</li> <li>• w grupie PLC: 542</li> </ul>	

ENZ – enzalutamid; PLC – placebo; AA – octan abirateronu; p.o., łac. *per os* – doustnie; TK – tomografia komputerowa (ang. computed tomography); MRI – rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging); ADT – deprywacja androgenowa (ang. androgen deprivation therapy); PSA - antygen sterczowy (ang. prostate specific antigen), LHRH - hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. luteinizing-hormone-releasing hormone); RECIST - kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors); PCWG - grupa robocza ds. badań klinicznych dotyczących raka gruczołu krokowego (ang. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group); ECOG - skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych (ang. Eastern Cooperative Oncology Group); BPI-SF - kwestionariusz oceny nasilenia bólu (ang. Brief Pain Inventory - Short Form); NYHA Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. New York Heart Association); FACT-P - ang. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate – funkcjonalna ocena terapii nowotworów gruczołu krokowego, kwestionariusz oceny jakości życia; EQ-5D - europejski kwestionariusz służący do oceny jakości życia (ang. European Quality of Life 5-Domain Scale); CRPC - rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. castration-resistant prostate cancer); mCRPC - ang. metastatic castration-resistant prostate cancer – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

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

##### Badania eksperymentalne

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań uwzględnionych w analizie klinicznej w skali Jadada oraz za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration, zalecanego przez wytyczne AOTMiT z 2016 r. do oceny jakości badań randomizowanych.

Według wnioskodawcy zarówno badanie PREVAIL jak i COU-AA-302 osiągnęły 5/5 punktów w skali Jadada.

W odniesieniu do skali Cochrane Collaboration, ryzyko popełnienia błędu w badaniu PREVAIL oraz COU-AA-302 zostało uznane za niskie we wszystkich ocenianych domenach (metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, niekompletne dane nt. efektów, selektywne raportowanie).

Protokoły obu porównywanych badań wskazują, że randomizację przeprowadzono komputerowo (metodą permutacji blokowej), w celu alokacji używając systemu zapowiedzi głosowych.

W odniesieniu do zaślepienia badaczy, pacjentów oraz wyników badań, w badaniu PREVAIL zaślepieni byli chorzy, badacze, personel medyczny oraz osoby zaangażowane w przeprowadzenie badania, a także niezależny komitet oceniający oraz Komitet Sterujący (ang. *Steering Committee*), zajmujący się prowadzeniem, analizą oraz publikacją badania. W badaniu COU-AA-206 zaślepieni byli chorzy, członkowie zespołu badawczego oraz niezależny komitet oceniający.

Ryzyko błędu w zakresie kompletności danych wnioskodawca uznał za niskie, ze względu na przedstawienie utraty pacjentów z badania i opis wykonania analizy ITT w zakresie skuteczności (za wyjątkiem częstości występowania odpowiedzi wg kryteriów RECIST). Ryzyko selektywnego raportowania wyników oceniono jako niskie, ponieważ przedstawiono pełne dane w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych.

##### Badania obserwacyjne

Badania kohortowe (Salem 2017, Terada 2017, Miyake 2016 i Miyake 2016a, Matsubara 2017) zostały ocenione w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*). Kwestionariusze do oceny badań znajdują się w załączniku 7.7 AKL.

Tylko jedno badanie (Miyake 2016) uzyskało maksymalną liczbę punktów (9 pkt).

Wnioskodawca przyznał badaniu Salem 2017 6/9 pkt (1 punkt został odjęty w domenie dobór próby, 2 punkty w domenie punkty końcowe), publikacji Terada 2017 - 7/9 pkt (2 punkty odjęte w domenie punkty końcowe),

publikacja Miyake 2016a - 8/9 pkt (1 punkt odjęty w domenie punkty końcowe). Analitycy Agencji zgadzają się z wnioskodawcą w zakresie oceny badań.

W przypadku badania Matsubara 2017, w analizie wnioskodawcy pojawiła się niespójność związana z różnym wynikiem oceny jakości badania (na str. 51 AKL wnioskodawca pisze o maksymalnej liczbie punktów dla tego badania, zaś w tabeli na str. 316 przyznaje mu 8/9 pkt). W opinii analityków Agencji jakość badania Matsubara 2017 należy ocenić na 8/9 pkt.

#### **Opracowania wtórne**

Do AKL wnioskodawcy włączono 7 opracowań wtórnych (Hoffman-Censits 2014, de Nunzio 2017, Ramadan 2015, Roviello 2016 oraz 2016a, Zhang 2017, Poorthuis 2017). Do ceny jakości badań zastosowano skalę AMSTAR.

Wnioskodawca przeprowadził także ocenę pod kątem spełnienia kryteriów Cook'a. Szczegółowy opis oceny przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 3.6.

W odniesieniu do jakości przeglądów włączonych do analizy, jedynie przegląd Poorthuis 2017 spełniał wszystkie kryteria oceniane w skali AMSTAR i cechował się wysoką jakością. Wszystkie pozostałe przeglądy systematyczne cechowały się niską jakością.

Publikacji Roviello 2016 oraz Roviello 2016a przyznano 10 na 16 pkt. W publikacjach nie przedstawiono: informacji, czy metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem, listy badań wykluczonych wraz z uzasadnieniem, oceny ryzyka błędu systematycznego, informacji o źródłach finansowania, oceny potencjalnego wpływu ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki syntezy danych, potencjalnego ryzyka związanego z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań.

Natomiast publikacji Zhang 2017 przyznano punkty za przeprowadzenie kompleksowego przeglądu literatury, przeprowadzenie selekcji i ekstrakcji danych przez 2 niezależnych analityków, przedstawienie szczegółowej charakterystyki badań włączonych zgodnie ze schematem PICO, poddanie ocenie błędu publikacji i przeanalizowanie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki, przedstawienie danych na temat konfliktu interesów wraz ze źródłem finansowania przeglądu.

Publikacja de Nunzio 2017 uzyskała punkty jedynie za kompleksowy przegląd literatury, przeprowadzenie selekcji niezależnie przez 2 analityków oraz przedstawienie danych na temat konfliktu interesów, wraz ze źródłem finansowania przeglądu.

Przegląd Ramadan 2015 uzyskał punkt jedynie za przedstawienie informacji o konflikcie interesów wśród autorów publikacji.

Przegląd Hoffman-Censits 2014 nie spełnił żadnego z kryterium w skali AMSTAR.

Analitycy nie zgłaszają innych zastrzeżeń do wykonanej przez wnioskodawcę oceny jakości badań.

#### **Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

- w badaniu PREVAIL, wyniki uzyskane dla okresu obserwacji równego 31 mies. (data odcięcia 01.06.2014 r.) należy traktować z ostrożnością, ponieważ analiza ta obejmuje 5-miesięczny etap otwarty badania, w którym 167 chorych z grupy PLC przeszło do grupy ENZ (przejście do grupy ENZ nastąpiło 01.01.2014 r.);
- wyniki z badania COU-AA-302 przedstawione w ramach porównania pośredniego, dla okresu obserwacji wynoszącego 27,1 mies. (data odcięcia: 22.05.2012) obejmują etap otwarty badania, który rozpoczął się w lutym 2012 r. Chorym otrzymującym PLC zezwolono na przejście do grupy AA – pierwsza zmiana terapii nastąpiła 7 maja 2012 r. W ramach III analizy okresowej dla OS (data odcięcia: 22.05.2012 r.) 3 chorych z grupy PLC przeszło do grupy AA, w związku z czym, można przyjąć że zniesienie zaślepienia badania miało niewielki wpływ na wyniki otrzymane w ramach III analizy okresowej;

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

Nie zidentyfikowano ograniczeń jakości badań innych niż opisane przez wnioskodawcę.

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

#### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- *nie odnaleziono randomizowanych badań bezpośrednio porównujących opiniowaną technologię medyczną z wybranym komparatorem;*

- *populacja włączona do badania PREVAIL różni się od populacji uwzględnionej we wnioskowanym Programie lekowym, np. w badaniu, odpowiednio 33,0% i 30,8% chorych z grupy ENZ i PLC miało 1. stopień sprawności w skali ECOG, natomiast Program lekowy dopuszcza włączenie chorych tylko z 0. stopniem. Ponadto, w kryteriach włączenia do Programu lekowego, stopień złośliwości wg sumy (skali) Gleasona miał wynosić <8 punktów, natomiast w badaniu wynik ten w momencie diagnozy wynosił ≥8 punktów u 50,6% chorych z grupy badanej i 52,4% chorych z grupy kontrolnej.;*

**Komentarz Agencji:** ze względu na modyfikację opisu programu lekowego dokonaną po złożeniu pierwszej wersji AKL przez wnioskodawcę, ograniczenie dotyczące skali Gleasona jest nieaktualne, ponieważ kryterium oceny stopnia złośliwości wg sumy Gleasona zostało usunięte z ostatecznego brzmienia uzgodnionej treści programu lekowego.

- *w badaniu PREVAIL analizę końcową OS wykonano wcześniej, gdyż ostatecznie, II analiza okresowa (data odcięcia: 16.09.2013 r.; planowana analiza końcowa miała nastąpić po wystąpieniu 765 zgonów) okazała się analizą ostateczną, po tym jak udokumentowano znaczącą przewagę ENZ nad PLC, w związku z dodatkowym raportowaniem zgonów do 100% nie zmieniłoby wniosków;*
- *w przypadku czasu do pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EQ-5D, odpowiedzi na leczenie oraz czasu do zwiększenia nasilenia bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza BPI-SF w badaniu PREVAIL nie określono dokładnego okresu obserwacji. W związku z tym analitycy przyjęli założenie, iż w przypadku tych punktów końcowych ocena prowadzona była w okresie zbliżonym do mediany okresu obserwacji dla czasu przeżycia całkowitego (tj. ok. 22 miesiące);*
- *chorzy uczestniczący w badaniach PREVAIL oraz COU-AA-302, po wystąpieniu progresji choroby, stosowali leczenie przeciwnowotworowe, w tym chemioterapię cytotoksyczną. Należy jednak podkreślić, że leczenie to nie było stosowane od początku badania - w przypadku chemioterapii, która była najczęściej stosowanym leczeniem przeciwnowotworowym w obu grupach, mediana czasu do rozpoczęcia chemioterapii wynosiła w grupie ENZ i PLC odpowiednio 28 i 10,8 mies., a w grupie AA i PLC odpowiednio 25,2 i 16,8 mies. Stosowanie leczenia przeciwnowotworowego po progresji choroby może mieć wpływ na punkty końcowe, dla których ostatni pomiar miał miejsce po wystąpieniu progresji choroby. Należy jednak mieć na uwadze, że w grupie ENZ i AA terapia ta stosowana była istotnie statystycznie rzadziej (35,3% chorych w grupie ENZ i 40,3% chorych w grupie AA) i później niż w grupie PLC (60,9% chorych w badaniu PREVAIL i 55,0% chorych w badaniu COU-AA-302), w związku z czym dodatkowo dodatkowych terapii nie faworyzuje wyników dla ocenianych interwencji;*
- *homogeniczność badań PREVAIL i COU-AA-302 zakwalifikowanych do porównania pośredniego (podstawowa analiza) oceniono jako średnią, m.in. na podstawie poszczególnych danych demograficznych (np. do badania COU-AA-302 włączano chorych z przerzutami innymi niż przerzuty do wątroby lub narządów wewnętrznych, natomiast w badaniu PREVAIL uwzględniono podgrupę chorych z tego typu przerzutami), różnic w definicjach i/lub okresach obserwacji punktów końcowych, czy odmiennych parametrów służących stratyfikacji (szczegółowe informacje na temat homogeniczności badań przedstawiono w rozdziale 3.8.4), co może wpływać na jakość porównań pośrednich ENZ względem AA; ponadto założono konserwatywnie, iż wspólna referencja (PLC) jest wystarczająco spójna do przeprowadzenia porównania pośredniego ENZ vs AA, pomimo, iż w badaniu PREVAIL chorzy mogli stosować steroidy (na początku badania kortykosteroidy >7 dni stosowało 35 (4,0%) chorych z grupy ENZ oraz 36 (4,3%) chorych z grupy PLC), natomiast w badaniu COU-AA-302 wszyscy chorzy przyjmowali dodatkowo prednizon (lub prednizolon w państwach europejskich). Ponadto, stosowana terapia paliatywna różniła się nieco między grupami - w badaniu PREVAIL dopuszczano stosowanie radioterapii paliatywnej, która była zabroniona w badaniu COU-AA-302;*
- *badanie COU-AA-302 rozpoczęto 18 mies. przed badaniem PREVAIL, a ostatni włączony do badania chory został zrandomizowany co najmniej 2 lata wcześniej niż ostatni chory włączony do badania PREVAIL - różnice te mogą wpływać na rodzaj terapii przeciwnowotworowej, którą chorzy otrzymali po zakończeniu terapii ENZ/AA. Większa liczba terapii mogła być dostępna dla chorych z badania PREVAIL niż z badania COU-AA-302;*
- *w przypadku punktu końcowego zmiana jakości życia względem wartości początkowych (analiza MMRM) ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, analizowanego w ramach porównania pośredniego, uzyskane wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na różnice w wartościach za pomocą których oceniano jakość życia w poszczególnych badaniach - średnia skorygowana (SD) w badaniu PREVAIL oraz LSM (SD) w badaniu COU-AA-302. Ponadto, w badaniu COU-AA-302 dane zostały odczytane z wykresu, co także stanowi ograniczenie;*



- w analizie uwzględniono tylko maksymalne okresy obserwacji (badania PREVAIL, Miyake 2016, Salem 2017), z wyjątkiem sytuacji w których uwzględnienie innego okresu obserwacji umożliwiłoby wykonanie porównania pośredniego (badanie PREVAIL);
- w analizie odstąpiono od obliczania parametrów NNT i NNH podczas analizy punktów końcowych, gdy zidentyfikowano rozbieżności w czasie terapii w grupach badanych i kontrolnych (badania PREVAIL, Salem 2017, Matsubara 2017, Terada 2017 oraz Miyake 2016a z kolei w badaniu Miyake 2016 nie podano informacji na temat czasu trwania terapii) oraz między grupami badanymi w odniesieniu do porównania pośredniego na podstawie badań PREVAIL oraz COU-AA-302, w związku z powyższym, analizy należy traktować z ostrożnością;

Ograniczenia dotyczące badań obserwacyjnych przedstawiono w AKL wnioskodawcy na stronie 8.3.1. Najważniejsze z nich zostały omówione w końcowym Komentarzu Agencji do rozdz. 4. Ocena analizy klinicznej.

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

- Czas leczenia w grupie PLC był znacząco różny pomiędzy badaniem PREVAIL (mediana 4,6 mies.) a COU-AA-302 (mediana 8,28 mies.), co może znacząco wpływać na uzyskane w obu grupach wyniki;
- Różnice pomiędzy grupami placebo w badaniach PREVAIL i COU-AA-302 wskazują na potencjalny wpływ kortykosteroidów stosowanych przez wszystkich chorych w badaniu COU-AA-302, co stanowi znaczące ograniczenie porównania pośredniego, ze względu na brak identycznej referencji, względem której porównywane są oba leki.

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

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

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

##### **Badania eksperymentalne**

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności stosowania enzalutamidu względem octanu abirateronu, przeprowadzonej w oparciu o porównanie pośrednie przez wspólną referencję (PLC). Do porównania pośredniego wykorzystano randomizowane badania kliniczne, dotyczące porównania stosowania ENZ + BSC vs PLC + BSC oraz AA +PRE + BSC vs PLC + PRE + BSC. Dla uproszczenia przyjęto zapis ENZ vs PLC oraz AA vs PLC.

W badaniu PREVAIL mediana czasu trwania leczenia ENZ wynosiła 16,6 miesiąca, natomiast PLC 4,6 miesiąca. W badaniu COU-AA-302 mediana czasu trwania terapii wynosiła 13,8 miesiąca dla AA oraz 8,28 miesiąca dla PLC. Czas raportowania w obu badaniach był różny w zależności od ocenianego punktu końcowego. Porównanie pośrednie wykonano w miarę możliwości dla najbardziej zbliżonych okresów raportowania.

W AWA przedstawiono wyniki analizy skuteczności dla populacji ITT ogółem, bez podziału na podgrupy (z wyjątkiem podziału na stan sprawności wg ECOG). Szczegółowe wyniki dla tych pacjentów znajdują się w AKL wnioskodawcy.

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla maksymalnych okresów raportowania punktów końcowych. Szczegółowe wyniki dla pośrednich dat odcięcia dla ocenianych punktów końcowych przedstawiono w rozdz. 3.11 AKL wnioskodawcy.

Pogrubiением zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Jakość życia

Przeprowadzono ocenę jakości życia ogółem oraz na podstawie domen kwestionariusza FACT-P. W poniższej tabeli przedstawiono jedynie wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 15. Porównanie pośrednie dot. oceny zmiany jakości życia na podstawie badań PREVAIL i COU-AA-302**

Punkt końcowy	Badanie PREVAIL (Loriot 2015)					Badanie COU-AA-302 (Cella 2016)					Porównanie pośrednie (ENZ vs AA)	
	ENZ		PLC		MD*** (95%CI)	AA		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	p-wartość*
	średnia skorygowana (SD)**	N	średnia skorygowana (SD)**	N		LSM**** (SD)	N	LSM**** (SD)	N			
Zmiana jakości życia względem wartości początkowych (analiza MMRM) ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P	-5,08 (27,17)	872	-10,87 (38,98)	845	<b>5,80<sup>^</sup></b> <b>(3,18; 8,41)</b>	-0,95 (15,38)	527	-3,29 (14,68)	526	<b>2,34</b> <b>(0,40; 4,28)</b>	<b>3,46</b> <b>(0,20; 6,72)<sup>^^</sup></b>	<b>0,04</b>
Stan emocjonalny (EWB)	0,19 (5,61)	872	-1,03 (9,01)	845	<b>1,23</b> <b>(0,62; 1,84)</b>	0,66 (2,98)	526	0,28 (3,66)	523	<b>0,38</b> <b>(-0,02; 0,78)</b>	<b>0,85</b> <b>(0,12; 1,58)<sup>^^^</sup></b>	<b>0,02</b>

\*Wartość parametru p stanowi obliczenia własne Agencji

\*\*Wartości SD obliczono na podstawie 95% CI podanych w badaniu.

\*\*\*Wartości podane przez autorów badania

\*\*\*\*Wartości LSM odczytano z wykresu, na podstawie wartości SE obliczono SD.

<sup>^</sup>Wartość MD (95% CI) pochodzi z publikacji Loriot 2015.

<sup>^^</sup>Wartość tego parametru oszacowana przez wnioskodawcę wynosi 3,45 (-0,28; 7,18), co zmienia wnioskowanie o istotności statystycznej różnicy (różnica jest wtedy nieistotna statystycznie).

<sup>^^^</sup>Wartość MD (95% CI) pochodzi z publikacji Loriot 2015. Wartość tego parametru oszacowana przez wnioskodawcę wynosi 0,84 (0,03; 1,65)

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ENZ względem AA w ocenie jakości życia ogółem oraz w ocenie stanu emocjonalnego. Ocena dla pozostałych domen okazała się nie istotna statystycznie.

Pozostałe punkty końcowe, w tym ocena występowania zgonów i przeżycia całkowitego**Tabela 16. Wyniki porównania pośredniego ENZ vs AA wg AKL wnioskodawcy – zmienne dichotomiczne**

Punkt końcowy*	Badanie PREVAIL (Beer 2014, Beer 2017)			Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013, Basch 2013, EMA 2012, Cella 2016, Rathkopf 2014)			Porównanie pośrednie (ENZ vs AA)	
	ENZ n/N	PLC n/N	OR** (95%CI)	AA n/N	PLC n/N	OR** (95%CI)	OR** (95%CI)	p-wartość**
Zgony ogółem	368/872	416/845	0,75 (0,62; 0,91)	200/546	234/542	0,76 (0,60; 0,97)	0,99 (0,73; 1,34)	0,93

Punkt końcowy*	Badanie PREVAIL (Beer 2014, Beer 2017)			Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013, Basch 2013, EMA 2012, Cella 2016, Rathkopf 2014)			Porównanie pośrednie (ENZ vs AA)	
	ENZ n/N	PLC n/N	OR** (95%CI)	AA n/N	PLC n/N	OR** (95%CI)	OR** (95%CI)	p-wartość**
Zgony, które wystąpiły w ciągu 30 dni od zaprzestania stosowania leku®	35/871	29/844	1,18 (0,71; 1,94)	18/542	8/540	2,28 (0,98; 5,30)	0,52 (0,19; 1,38)	0,18
Częstość występowania progresji choroby na podstawie stężenia PSA	532/872	548/845	0,85 (0,70; 1,03)	339/546	381/542	0,69 (0,54; 0,89)	1,23 (0,90; 1,69)	0,20
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich (kryteria RECIST)	Objektywna odpowiedź na leczenie	233/396	27,23 (16,47; 45,03)	78/220	34/218	2,97 (1,88; 4,70)	9,17 (4,64; 18,10)	0,00
	Całkowita odpowiedź na leczenie	78/396	23,12 (8,37; 63,84)	24/220	8/218	3,21 (1,41; 7,32)	7,20 (1,95; 36,63)	0,00
	Częściowa odpowiedź na leczenie	155/396	15,69 (9,01; 27,32)	54/220	26/218	2,40 (1,44; 4,01)	6,54 (3,07; 13,91)	0,00
	Choroba stabilna	128/396	0,39 (0,29; 0,52)	134/220	150/218	0,71 (0,48; 1,05)	0,55 (0,34; 0,90)	0,02
	Progresja choroby^	21/396	0,12 (0,07; 0,19)	4/220	33/218	0,10 (0,04; 0,30)	1,20 (0,39; 3,69)	0,75
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA (redukcja stężenia PSA > 50% względem wartości początkowych)	666/854	27/777	98,40 (64,87; 149,27)	338/546	130/542	5,15 (3,96; 6,69)	19,11 (11,68; 31,26)	0,00
Częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego	Ogółem	457/872	0,26 (0,21; 0,32)	274/546	348/542	0,56 (0,44; 0,72)	0,46 (0,34; 0,64)	0,00
	Docetaksel	358/872	0,47 (0,39; 0,57)	239/546	304/542	0,61 (0,48; 0,77)	0,77 (0,57; 1,04)	0,09
	Kabazytaksel	79/872	0,47 (0,35; 0,62)	60/546	70/542	0,83 (0,58; 1,20)	0,57 (0,36; 0,90)	0,02
Częstość stosowania chemioterapii cytotoksycznej	308/872	515/845	0,35 (0,29; 0,43)	220/546	298/542	0,55 (0,43; 0,70)	0,64 (0,47; 0,87)	0,00

\* Dla punktów końcowych, dla których wnioskodawca przedstawił wyniki dla kilku dat odcięcia, w tabeli zaprezentowano wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji. Szczegóły w rozdziale 3.11 AKL



\*\* Wartość parametru p stanowi obliczenia własne Agencji

\*\* Dla punktów końcowych, dla których w tabeli przedstawiono wartość parametru OR, wnioskodawca w analizie przedstawił także wartość parametru RD. Szczegóły w rozdziale 3.11 AKL

@ Wnioskodawca przedstawił także wyniki dla kategorii: zgon z powodu istniejącej choroby, zgon z powodu innych przyczyn oraz zgon z nieznanych przyczyn, wyniki te nie zostały uwzględnione w powyższej tabeli (wyniki te nie były istotne statystycznie).

^ Zgodnie z interpretacją wnioskodawcy, progresję choroby obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ. W opinii analityków Agencji wynik należy uznać za nieistotny statystycznie (wartość p=0,75).

**Tabela 17. Wyniki porównania pośredniego ENZ vs AA wg AKL wnioskodawcy – zmienne ciągłe**

Punkt końcowy		Badanie PREVAIL (Beer 2014, Beer 2017)					Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013, Basch 2013, EMA 2012, Cella 2016, Rathkopf 2014)					Porównanie pośrednie (ENZ vs AA)	
		ENZ		PLC		HR (95%CI)	AA		PLC		HR (95%CI)	HR (95%CI)	p*
		Mediana (95%CI) [mies.]	N	Mediana (95%CI) [mies.]	N		Mediana (95%CI) [mies.]	N	Mediana (95%CI) [mies.]	N			
Czas przeżycia całkowitego (OS)****		35,3 (32,2; n/o)	872	31,3 (28,8; 34,2)	845	0,77 (0,67; 0,88)	35,3 (31,2; 35,3)	546	30,1 (27,3; 34,1)	542	0,79 (0,66; 0,95)	0,97 (0,78; 1,22)	0,83
Czas przeżycia całkowitego (OS) analiza w podgrupach@	ECOG 0	37,1 (b/d)	584	35,3 (b/d)	585	0,80 (0,67; 0,96)	35,3 (b/d)	416	30,3 (b/d)	414	0,76 (0,60; 0,95)	1,05 (0,79; 1,41)	0,73
	ECOG 1	31,7 (b/d)	288	25,4 (b/d)	260	0,68 (0,54; 0,86)	28,3 (b/d)	130	26,4 (b/d)	128	0,89 (0,62; 1,26)	0,76 (0,50; 1,17)	0,21
Czas do pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P ogółem@@*****		11,3 (11,1; 13,9)	872	5,6 (5,5; 5,6)	845	<b>0,62** (0,54; 0,72)</b>	12,7 (11,1; 14,0)	527	8,3 (7,4; 10,6)	526	<b>0,78 (0,66; 0,92)</b>	<b>0,81 (0,64; 0,99)***</b>	<b>0,04</b>
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS) (ocena badacza)****		19,7 (18,1; 22,3)	872	5,4 (4,2; 5,6)	845	<b>0,31 (0,27; 0,35)</b>	16,5 (13,8; 16,8)	546	8,3 (8,05; 9,43)	542	<b>0,53 (0,45; 0,62)</b>	<b>0,58 (0,48; 0,72)</b>	<b>0,00</b>
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie stężenia PSA		11,2 (11,1; 13,7)	872	2,8 (2,8; 2,9)	845	<b>0,17 (0,15; 0,20)</b>	11,1 (8,5; 11,2)	546	5,6 (5,4; 5,6)	542	<b>0,49 (0,42; 0,57)</b>	<b>0,35 (0,28; 0,43)</b>	<b>0,00</b>
Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej****		28,0 (25,8; n/o)	872	10,8 (9,7; 12,2)	845	<b>0,35 (0,30; 0,40)</b>	25,2 (23,3; n/o)	546	16,8 (14,6; 19,4)	542	<b>0,58 (0,49; 0,69)</b>	<b>0,60 (0,48; 0,75)</b>	<b>0,00</b>
Czas do zwiększenia nasilenia bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza BPI-SF	Największy ból (wzrost ≥ 30% względem wartości początkowych)	5,7 (5,6; 5,7)	872	5,6 (5,4; 5,6)	845	<b>0,62 (0,53; 0,74)</b>	26,7 (19,4; n/o)	546	19,4 (16,6; n/o)	542	0,85 (0,69; 1,04)	<b>0,73 (0,56; 0,95)</b>	<b>0,02</b>
	Średni ból (wzrost ≥ 30% względem wartości początkowych)	5,7 (5,6; 5,7)	872	5,6 (3,1; 5,6)	845	<b>0,60 (0,51; 0,71)</b>	26,7 (19,3; n/o)	546	18,4 (14,9; n/o)	542	<b>0,82 (0,67; 1,00)</b>	<b>0,73 (0,56; 0,95)</b>	<b>0,02</b>
	Ból wpływający na funkcjonowanie w życiu codziennym (wzrost ≥ 50%)	5,8 (5,7; n/o)	872	5,6 (5,6; 5,7)	845	<b>0,57 (0,48; 0,69)</b>	10,3 (9,3; 13,0)	546	7,4 (4,6; 8,6)	542	<b>0,79 (0,67; 0,93)</b>	<b>0,72 (0,56; 0,92)</b>	<b>0,01</b>

Punkt końcowy		Badanie PREVAIL (Beer 2014, Beer 2017)					Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013, Basch 2013, EMA 2012, Cella 2016, Rathkopf 2014)					Porównanie pośrednie (ENZ vs AA)	
		ENZ		PLC		HR (95%CI)	AA		PLC		HR (95%CI)	HR (95%CI)	p*
		Mediana (95%CI) [mies.]	N	Mediana (95%CI) [mies.]	N		Mediana (95%CI) [mies.]	N	Mediana (95%CI) [mies.]	N			
	SD względem wartości początkowych												

b/d – brak danych; n/o – nie osiągnięto

\*Wartość parametru p stanowi obliczenia własne Agencji

\*\*Wnioskodawca w analizie przedstawił wynik z publikacji Beer 2014, w której HR 0,63 (0,54; 0,72), nie ustalono przyczyny rozbieżności wyników

\*\*\*W analizie wnioskodawcy wynik ten jest nieistotny statystycznie 0,81 (0,65; 1,01) ze względu na wartość HR dla porównania ENZ vs PLC przyjętą z publikacji Beer 2014

\*\*\*\*Wartości przedziałów ufności uzupełniono na podstawie publikacji EMA 2014 (dla porównania ENZ vs PLC) oraz EMA 2012 (dla porównania AA vs PLC).

\*\*\*\*\*Przedziały ufności uzupełniono na podstawie publikacji Lorient 2015 dla badania PREVAIL oraz publikacji Basch 2013 dla badania COU-AA-302

@Wnioskodawca przedstawił w analizie wyniki także dla innych podgrup: wiek  $\geq 75$  lat, region Ameryka Północna, stężenie PSA na początku badania, stężenie LDH na początku badania. Istotna statystycznie była różnica w grupie pacjentów  $\geq 75$  lat dla 1. okresu odciążenia. Ze względu na brak istotności statystycznej różnic w analizie w podgrupach wyniki te nie zostały uwzględnione w powyższej tabeli.

@@Wnioskodawca przedstawił także wyniki dla innych podgrup (stan fizyczny, stan emocjonalny, funkcjonowanie w społeczeństwie/rodzynie, funkcjonowanie w życiu codziennym), różnice pomiędzy ENZ i AA nie były istotne statystycznie i zostały pominięte w powyższej tabeli.

Podsumowując, porównanie pośrednie oparte na danych z badania PREVAIL oraz COU-AA-302 wykazało różnice znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- redukcji ryzyka wystąpienia choroby lub zgonu ocenianej za pomocą badania radiograficznego (pierwszorzędowy punkt końcowy w obu badaniach) – W opinii wnioskodawcy, cytującego publikację Ocana 2011 (przypis na dole strony) różnica ta jest **istotna klinicznie**<sup>1</sup>. Różnica w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby uznana w cytowanej publikacji za istotną klinicznie wynosi ok. 4-6 miesięcy lub gdy wartość HR wyniosła ok. 0,5, podczas gdy różnica zaobserwowana pomiędzy grupami wyniosła 3,2 miesiąca oraz HR=0,58 (0,48; 0,72),
- czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, ocenianego na podstawie stężenia PSA - różnica w redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby była znamienna statystycznie na korzyść grupy leczonej ENZ, jednak nie uznano jej za istotną klinicznie<sup>2</sup> (różnica w medianach czasu przeżycia wolnego od progresji choroby pomiędzy grupami wyniosła 0,1 miesiąca na korzyść ENZ, co odpowiadało wartości HR=0,35 (0,28; 0,43)).
- częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich (kryteria RECIST) w 4 z 5 domen,
- częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA,
- czasu do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego,
- częstości stosowania leczenia przeciwnowotworowego (ogółem, kabazytaksel),
- częstości stosowania chemioterapii cytotoksycznej,
- czasu do zwiększenia nasilenia bólu.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego między enzalutamidem a octanem abirateronu wskazały na brak różnic istotnych statystycznie pod względem:

- częstości występowania zgonów,
- czasu przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy),
- częstości występowania progresji choroby na podstawie stężenia PSA<sup>3</sup>,
- częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich (kryteria RECIST), w kategorii: progresja choroby,
- czasu do pogorszenia jakości życia określanej za pomocą kwestionariusza FACT-P.

Otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością, ze względu na rozbieżności pomiędzy grupami w okresie raportowania.

### **Badania obserwacyjne**

Do analizy skuteczności praktycznej ENZ vs AA włączono dwa badania obserwacyjne: Salem 2017 oraz Miyake 2016. Włączone przez wnioskodawcę badania obserwacyjne Matsubara 2017, Terada 2017 oraz Miyake 2016a dotyczące terapii sekwencyjnej zostały omówione w dalszej części rozdziału.

Celem badania Salem 2017 była ocena jakości życia na podstawie skali ESAS pacjentów z rakiem gruczołu krokowego stosujących ENZ lub AA i niestosujących uprzednio chemioterapii. Było to badanie retrospektywne, obejmujące jeden ośrodek w Kanadzie. W badaniu stwierdzono mniejsze obciążenie chorobą w grupie ENZ niż AA w odniesieniu do domen kwestionariusza ESAS takich jak zmęczenie, nudności, depresja, lęk, łaknienie, samopoczucie, duszność.

Z kolei w wieloośrodkowym badaniu Miyake 2016 porównywano skuteczność octanu abirateronu z enzalutamidem w populacji japońskich pacjentów niestosujących uprzednio docetakselu, chorujących na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Analiza nie wykazała różnic w liczbie zgonów oraz czasie przeżycia całkowitego. Zaobserwowano istotną statystycznie mniejszą częstość stosowania docetakselu u chorych z grupy ENZ.

Wnioskodawca uwzględnił w AKL dane dla najdłuższego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji w badaniu Miyake 2016 wyniosła 8,6 miesięcy, a w badaniu Salem 2017- 12 miesięcy). Okres leczenia w badaniu

<sup>1</sup> Ocana A., Tannock I. F., When Are "Positive" Clinical Trials in Oncology Truly Positive?, JNCI 2011, 103 (1): 16-20.

<sup>2</sup> Różnica w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby uznana w Ocana 2011 za istotną klinicznie wynosi ok. 4-6 miesięcy lub gdy wartość HR wyniosła ok. 0,5

<sup>3</sup> W opinii analityków Agencji, nie istnieją wystarczające dowody naukowe świadczące o wpływie progresji ocenianej na podstawie PSA oraz wpływie odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich na istotne klinicznie punkty końcowe. Przedstawiona przez wnioskodawcę publikacja w opinii Agencji nie potwierdza korelacji ww. surogatów z istotnymi klinicznie punktami końcowymi." *Źródło wnioskodawcy: <http://www.przegląd-urologiczny.pl/artukul.php?1661>*

Salem wynosił 12 miesięcy dla ENZ oraz 10 miesięcy dla AA. W badaniu Miyake 2016 nie podano długości okresu trwania leczenia.

W ramach badania Salem 217 oceniano zmianę jakości życia (względem wartości początkowej na podstawie skali ESAS - ang. *Edmonton Symptom Assessment System* – system oceny objawów Edmingtona). Analiza wykazała mniejsze obciążenie chorobą podczas leczenia ENZ względem AA w ocenie 10 z 12 domen. Jedynie w odniesieniu do oceny lęku zmiana była istotna statystycznie (MD=-0,90 (-1,76; -0,04)).

W ramach AKL wnioskodawca przedstawił także wyniki odczytane z wykresu dla punktu końcowego – częstość występowania klinicznie istotnej zmiany jakości życia. Jedynie w kategorii lęk, wyniki okazały się istotne statystycznie na korzyść grupy badanej. Z względu na to, że wyniki zostały odczytane z wykresu należy je interpretować z dużą dozą ostrożności.

Autorzy badania Miyake 2016 podali także, że czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie stężenia PSA był istotnie statystycznie dłuższy w grupie ENZ (11,6 m-cy) niż w grupie AA (9 m-cy), wartość  $p=0,014$ . W publikacji nie przedstawiono wartości parametru HR.

Wyniki dotyczące oceny skuteczności praktycznej dla zmiennych dychotomicznych z badania Miyake 2016 przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 18 Wyniki analizy skuteczności praktycznej ENZ vs AA dla punktów końcowych wyrażonych za pomocą zmiennych dychotomicznych (Miyake 2016)**

Punkt końcowy		OBS	ENZ	AA	OR*
		Mediana (95%CI) [mies.]	n (N)	n (N)	
Zgony		8,6 (1,0; 16,8)	11 (167)	15 (113)	0,46 (0,20; 1,04)
Wskaźnik przeżycia całkowitego (OS)	OS 12 mies.		149 (167)	97 (113)	1,37 (0,66; 2,81)
	OS 24 mies.		142 (167)	86 (113)	1,78 (0,97; 3,27)
Częstość występowania progresji choroby na podstawie stężenia PSA			51 (167)	62 (113)	<b>0,36 (0,22; 0,59)</b>
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA (redukcja stężenia PSA > 50% względem wartości początkowych)			118 (167)	60 (113)	<b>2,13 (1,29; 3,50)</b>
Częstość stosowania chemioterapii cytotoksycznej			30 (167)	37 (113)	<b>0,45 (0,26; 0,79)</b>

\* Wnioskodawca w ramach AKL przedstawił także wartości parametru RD

Analiza badań obserwacyjnych wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść ENZ w ocenie częstości występowania progresji choroby na podstawie stężenia PSA, częstości stosowania chemioterapii cytotoksycznej oraz w ocenie częstości występowania odpowiedzi na leczenie (PSA).

Natomiast nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ocenie ryzyka występowania zgonu, czy w ocenie wskaźnika 12- i 24- miesięcznego przeżycia całkowitego również była nieistotna statystycznie.

#### **Uzupełniająca ocena skuteczności na podstawie badań dotyczących terapii sekwencyjnej**

Wnioskodawca w ramach AKL przedstawił także analizę uzupełniającą dot. oceny skuteczności ENZ vs AA na podstawie badań Matsubara 2017, Terada 2017 oraz Miyake 2016a, dotyczących terapii sekwencyjnej, w której chorzy stosowali terapię ENZ lub AA, a następnie po jej niepowodzeniu chorzy stosujący ENZ zmieniali terapię na AA, a chorzy stosujący AA na ENZ. Populacja w ww. badaniach obejmowała pacjentów z rakiem prostaty opornym na kastrację, niestosujących wcześniej docetakselu. Ze względu na zapisy programu lekowego, wykluczające możliwość podawania wnioskowanego leku u pacjentów stosujących wcześniej AA, w analizie uwzględniono jedynie wyniki dla I etapu leczenia (przed zmianą terapii na AA w grupie uprzednio stosującej ENZ oraz ENZ w grupie uprzednio stosującej AA), co umożliwi bezpośrednie porównanie ENZ i AA.

Analizowano następujące punkty końcowe:

- czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie PSA (Terada 2017, Miyake 2016a) oraz badania radiograficznego

- odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA

W badaniach Matsubara 2017 oraz Terada 2017 nie zaobserwowano różnic w przeżyciu całkowitym oraz czasie przeżycia wolnym od progresji choroby pomiędzy terapiami dla I etapu leczenia

W badaniu Miyake 2016a nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami w przeżyciu całkowitym oraz odpowiedzi na leczenie mierzonej na podstawie stężenia PSA.

#### Czas przeżycia wolnego od progresji

Wyniki badań Terada 2017 i Matsubara 2017 nie wykazały istotnej statystycznie różnicy w ocenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianego na podstawie PSA.

**Tabela 19 Wyniki analizy uzupełniającej ENZ vs AA dla punktów końcowych wyrażonych za pomocą zmiennych ciągłych**

Badanie	Punkt końcowy	ENZ		AA		HR (95% CI)
		mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]	N	
Terada 2017	PFS na podstawie stężenia PSA	4,14 (3,45; 5,43)	80	6,38 (4,51; 8,22)	110	0,88 (0,66; 1,19)
Miyake 2016a		10,2 (b/d)	59	12,5 (b/d)	49	b/d (b/d)
Matsubara 2017	rPFS i PSA PFS	5,50 (4,25; 6,75)	47	6,29 (4,85; 7,74)	50	0,80 (0,54; 1,21)

rPFS – czas przeżycia wolny od progresji oceniany za pomocą badania radiograficznego

PSA PFS – czas przeżycia wolny od progresji oceniany za pomocą stężenia PSA

Wyniki badań Miyake 2016a, Matsubara 2017, Terada 2017 nie wykazały istotnej statystycznie różnicy w ocenie odpowiedzi na leczenie ocenianego na podstawie PFS.

**Tabela 20 Wyniki analizy skuteczności praktycznej ENZ vs AA dla punktów końcowych wyrażonych za pomocą zmiennych dychotomicznych**

Badanie	Punkt końcowy	ENZ		AA		OR (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N	
Miyake 2016a	Odpowiedź na leczenie (redukcja stężenia PSA $\geq$ 50% względem wartości początkowych)	36 (61)	59	27 (55,1)	49	1,28 (0,59; 2,75)
Matsubara 2017		24 (51,1)	47	24 (48,0)	50	1,13 (0,51; 2,51)
Terada 2017*		44 (55,0)	80	53 (48,2)	110	1,31 (0,74; 2,34)

\* redukcja stężenia PSA  $>$  50% względem wartości początkowych

Zaprezentowane w ramach porównania na podstawie badań obserwacyjnych wnioski należy traktować z ostrożnością, ponieważ długość trwania okresu obserwacji nie została wprost określona w publikacjach i stanowi założenie przyjęte w analizie przez wnioskodawcę.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wnioskodawca przedstawił w AKL wyniki analizy bezpieczeństwa w oparciu o porównanie pośrednie ENZ względem AA na podstawie badań PREVAIL oraz COU-AA-302.

Należy podkreślić, że przedstawiony przez wnioskodawcę wniosek do analiz bezpieczeństwa jakoby profil bezpieczeństwa enzalutamidu był korzystniejszy niż octanu abirateronu (na podstawie częstości występowania działań niepożądanych) jest błędny, gdyż działania niepożądane **występowały istotnie statystycznie częściej u chorych stosujących ENZ** niż AA. Różnice w interpretacji wyników dla poszczególnych punktów końcowych zaznaczono poprzez odpowiednie odwołania w tabeli (Tabela 21. Analiza bezpieczeństwa ENZ vs AA na podstawie badań PREVAIL i COU-AA-302 oraz dokumentów EMA 2012 i EMA 2014).

Badania stanowiące podstawę porównania pośredniego bezpieczeństwa ENZ vs. AA charakteryzują się różnicami zarówno w okresie obserwacji jak i leczenia, co stanowi ograniczenie tej analizy:

- mediana okresu obserwacji [m-ce]:
  - PREVAIL: ENZ: 17,1, PLC: 5,4
  - COUA-AA-302: AA i PLC: 22,2
- Mediana czasu leczenia:
  - PREVAIL: ENZ: 16,6, PLC: 4,6

- COUA-AA-302: AA 13,8 i PLC: 8,28.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa.



**Tabela 21. Analiza bezpieczeństwa ENZ vs AA na podstawie badań PREVAIL i COU-AA-302 oraz dokumentów EMA 2012 i EMA 2014**

Punkt końcowy		Badanie PREVAIL (Beer 2014, EMA 2014)			Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013, EMA 2012)			Porównanie pośrednie (ENZ vs AA)	
		ENZ n/N	PLC n/N	OR** (95% CI)	AA n/N	PLC n/N	OR** (95% CI)	OR (95% CI)	p*
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	Ogółem	37/871	32/844	1,13 (0,69; 1,82)	20/542	12/540	1,69 (0,82; 3,48)	0,67 (0,28; 1,60)	0,36
	Progresja choroby	3/871	6/844	0,48 (0,12; 1,94)	3/542	3/540	1,00 (0,20; 4,96)	0,48 (0,06; 4,02)	0,50
Ciężkie działania niepożądane		25/871	22/844	1,10 (0,62; 1,97)	59/542	54/540	1,10 (0,74; 1,62)	1,00 (0,50; 2,01)	1,00
Działania niepożądane <sup>^</sup>		566/871	421/844	<b>1,86 (1,54; 2,26)</b>	424/542	413/540	1,10 (0,83; 1,47)	<b>1,69 (1,20; 2,39)</b>	<b>0,00</b>
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem		279/871	226/844	1,29 (1,05; 1,59)	178/542	142/540	1,37 (1,05; 1,78)	0,94 (0,67; 1,32)	0,73
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem		38/871	28/844	1,33 (0,81; 2,19)	45/542	31/540	1,49 (0,93; 2,39)	0,89 (0,45; 1,77)	0,75
Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem		17/871	9/844	1,85 (0,82; 4,17)	7/542	7/540	1,00 (0,35; 2,86)	1,85 (0,49; 6,98)	0,36
Ciężkie zaburzenia układu nerwowego ogółem		57/871	43/844	1,30 (0,87; 1,96)	30/542	13/540	2,38 (1,23; 4,61)	0,55 (0,25; 1,19)	0,13
Ciężkie zaburzenia serca ogółem		27/871	18/844	1,47 (0,80; 2,69)	29/542	14/540	2,12 (1,11; 4,07)	0,69 (0,29; 1,69)	0,42
Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem		21/871	18/844	1,13 (0,60; 2,14)	15/542	21/540	0,70 (0,36; 1,38)	1,61 (0,64; 4,07)	0,31
Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit ogółem		27/871	16/844	1,66 (0,89; 3,10)	16/542	13/540	1,23 (0,59; 2,59)	1,35 (0,51; 3,55)	0,54
Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem		28/871	32/844	0,84 (0,50; 1,41)	14/542	18/540	0,77 (0,38; 1,56)	1,09 (0,45; 2,62)	0,85
Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ogółem <sup>^^</sup>	39/871	60/844	0,61 (0,40; 0,93)	27/542	25/540	1,08 (0,62; 1,89)	0,56 (0,28; 1,14)	0,11

Punkt końcowy		Badanie PREVAIL (Beer 2014, EMA 2014)			Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013, EMA 2012)			Porównanie pośrednie (ENZ vs AA)	
		ENZ n/N	PLC n/N	OR** (95% CI)	AA n/N	PLC n/N	OR** (95% CI)	OR (95% CI)	p*
	Krwimocz	5/871	12/844	0,40 (0,14; 1,14)	10/542	4/540	2,52 (0,79; 8,08)	<b>0,16 (0,03; 0,76)</b>	<b>0,02</b>
Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ogółem	32/871	27/844	1,15 (0,69; 1,94)	13/542	12/540	1,08 (0,49; 2,39)	1,06 (0,41; 2,74)	0,90
	Progresja choroby	3/871	7/844	0,41 (0,11; 1,60)	2/542	1/540	2,00 (0,18; 2,08)	0,21 (0,01;3,21)	0,26
Zdarzenia niepożądane	Ogółem	844/871	787/844	2,26 (1,42; 3,62)	537/542	524/540	3,28 (1,19; 9,02)	0,69 (0,23; 2,10)	0,51
	Uderzenia gorąca <sup>^</sup>	157/871	65/844	<b>2,64 (1,94; 3,58)</b>	121/542	98/540	1,30 (0,96; 1,75)	<b>2,03 (1,32;3,12)</b>	<b>0,00</b>
	Ból kości <sup>@</sup>	80/871	116/844	<b>0,63 (0,47; 0,86)</b>	106/542	103/540	1,03 (0,76; 1,39)	<b>0,61 (0,40; 0,94)</b>	<b>0,02</b>
Zaburzenia serca szczególnego zainteresowania ogółem o dowolnym stopniu nasilenia		88/871	66/844	1,32 (0,95; 1,85)	102/542	84/540	1,26 (0,92; 1,73)	1,05 (0,66; 1,66)	0,84
Zaburzenia naczyniowe szczególnego zainteresowania <sup>***</sup>	Nadciśnienie o dowolnym stopniu nasilenia <sup>^^</sup>	117/871	35/844	<b>3,59 (2,43; 5,30)</b>	118/542	71/540	<b>1,84 (1,33; 2,54)</b>	<b>1,95 (1,18; 3,24)</b>	<b>0,01</b>
	Nadciśnienie > 3. stopnia nasilenia	59/871	19/844	<b>3,15 (1,86; 5,34)</b>	21/542	16/540	1,32 (0,68; 2,56)	<b>2,39 (1,02; 5,57)</b>	<b>0,04</b>

\* Wartość parametru p stanowi obliczenia własne Agencji

\*\* Wnioskodawca przedstawił także wartość parametru RD dla każdego porównania.

\*\*\* W analizie wnioskodawcy za istotne statystycznie na korzyść ENZ uznano także wyniki w kategorii „zaburzenia w wynikach diagnostycznych szczególnego zainteresowania”, jednak wartość parametru p wskazuje na brak istotności statystycznej

<sup>^</sup> Według AKL wnioskodawcy różnica ta była IS na korzyść grupy ENZ w porównaniu do AA, jednak wartość parametru OR wskazuje na niekorzyść enzalutamidu

<sup>^^</sup> Według AKL wnioskodawcy wynik był istotny statystycznie, jednak wartość parametru p wskazuje na brak jego istotności statystycznej

<sup>^^^</sup> Według wnioskodawcy wynik ten był nieistotny statystycznie, jednak wartość parametru p wskazuje na istotność statystyczną na niekorzyść ENZ

<sup>@</sup> Wnioskodawca zinterpretował wynik porównania na niekorzyść ENZ, jednak wartość parametru OR wskazuje na korzyść enzalutamidu

Istotną statystycznie różnicę między grupami na niekorzyść badanej interwencji uzyskano w przypadku występowania: działań niepożądanych, zdarzeń niepożądanych (uderzenia gorąca), zaburzeń naczyniowych szczególnie zainteresowania (nadciśnienie o dowolnym stopniu nasilenia i nadciśnienie  $\geq 3$ . stopnia nasilenia).

Natomiast w grupie stosującej terapię ENZ istotnie statystycznie rzadziej dochodziło do ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych (krwiomocz), zdarzeń niepożądanych (ból kości) niż w grupie AA.

W ramach analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił także wyniki różnic między grupami w częstości występowania: zapalenia płuc, zakażenia dróg moczowych, posocznicy, niedokrwistości, ucisku rdzenia kręgowego, migotania przedsionków, zatorowości płucnej, bólu pleców, zatrzymania moczu, ostrej niewydolności nerek, wodonercza, zmęczenia, kaszlu, nudności, zaparc, biegunki, bólu pleców o różnym nasileniu, bólu stawów, bólu kończyn, podwyższonej aktywności AIAT, jednak różnice te nie były istotne statystycznie i zostały pominięte w powyższej tabeli. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dostępna jest w rozdziale 3.15. AKL wnioskodawcy.

#### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych**

Ocena bezpieczeństwa ENZ względem AA przeprowadzono na podstawie badania Miyake 2016 w odniesieniu do częstości zdarzeń niepożądanych.

W ciągu okresu obserwacji (mediana 8,6), najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie ENZ były zmęczenie (32,3% chorych) oraz utrata łaknienia (19,2% chorych). W grupie AA najczęściej obserwowano zmęczenie(19,4%) i hepatotoksyczność (11,5% chorych).

Znamienne statystycznie różnice odnotowano jedynie na niekorzyść wnioskowanej terapii. Dotyczyły one zdarzeń niepożądanych ogółem  $\geq 3$ . stopnia nasilenia, zmniejszenia łaknienia oraz występowania zmęczenia.

### **4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł**

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

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku Xtandi, spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

#### **4.2.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

Dokonano także oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania enzalutamidu w oparciu o dokument PBRER/PSUR.

[Redacted content]

[REDAKCE]

Dodatkowo, wykonano analizę w oparciu o dokumenty PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii), Charakterystykę Produktu Leczniczego Xtandi, dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków oraz dokumenty FDA.

#### Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

- wykazano konieczność aktualizacji ChPL Xtandi pod kątem wyników badania UPWARD – jednoramienne, wielośrodkowe badanie postmarketingowe, mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania ENZ, w szczególności ocenę ryzyka wystąpienia napadów drgawkowych;
- wskazano na sygnały dotyczące hepatotoksyczności.

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Xtandi:

Produkt leczniczy Xtandi podlega dodatkowemu monitorowaniu (oznaczono go znakiem odwróconego trójkąta).

- Ryzyko napadu drgawkowego - należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Xtandi pacjentom z drgawkami w wywiadzie lub innymi opisanymi w wywiadzie czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia, w tym między innymi: pierwotny uraz mózgu, udar, pierwotne nowotwory mózgu lub przerzuty do mózgu, lub alkoholizm. Ponadto, ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego może być zwiększone u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy.
- Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii – u pacjentów otrzymujących lek Xtandi rzadko zgłaszano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES). PRES jest rzadko występującym, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, w którym objawy, takie jak: drgawki, ból głowy, splątanie, ślepotą oraz inne zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne mogą się szybko nasilać i któremu towarzyszy lub nie nadciśnienie tętnicze. Rozpoznanie PRES wymaga potwierdzenia radiologicznym badaniem obrazowym mózgu, najlepiej rezonansem magnetycznym. U pacjentów, u których potwierdzono PRES zaleca się przerwanie stosowania Xtandi.
- Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi - należy unikać jednoczesnego stosowania z warfaryną i przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi, pochodnymi kumaryny. Jeżeli produkt Xtandi jest stosowany jednocześnie z przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego (ang. International Normalized Ratio, INR).
- Zaburzenia czynności nerek - należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ enzalutamid nie był badany w tej grupie pacjentów.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby - u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania produktu leczniczego, co może wiązać się ze zwiększoną dystrybucją tkankową. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. Można jednak przewidzieć, że czas do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym wydłuży się, a czas do osiągnięcia maksymalnego działania farmakologicznego jak również czas wystąpienia i zmniejszenia indukcji enzymów może się zwiększyć.

#### WHO:

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Xtandi (enzalutamid) z podziałem na typy przedstawione poniżej.

**Tabela 22. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Xtandi wg WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	17527
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	6392

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia układu nerwowego	6212
Badania	4660
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	4465
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	4140
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4039
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2564
Zaburzenia psychiczne	2423
Zaburzenia naczyń	2338
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2043
Zakażenia i zarażenia	1806
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1802
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1110
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	988
Zaburzenia serca	914
Choroby oczu	706
Kwestie związane z produktem	532
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	515
Zaburzenia ucha i błędnika	355
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	275
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	206
Funkcjonowanie społeczne	168
Zaburzenia układu immunologicznego	149
Zaburzenia endokrynologiczne	31
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	10

Źródło: baza Vigiaccess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 04.07.2018

### URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat enzalutamidu na stronach URPL.

### EMA

Enzalutamid jest lekiem podlegającym dodatkowemu monitorowaniu. Po przeanalizowaniu złożonego przez firmę raportu PSUR (ang. *Periodic Safety Update Report*) obejmującego okres 21 grudnia 2013 – 30 sierpnia 2014 na stronie internetowej EMA zamieszczono 28 maja 2015 r. zaktualizowane wnioski i zalecenia dotyczące jego stosowania. Zalecono dodanie do Charakterystyki Produktu Leczniczego następujących działań niepożądanych: wysypka, obrzęk języka, obrzęk warg, obrzęk gardła, nudności, wymioty. Komisja ds. Oceny Pharmacovigilance (PRAC – ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) uznała, że po zaktualizowaniu informacji w ChPL, stosunek korzyści-ryzyka związany ze stosowaniem enzalutamidu pozostaje korzystny dla pacjentów.

8 marca 2018 PRAC dokonało kolejnej ewaluacji produktu Xtandi i w oparciu o zebrane dane podtrzymuje swoje stanowisko o bezpieczeństwie stosowania enzalutamidu.

źródło: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/002639/WC500176824.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002639/WC500176824.pdf)

### FDA

W dokumencie FDA z 2017 r. zaktualizowano dane dotyczące ostrzeżeń i środków ostrożności, dodano informacje na temat wystąpienia napadów padaczkowych, które zaobserwowano u 0,5% chorych stosujących Xtandi w badaniach, a u chorych z predyspozycjami do wystąpienia napadów padaczkowych u 2,2% chorych. Wskazano na konieczność zaprzestania terapii ENZ u chorych, u których wystąpił napad drgawkowy

### 4.3. Komentarz Agencji

Analiza kliniczna dostarczona przez wnioskodawcę opiera się na porównaniu pośrednim enzalutamidu z octanem abirateronu na podstawie randomizowanych badań klinicznych PREVAIL (dot. enzalutamidu) oraz COU-AA-302 (dot. octan abirateronu). Ponadto, w analizie uwzględniono wyniki badania wykorzystującego terapię sekwencyjną ENZ i AA (Matsubara 2017, Terada 2017, Miyake 2016a) oraz dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa praktycznej na podstawie badań obserwacyjnych (Miyake 2016, Salem 2017).

Podkreślenia wymaga fakt, że wnioskowanie na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego wiąże się z ograniczeniami, ponieważ wyniki uzyskane w obu badaniach dla grup placebo różnią się od siebie. W związku z powyższym, przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną referencję – placebo – może budzić wątpliwości.

Dodatkowo, należy podkreślić różnice w okresie raportowania, okresie obserwacji czy definicjach punktów końcowych. Przykładowo, dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianego na podstawie stężenia PSA, w którym wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ENZ, mediana czasu obserwacji w grupie ENZ wynosił 19,4 miesiąca, a w grupie PLC jedynie 5,5 miesiąca (co zestawiono z wynikami dla AA, w których mediana okresu obserwacji dla obu ramion wynosił 22,2 mies.). Różnice dotyczą także porównywanych populacji: u pacjentów włączanych do badania PREVAIL dozwolone były przerzuty do narządów wewnętrznych, co stanowiło kryterium wykluczenia z badania COU-AA-302. Ogólna heterogeniczność zestawionych ze sobą badań powoduje, że wnioskowanie na ich podstawie obarczone jest dużą dozą niepewności.

Mając na uwadze powyższe ograniczenia, w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ENZ i AA w odniesieniu do przeżycia całkowitego, częstości zgonów, większości ocenianych domen kwestionariusza FACT-P<sup>4</sup> oraz czasu do pogorszenia jakości życia.

Analiza skuteczności na podstawie badań eksperymentalnych wykazała, że enzalutamid cechuje wyższą skuteczność w porównaniu z octanem abirateronu w odniesieniu do następujących punktów końcowych: redukcja ryzyka progresji ocenianej na podstawie badania radiograficznego i stężenia PSA, wydłużenie czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, wpływ na stan emocjonalny chorych. Wnioskodawca uznał różnicę w redukcji ryzyka progresji ocenianej na podstawie badania radiograficznego za istotną klinicznie, powołując się w analizie na publikację Ocana 2011, zgodnie z którą różnica w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby została uznana za istotną klinicznie gdy wartość HR wynosiła ok. 0,5, podczas gdy różnica zaobserwowana pomiędzy grupami wyniosła w AKL HR=0,58 (0,48; 0,72).

W odniesieniu zaś do bezpieczeństwa obu terapii, wnioskodawca podkreślał korzystniejszy profil bezpieczeństwa enzalutamidu, jednak pogląd ten oparty został na błędnej interpretacji parametru OR i w rzeczywistości profil bezpieczeństwa enzalutamidu jest mniej korzystny niż octanu abirateronu w odniesieniu do częstości działań niepożądanych, na które powołuje się wnioskodawca.

Wnioskodawca przedstawił również wyniki 7 opracowań wtórnych (de Nunzio 2017, Poorthuis 2017, Zhang 2017, Roviello 2016, Roviello 2016a, Ramadan 2015, Hoffman Censits 2014).

Jedynie przegląd Zhang 2017 obejmował porównanie pośrednie ENZ i AA i płynące z niego wnioski potwierdzają wyniki otrzymane w ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego w odniesieniu do korzystniejszego wpływu ENZ na punkty końcowe takie jak czas przeżycia wolnego od progresji ocenianej na podstawie stężenia PSA i badania radiograficznego, odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA, czas do pogorszenia jakości życia oraz czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej. Szczegółowy opis odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów znajduje się w tabeli 4. na str. 45-47 AKL wnioskodawcy.

Należy podkreślić, że wyniki analizowanych badań obserwacyjnych nie potwierdzają wniosku płynącego z porównania pośredniego ENZ vs AA na podstawie badań eksperymentalnych PREVAIL i COU-AA-302, jakoby terapia ENZ w porównaniu do terapii AA istotnie statystycznie wydłużała czas przeżycia wolnego od progresji oceniany na podstawie stężenia PSA lub badania radiograficznego (Terada 2017, Matsubara 2017).

Wyniki z badań obserwacyjnych należy traktować z ostrożnością, gdyż ich populacja nie w pełni odpowiadała populacji określonej w ramach proponowanego programu lekowego. Autorzy badań nie podali także informacji

<sup>4</sup> Różnica pomiędzy terapiami w odniesieniu do jakości życia względem wartości początkowych oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-P była istotna statystycznie na korzyść ENZ przyjmując wartości z publikacji Lorient 2015. Wnioskodawca przedstawił swoje obliczenia, w których różnica ta nie była istotna statystycznie.



na temat dodatkowych terapii stosowanych przez chorych, a liczebność grup w badaniach obserwacyjnych włączonych do analizy była mniej liczna niż w badaniach eksperymentalnych (około 100-170 chorych w poszczególnych grupach).

Rekomendacje kliniczne umiejscawiają obie technologie na tym samym etapie leczenia, nie wskazując na przewagę enzalutamidu nad octanem abirateronu. Zgodnie z opinią eksperta, przewaga ENZ nad AA może dotyczyć możliwości zastosowania go w grupie chorych z niewydolnością wątroby, która stanowi przeciwwskazanie do stosowania octanu abirateronu. Dodatkowo, jak wskazuje rekomendacja NICE z 2016 r., enzalutamid może być także stosowany w przypadku osób niemogących stosować octanu abirateronu z powodu chorób trzewnych lub występowania przeciwwskazań do stosowania kortykosteroidów.

Po czasie złożenia analiz przez wnioskodawcę, opublikowane zostały wyniki badania Rathkopf 2018, które potwierdziły przedstawione w analizie wnioski o istnieniu związku pomiędzy OS i rPFS, które zostały opisane przez wnioskodawcę w oparciu o publikację Scher 2007.

## 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

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

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) oraz kosztów konsekwencji.

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię medyczną tj. produkt leczniczy Xtandi (ENZ) porównywano z octanem abirateronu (AA).

##### Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólną.

##### Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (10 lat).

##### Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty zdrowotne 3,5%.

##### Model

W analizie ekonomicznej (AE) wykorzystano zaadaptowany do polskich warunków model Markowa, wykonany w programie Microsoft Excel. Składa się on z 1-tygodniowych cykli, dodatkowo zastosowano korektę połowy cyklu.

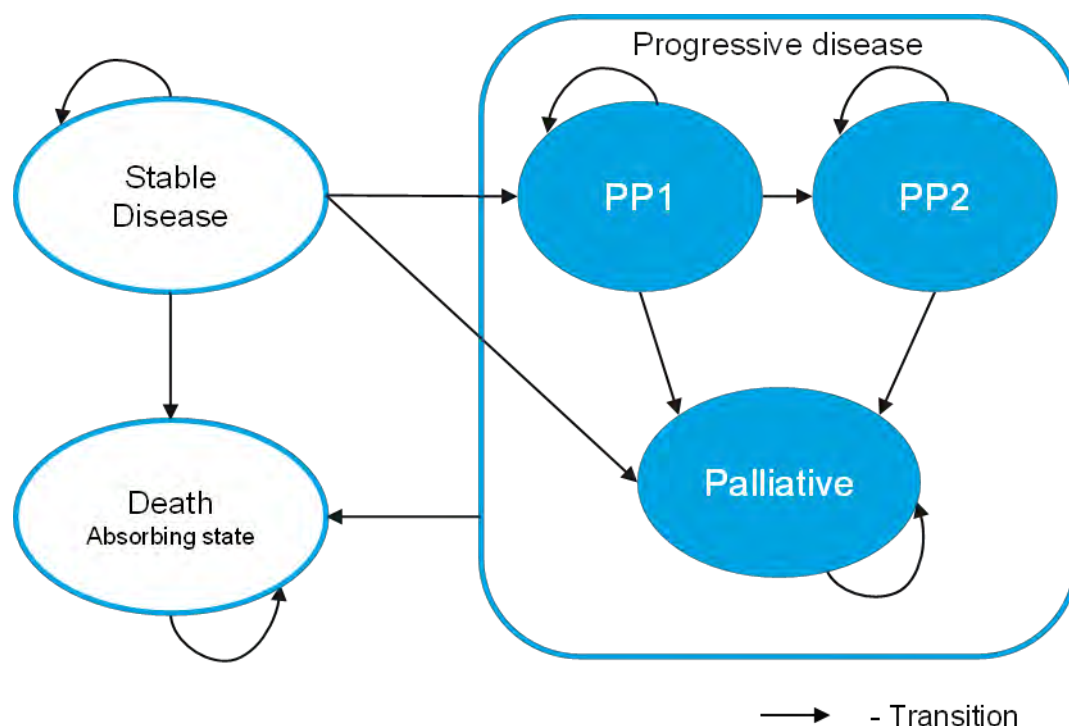
W modelu uwzględniono trzy stany zdrowia:

- Stabilna choroba (PFS),
- Progresja choroby (PD),
- Zgon.

Czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia określony jest przez krzywe OS i PFS.

Poniżej przedstawiono schemat odzwierciedlający strukturę modelu.

Rysunek 1. Struktura modelu (źródło: AE wnioskodawcy)



Do modelu włączani są pacjenci ze stabilną postacią choroby. Proces modelowania stanu zdrowia rozpoczyna się od chwili przyjęcia pierwszej dawki leku: ENZ lub AA. U pacjenta może nastąpić progresja choroby lub śmierć. Pacjenci w trakcie leczenia ENZ lub AA (gdy znajdują się w stanie progresja choroby) otrzymują leczenie wspomagające lub opiekę paliatywną. Zarówno ze stanu Stabilna choroba jak i Progresja choroby, pacjent może przejść do stanu Zgon.

### 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. W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne sposoby wyznaczania krzywych PFS oraz OS oraz kształtowania się leczenia w I oraz II linii leczenia”.

„W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej”.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

W AE wnioskodawcy informacje o skuteczności klinicznej porównywanych interwencji zaczerpnięto z dwóch badań: PREVAIL – dla ENZ oraz COU-AA-302 dla AA. Na ich podstawie przeprowadzono porównanie pośrednie względem wspólnego komparatora – BSC<sup>5</sup>.

W porównaniu pośrednim, przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej, wnioskodawca dowodzi przewagi ENZ nad AA, w związku z tym w AE wykonano modelowanie zakładające różnicę między obiema interwencjami.

Prawdopodobieństwa przejść między stanami (Zgon lub Progresja choroby) zostały wyznaczone w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez progresji (PFS). Natomiast prawdopodobieństwo

<sup>5</sup> W AKL do porównania pośredniego wykorzystano randomizowane badania kliniczne, dotyczące porównania stosowania ENZ + BSC vs PLC + BSC oraz AA + PRE + BSC vs PLC + PRE + BSC. Dla uproszczenia przyjęto zapis ENZ vs PLC oraz AA vs PLC.

przerwania terapii w drugiej linii leczenia określono z wykorzystaniem danych o długości terapii (mediany długości terapii) docetakselem w oparciu o dane z badania Tannock 2004.

„W badaniu *PREVAIL* stosowano PLC oraz dopuszczano stosowanie glikokortykosteroidów. Z kolei w badaniu *COU-AA-302* wszyscy chorzy stosowali placebo i prednizon (lub prednizolon). Wykonanie analizy porównania pośredniego z uwzględnieniem ramienia referencyjnego wymagałoby przyjęcia założenia o braku wpływu prednizonu na OS lub PFS. Jednakże takie założenie wydaje się fałszywe ze względu na widoczne różnice na krzywych KM”.

Wartość OS i PFS dla ENZ modelowano w oparciu o dane z badania *PREVAIL* (data odcięcia 30 czerwca 2014 r.), z wykorzystaniem rozkładu Weibulla (OS) oraz rozkładu gamma (PFS definiowany jako czas od randomizacji do momentu zaprzestania leczenia I linii enzalutamidem). Natomiast w ramieniu AA dane do modelu zaczerpnięto z badania *COU-AA-302* (data odcięcia maj 2012 r.), z zastosowaniem rozkładów spójnych z ENZ, odpowiednio dla OS i PFS (PFS definiowany jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji potwierdzonej badaniem radiologicznym).

### Uwzględnione koszty

Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne.

#### Koszt leków

Koszt enzalutamidu oraz octanu abirateronu w wariantach bez RSS przyjęto w oparciu o obwieszczenie MZ z 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu leków refundowanych. Informacje o RSS dla technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie wniosku refundacyjnego. Natomiast koszt octanu abirateronu zarówno w wariantach z RSS, jak i bez RSS oszacowano na podstawie danych refundacyjnych z okresu styczeń – marzec 2018 r.

Dawkowanie substancji uwzględniono na podstawie ChPL odpowiednich leków (enzalutamid – 160 mg, 4 tabletki po 40 mg; octan abirateronu – 1000 mg, 4 tabletki 250 mg). Koszty wynikające z tak przyjętego dawkowania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23. Koszty leczenia enzalutamidem i octanem abirateronu w ujęciu dziennym i tygodniowym**

Aktywne leczenie	Koszt dzienny [PLN]	Koszt tygodniowy [PLN]
Enzalutamid z RSS / bez RSS	/ 498,64	/ 3 490,45
Octan abirateronu*	228,40	1 598,80

\*W wariantach podstawowym przyjęto koszt uwzględniający funkcjonujący mechanizm podziału ryzyka.

Leki stosowane w ramach leczenia wspomagającego określono na podstawie badania *PREVAIL*. W ramach oszacowań uwzględniono koszty: leków przeciwhistaminowych, blokerów receptora H<sub>2</sub>, leków przeciwwymiotnych, kortykosteroidów (prednizon), czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) oraz bifosfoniany. Koszt tych substancji przyjęto na podstawie danych refundacyjnych NFZ, ważonymi udziałami w okresie od stycznia do marca 2018 r. Koszty w perspektywie wspólnej zaczerpnięto z obwieszczenia MZ z 29 czerwca 2018 r.

„Przyjęto, że poza prednizonem, wszystkie leki wspomagające oraz terapie będą stosowane tak samo często przez chorych leczonych AA jak w przypadku chorych leczonych ENZ. Różnica w przypadku prednizonu wynika z faktu, że lek ten podawany jest obowiązkowo w przypadku podawania AA więc przyjmować go będzie 100% chorych”.

W AE uwzględniono także, zgodnie z zapisami programu lekowego, koszt stosowania analogów lub antagonistów LHRH (ang. *luteinizing-hormone-releasing hormone* – hormon uwalniający hormon luteinizujący). „Ze względu na brak danych dotyczących jaki odsetek chorych rzeczywiście stosował dane leczenie przyjęto arbitralnie, że 100% chorych w obu ramionach (podczas aktywnego leczenia ENZ, AA lub docetakselem w kolejnej linii leczenia) kontynuowało leczenie jedną z następujących substancji czynnych: goseralina, leuprorelina, tryptorelina lub degareliks. Udziały poszczególnych technologii oszacowano na podstawie zrefundowanych dobowych dawek leków (DDD)”.

#### Koszt podania leków

Zgodnie z założeniem wnioskodawcy, koszt podania leków (ENZ i AA) nie będzie wiązał się z dodatkowym naliczaniem kosztów z uwagi na to, że pacjenci będą mogli przyjmować leki samodzielnie.

Uwaga odnośnie nie uwzględnienia ww. kategorii kosztu została omówiona w rozdz. 5.3.2.

### Koszt diagnostyki / monitorowania

Założono, że badania diagnostyczne związane z monitorowaniem terapii enzalutamidem rozliczane będą w ramach programu jako roczny ryczałt diagnostyki w *Programie lekowym leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego*. Przyjęto, że koszt ten będzie identyczny w przypadku leczenia ENZ jak i AA.

W przypadku leczenia w II linii (docetaksel) pacjenci będą poddawani ocenie skuteczności chemioterapii, która odbywa się w ramach świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii udzielanego średnio co 2 miesiące.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszt wizyty ambulatoryjnej, koszt tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego, elektrokardiogramu, ultradźwięku, scyntygrafii całego ciała, morfologii krwi, próby wątrobowej, badania poziomu PSA. Częstość wykonywanych świadczeń w ramieniu ENZ została określona na podstawie badania PREVAIL.

### Koszt leczenia działań niepożądanych

Przyjęto założenie o braku różnic w ocenie profilu bezpieczeństwa między ENZ i AA. W związku z tym w modelu wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.

### Koszt kolejnej linii leczenia

W ramach chemioterapii uwzględniono docetaksel. Koszt tej substancji przyjęto na podstawie danych refundacyjnych NFZ, ważonymi udziałami w okresie od stycznia do lipca 2017 r. Dawkowanie docetakselu uwzględniono na podstawie ChPL (75 mg/m<sup>2</sup>, 1/tydzień, max przez 10 cykli 21-dniowych). Z uwagi na konieczność podania leku przez lekarza z odpowiednimi kwalifikacjami, dodatkowo naliczono koszt związane z podaniem leku – koszt hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych / zakwaterowanie (Załącz. Nr 2 do Zarządzenia Nr 54/2017/DGL).

### Koszt opieki paliatywnej

W ramach kosztu monitorowania opieki paliatywnej uwzględniono koszty wizyt ambulatoryjnych, tomografii komputerowej, scyntygrafii układu kostnego, morfologii krwi, prób wątrobowych, badania funkcjonowania nerek, badania poziomu PSA.

### Koszt opieki terminalnej (świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym)

W ramach AE założono, że pacjenci przez ostatnie 3 miesiące życia będą otrzymywać opiekę terminalną związaną z zaawansowanym stanem ich choroby.

Przyjęto, że opieka paliatywna będzie trwała 14 dni. Koszt wyznaczono jako średnią wycenę:

- osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej lub w hospicjum stacjonarnym,
- osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej lub w hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo,
- osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej lub w hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo.

### **Użyteczności stanów zdrowia**

W analizie podstawowej przyjęto wartość użyteczności w stanie przed progresją na poziomie 0,844 wyznaczoną w oparciu o wyniki z badania PREVAIL. W przypadku stanu progresji choroby użyteczność oszacowano jako średnią ważoną z publikacji Wolff 2012 i Diels 2014 na poziomie 0,658 (wnioskodawca nie zdefiniował zastosowanej wagi – przypis analityka). Dla stanu paliatywnego przyjęto wartość 0,5 z publikacji Sandblom 2014.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ

Parametr	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	ENZ	AA	ENZ	AA
Koszt leczenia [PLN]			364 397	170 726
Koszt inkrementalny [PLN]			193 671	
Efekt [QALY]	2,29	2,13	2,29	2,13
Efekt inkrementalny [QALY]	0,154		0,154	
ICUR [PLN/QALY]			1 255 726	

ENZ- enzalutamid; AA- octan abirateronu; RSS – instrument dzielenia ryzyka  
Wyniki zaokrąglono do liczb całkowitych

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie enzalutamidu w miejsce octanu abirateronu [redacted] [redacted] W scenariuszu z RSS oszacowany ICUR dla porównania ENZ vs AA wyniósł [redacted] PLN/QALY. W przypadku scenariusza bez RSS oszacowany ICUR wyniósł 1 255 726 PLN/QALY. [redacted]

Wnioskowanie w perspektywie wspólnej jest analogiczne do powyższego, ponieważ koszty inkrementalne w obu perspektywach są zbliżone zarówno w scenariuszu z RSS, jak i bez RSS, i wynoszą odpowiednio [redacted] PLN/QALY oraz 1 254 846 PLN/QALY.

Wyniki analizy kosztów konsekwencji przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdz. 8.3.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto produktu Xtandi, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>6</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, zarówno w wariantach z RSS jak i bez RSS wynosi [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] PLN w perspektywie wspólnej. Oszacowane ceny progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Analiza kliniczna nie zawiera RCT, wskazującego na wyższość zastosowania wnioskowanej terapii medycznej w populacji docelowej nad refundowanym komparatorem, wobec czego zachodzą okoliczności wymienione w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wartość ceny zbytu netto 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 stosowania (AA) wynosi [redacted] PLN (UCZ: [redacted]).

Powyższe wartości zostały oszacowane na podstawie CZN pochodzącej z komunikatów DGL.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową oraz wielokierunkową analizę wrażliwości.

#### Analiza jednokierunkowa

Spośród wszystkich testowanych parametrów największa zmiana ICUR nastąpiła przy uwzględnieniu:

[redacted]

<sup>6</sup> 134 514 zł



- [redacted] ( [redacted] w wariancie z RSS i o 193% w wariancie bez RSS);
- [redacted] w wariancie z RSS i o 164% w wariancie bez RSS);
- [redacted] w wariancie z RSS i o 136% w wariancie bez RSS);
- [redacted] i o 160% w wariancie bez RSS);
- [redacted] i o 217% w wariancie bez RSS);

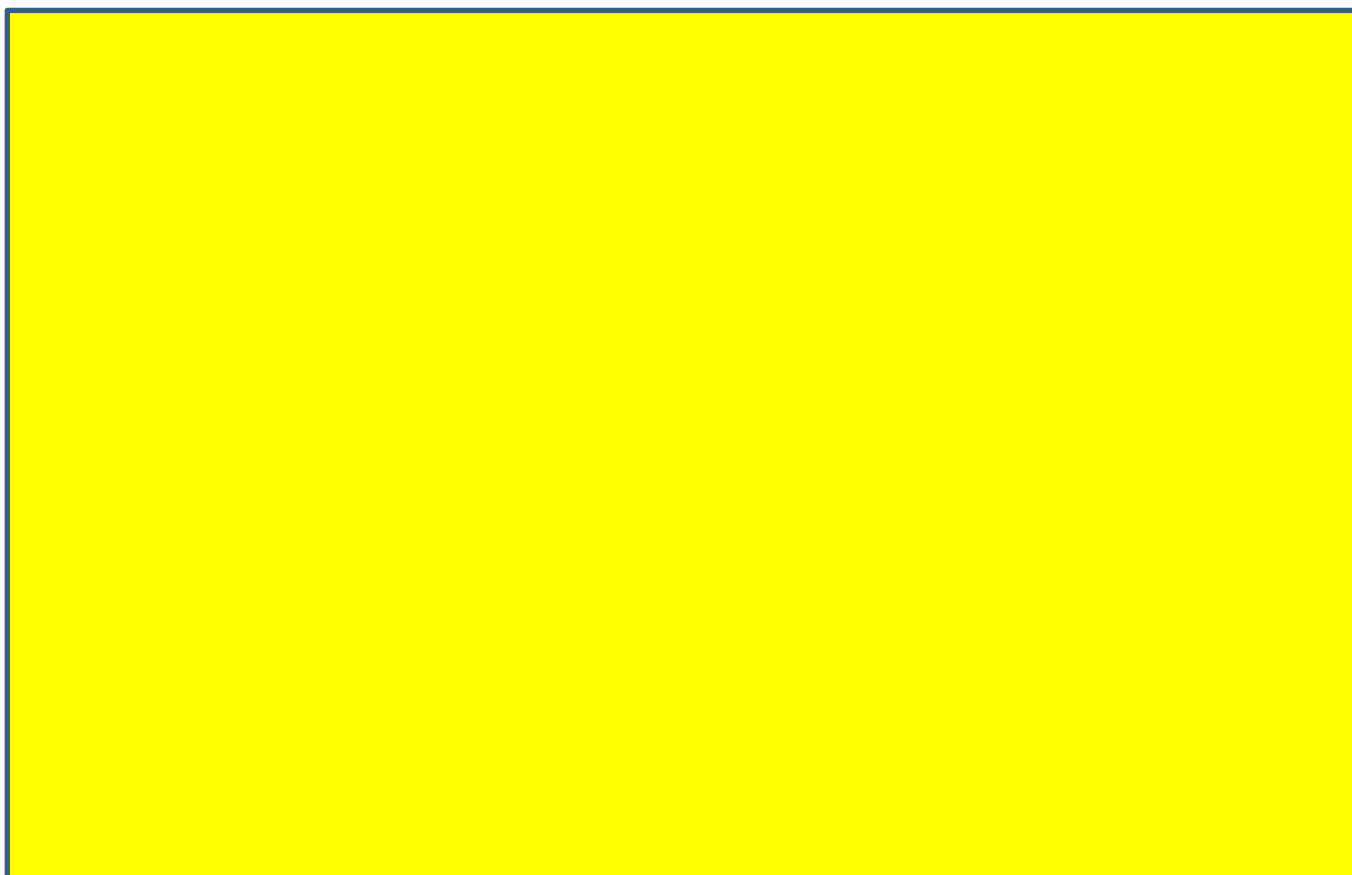
### Analiza probabilistyczna

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej (1 000 symulacji) przeprowadzonej przez wnioskodawcę można stwierdzić, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora nie wiąże się z ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych.

Oszacowane na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo, że przy aktualnym progu opłacalności technologia wnioskowana będzie użyteczna kosztowo (tj. wyniki znajdą się poniżej krzywej opłacalności kosztowej) [redacted]

Poniżej przedstawiono wykres punktowy.

### Rysunek 2. Wykres dot. wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Jako komparator uwzględniono octan abirateronu, który obecnie jest finansowany ze środków publicznych (B.56 <i>Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego</i> ). Uwzględniona technologia alternatywna stanowi aktualną praktykę kliniczną i jest rekomendowana w polskich i zagranicznych wytycznych.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W związku z faktem, że lek miałby być stosowany w ramach programu lekowego, w ramach AE przedstawiono perspektywę NFZ i pacjenta. Wnioskodawca nie uwzględnił trzeciej perspektywy pomimo, że pacjent partycypuje w kosztach leczenia wspomagającego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem, w ramach AKL przeprowadzono porównanie pośrednie. Wnioskowanie na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego dot. oceny skuteczności ENZ vs AA wiąże się z ograniczeniami. Przede wszystkim z uwagi na heterogeniczność badań PREVAIL i COU-AA-302. Szczegółowe informacje odnośnie ograniczeń analizy klinicznej przedstawiono w rozdz. 4.1.4.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (10 lat)
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
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości i analizę probabilistyczną.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W AE za technikę analityczną wnioskodawca wybrał analizę użyteczności kosztów, na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego, w ramach którego wnioskodawca dowodzi przewagi ENZ nad AA.

Należy podkreślić, że wnioskowanie na podstawie porównania pośredniego wiąże się z licznymi ograniczeniami. Przede wszystkim z uwagi na fakt, że wyniki w grupie placebo uzyskane w ramach porównań bezpośrednich (ENZ vs PLC i AA vs PLC) istotnie statystycznie różnią się od siebie, w związku z tym zastosowane PLC jako wspólnej referencji, w odniesieniu do której porównywane są oba leki jest wątpliwe.

Dodatkowo, należy wskazać różnice w okresie raportowania, okresie obserwacji czy definicjach punktów końcowych. Przykładowo, dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianego na podstawie stężenia PSA, w którym wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ENZ, mediana czasu obserwacji w grupie ENZ wynosił 19,4 miesiąca, a w grupie PLC jedynie 5,5 miesiąca (co zestawiono z wynikami dla AA, w których

mediana okresu obserwacji dla obu ramion wynosił 22,2 mies.). Różnice dotyczą także porównywanych populacji: u pacjentów włączanych do badania PREVAIL dozwolone były przerzuty do narządów wewnętrznych, co stanowiło kryterium wykluczenia z badania COU-AA-302. Ogólna heterogeniczność zestawionych ze sobą badań powoduje, że wnioskowanie na ich podstawie obarczone jest dużą dozą niepewności.

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

W analizie ekonomicznej założono brak różnic w częstości występowania działań niepożądanych w grupie przyjmującej ENZ i AA i w związku z tym w analizie podstawowej w oszacowaniu kosztów całkowitych związanych z terapią ENZ i AA nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. Analitycy zwrócili uwagę na błędną interpretację punktów końcowych w AKL wnioskodawcy odnoszących się do oceny bezpieczeństwa ENZ i AA, przeprowadzonej w ramach porównania pośredniego (rozdz. 4.2.1.2). Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotną statystycznie różnicę na niekorzyść ENZ w zakresie częstości występowania działań niepożądanych ogółem i uderzeń gorąca. Błąd również dotyczył oceny częstości występowania nadciśnienia o dowolnym stopniu nasilenia (OR=1,95 (1,18; 3,24)), który został zinterpretowany przez wnioskodawcę jako nieistotny statystycznie, a także częstości występowania bólu kości, która jest istotnie statystycznie wyższa w grupie AA, a nie ENZ jak podaje wnioskodawca (OR=0,61 (0,40;0,94)). Pominięcie kosztów dotyczących występowania działań niepożądanych, które częściej występują w grupie ENZ w porównaniu do AA, może mieć wpływ na zaniżenie kosztów w grupie interwencji. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości testował wariant zakładający różnicę w profilu bezpieczeństwa pomiędzy ENZ a AA, jednak z błędnym założeniem, tj. przyjęto, że działania niepożądane będą występowały częściej w ramieniu komparatora aniżeli w ramieniu interwencji.

Do oszacowania kosztów monitorowania leczenia w analizie podstawowej, uwzględniono roczny ryczałt diagnostyki w Programie lekowym leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Wnioskodawca założył, że koszt ten obejmuje zarówno koszt diagnostyki jak i monitorowania leczenia związany z realizacją programu. Ryczałt za diagnostykę zgodnie z definicją (Zarządzenie nr 125/2017/DGL) stanowi „produkt rozliczeniowy, w ramach którego finansowany jest uśredniony koszt badań diagnostycznych wymaganych przy kwalifikacji i w trakcie realizacji programu lekowego, wykonywanych u świadczeniobiorcy objętego tym programem w danym roku kalendarzowym”. Wnioskodawca założył, że koszt ten będzie zmniejszany proporcjonalnie do liczby miesięcy, w trakcie których pacjent jest leczony w ramach programu. Przyjęte założenie jest zgodnie z odpowiedzią NFZ (pismo znak: DGL.4450.160.2018, 2018.38818.PD, IK: 2071580) na pismo dot. sposobu rozliczania ryczałtu diagnostycznego w ramach programu lekowego.

Natomiast w ramach analizy wrażliwości uwzględniono częstość wykonywanych świadczeń w ramach monitorowania leczenia, na podstawie badania PREVAIL. Zaimplementowane dane do arkusza kalkulacyjnego różniły się od częstości przyjętych przy oszacowaniu kosztów dla leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu (brak źródła). W przypadku enzalutamidu uwzględniono wizyty monitorujące co 8 tygodni, a dla octanu abirateronu co 4 tygodnie (dane dotyczą terapii > 4 m-ca). Podejście takie kwestionował także NICE w rekomendacji dla enzalutamidu w 2016 r. Zgodnie z przywołanym dokumentem, częstość wizyt monitorujących dla obu interwencji powinna być taka sama. Różnica dotyczy także odsetka osób, u których świadczenia te miałyby być wykonywane. Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia do przyjętego założenia.

W modelu wnioskodawca założył, jednakowe prawdopodobieństwo zgonu pacjenta w danym punkcie czasowym niezależnie od stanu zdrowia, co zostało uznane przez NICE 2016 za mało prawdopodobne. Przyjęcie takiego założenia oznacza, że pacjenci w stanie Stabilna choroba mają takie samo prawdopodobieństwo zgonu co pacjenci z postępującą chorobą w opiece paliatywnej.

W ramieniu komparatora przyjęto, że 100% pacjentów będzie stosowało prednizon, z uwagi na konieczność jego przyjmowania w przypadku podawania AA. Natomiast w ramieniu interwencji stosowanie prednizonu nie jest konieczne, a jedynie dopuszczalne i na potrzeby analizy przyjęto, że odsetek ten wyniesie 27%. Analitycy Agencji nie zidentyfikowali źródła przyjętego przez wnioskodawcę tego założenia. Co więcej w AKL podano: „W badaniu *PREVAIL* stosowano PLC oraz dopuszczano stosowanie steroidów, w maksymalnej dawce stanowiącej ekwiwalent 10 mg prednizonu na dzień (na początku badania kortykosteroidy >7 dni stosowało 35 (4,0%) chorych z grupy ENZ oraz 36 (4,3%) chorych z grupy PLC).” Należy jednak zwrócić uwagę, że uwzględnienie wyższego odsetka chorych stosujących prednizon niż to wynika z badania PREVAIL jest podejściem konserwatywnym ponieważ zawiąza koszty interwencji.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Podstawowym ograniczeniem AE wnioskodawcy był, podobnie jak w AKL, brak badań RCT bezpośrednio porównujących ENZ vs AA. Wykonane w ramach AKL porównanie pośrednie wiązało się z ograniczeniami, przede wszystkim z uwagi na wskazaną w AKL heterogeniczność badań.

W modelu przyjęto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych produktów leczniczych i komparatora na podstawie AKL. Ograniczenia analizy klinicznej mają zatem zastosowanie również do analizy ekonomicznej.

Analitycy Agencji mają wątpliwości odnośnie przyjętych kosztów leczenia wspomagającego (leki przeciwwymiotne, G-CSF, bifosfoniany). Niezależnie od stanu w modelu i stosowanego leczenia aktywnego, wnioskodawca przyjął taki sam sposób finansowania ondansetronu, filgrastymu i kwasu zoledronowego, przy czym w przypadku dwóch ostatnich założył refundację w ramach katalogu chemioterapii, natomiast koszty ondansetronu oszacował zakładając finansowanie w ramach refundacji aptecznej. Wszystkie ww. leki znajdują się zarówno w katalogu refundacji aptecznej, jak i w katalogu chemioterapii w zakresie wskazań obejmujących rozpatrywany stan kliniczny. W przypadku stanu „Stabilna choroba”, w którym pacjent otrzymuje leczenie w ramach programu lekowego, zasadne wydaje się uwzględnienie dostępności leczenia wspomagającego w refundacji aptecznej. Natomiast w stanie „Progresja choroby”, który obejmuje leczenie chemioterapią (docetaksel) leczenie wspomagające - w ramach katalogu chemioterapii.

Analitycy Agencji mają również wątpliwości co do naliczania kosztów w stanie opieka paliatywna, w ramach której wnioskodawca uwzględnił jedynie koszty świadczeń (wizyta ambulatoryjna, tomografia komputerowa, scyntygrafia układu kostnego, morfologia krwi, próby wątrobowe, badanie funkcjonowania nerek, badanie poziomu PSA) będące kosztami monitorowania związanymi ze stanem choroby, w którym pacjent się znajduje. Nie uzasadniono pominięcia kosztów związanych z leczeniem wspomagającym. Należy wskazać, że w analizie przedłożonej do NICE w 2013 r. dla leku Xtandi stosowanego w momencie progresji w trakcie lub po leczeniu docetakselem, na którą powołuje się wnioskodawca w kwestii założeń dot. opieki terminalnej, w momencie progresji choroby pacjent przechodzi do stanu, w którym otrzymuje jedynie leczenie wspomagające. Jest to stan analogiczny do stanu opieka paliatywna rozpatrywanego w ramach niniejszej analizy. Pacjentom w tym stanie naliczane są nie tylko koszty monitorowania, ale również koszty leków wchodzących w skład leczenia wspomagającego, co potwierdza zasadność uwzględnienia ich również w analizie wnioskodawcy. Ponadto, zgodnie z opinią prof. Torza, pacjenci mogą otrzymywać radioterapię paliatywną, która na podstawie odnalezionych rekomendacji może być stosowana u chorych z przerzutami do kości oraz w przypadku leczenia przeciwbólowego wywołanego zmianami przerzutowymi do kości.

Wątpliwość dotyczy także pominięcia kosztu podania leku. Zgodnie z katalogiem świadczeń załączonym do Zarządzenie Prezesa NFZ (Nr 75/2018/DGL) z realizacją programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego” związany jest koszt „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. Zgodnie z definicją tego świadczenia, koszt ten obejmuje świadczenia gwarantowane udzielane podczas wizyty ambulatoryjnej, w ramach której u chorego wykonywane jest badanie lekarskie, w trakcie którego „udzielane lub zlecane niezbędne świadczenia diagnostyczne lub terapeutyczne, lub podawane lub wydawane leki”. Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej w ramach której wykazano, że czas przeżycia wolnego od progresji choroby (oceniany na podstawie badania radiograficznego lub na podstawie stężenia PSA) jest istotnie statystycznie dłuższy w grupie enzalutamidu względem octanu abirateronu, co wiąże się z dłuższą terapią ENZ, będzie się wiązało z wyższymi kosztami związanymi z przyjmowaniem leku.

W analizie podstawowej wnioskodawcy modelowanie progresji choroby, definiowanej jako czas od randomizacji do momentu zaprzestania leczenia I linii enzalutamidem oparto na danych z badania PREVAIL z datą odcięcia czerwiec 2014 r. Wykorzystane dane kwestionował NICE 2016, ponieważ zebrane informacje obejmowały okres 6 miesięcy odślepiania próby, co mogło wpłynąć na decyzję dotyczącą kontynuacji terapii, w związku z tym modelowanie na podstawie danych dla punktu odcięcia wrzesień 2013 r. byłoby bardziej odpowiednie.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w dwóch perspektywach: NFZ i wspólnej, z pominięciem perspektywy pacjenta. Należy jednak zauważyć, że w I linii leczenia, zarówno w trakcie terapii enzalutamidem jak i octanem abirateronu pacjent dostaje leczenie wspomagające (leki przeciwwymiotne, G-CSF, bifosfoniany). W związku z faktem, że leki w ramach leczenia wspomagającego dostępne są zarówno w ramach refundacji aptecznej jak i chemioterapii, zasadne wydaje się uwzględnienie także perspektywy pacjenta i naliczenie ww. kosztów, w sytuacji gdy zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze klinicznie wskazane. Co więcej zgodnie z treścią programu lekowego chory nie poddany kastracji chirurgicznej powinien kontynuować leczenie agonistą lub antagonistą LHRH, co także wiąże się z dodatkowymi kosztami po stronie pacjenta.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną poprzez testowanie wpływu na wynik wartości zerowych lub skrajnych dla poszczególnych parametrów nieuwzględnionych w analizie wrażliwości w celu weryfikacji ich wpływu na wyniki w modelu.

Z 5 analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach walidacji konwergencji, tylko jedna analiza przedstawiona w publikacji NICE była zbliżona do ocenianej. Jednakże z uwagi na różnice w uwzględnionych kosztach pomiędzy systemem brytyjskim a polskim, nie było możliwe odniesienie wyników do analizy wnioskodawcy.

W opinii wnioskodawcy przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było możliwe ponieważ nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie „... oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań”.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W wyniku weryfikacji zidentyfikowano różnicę w oszacowaniu ceny progowej technologii wnioskowanej przedstawionej przez wnioskodawcę, a obliczeniami własnymi Agencji:

- [redacted] PLN – dotyczy różnicy względem ceny progowej wynikającej z analizy CUA w obu perspektywach,
- [redacted] PLN i o [redacted] PLN – dotyczy różnicy względem ceny progowej zgodnej z zapisami art. 13 ustawy o refundacji, odpowiednio w perspektywie NFZ i wspólnej.

Oszacowane ceny progowe przez analityków Agencji są [redacted] od cen oszacowanych przez wnioskodawcę.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 26. Cena progowa leku Xtandi**

Perspektywa	Cena progowa oszacowana przez wnioskodawcę [PLN] – CUA	Cena progowa oszacowana przez wnioskodawcę [PLN] – art. 13	Cena progowa oszacowana w toku weryfikacji [PLN]	Zaproponowana CZN [PLN]
NFZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wspólna	[redacted]		[redacted]	

W związku z pominięciem przez wnioskodawcę perspektywy pacjenta poniżej przedstawiono stosowne obliczenia.

**Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa pacjenta**

Parametr	Wariant bez RSS	
	ENZ	AA
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]	

W perspektywie pacjenta wykazano, że terapia enzalutamidem wiąże się z niższymi kosztami o [redacted] PLN w porównaniu do terapii octanem abirateronu w analizowanym horyzoncie czasowym.

Powyższa różnica wynika z kosztów ponoszonych przez pacjenta na rzecz terapii prednizonem z uwagi na to, że jego stosowanie jest obowiązkowe w przypadku terapii octanem abirateronu, w przeciwieństwie do terapii enzalutamidem.

## 5.4. Komentarz Agencji

Dane dotyczące skuteczności klinicznej ocenianego leku w porównaniu do octanu abirateronu uwzględniono w analizie ekonomicznej na podstawie porównania pośredniego. W AE za technikę analityczną wnioskodawca wybrał analizę użyteczności kosztów, na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego, w ramach którego wnioskodawca dowodzi przewagi ENZ nad AA.

Należy podkreślić, że wnioskowanie na podstawie porównania pośredniego wiąże się z licznymi ograniczeniami. Przede wszystkim z uwagi na fakt, że wyniki w grupie placebo uzyskane w ramach porównań

bezpośrednich (ENZ vs PLC i AA vs PLC) różnią się od siebie, w związku z tym zastosowane PLC jako wspólnej referencji, w odniesieniu do której porównywane są oba leki jest wątpliwe.

W uzasadnieniu do rekomendacji refundacyjnej HAS z 2015 roku wskazano także, że lek Xtandi wpływa na poprawę w zakresie czasu przeżycia bez progresji ocenianej radiologicznie, przeżycia całkowitego oraz mediany czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, jednak poprawa ta jest niewielka i jest zbliżona do uzyskanej w ramach leczenia octanem abirateronu.

Wyniki analizy wskazują, że enzalutamid stosowany w raku gruczołu krokowego gdy zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze klinicznie wskazane

1 255 726

PLN/QALY

We wcześniejszej AWA (nr: AOTM-OT-4351-27/2015) dotyczącej przedmiotowej technologii medycznej w AE wnioskodawcy wykonano analizę użyteczności kosztów, niemniej jednak jako technologię alternatywną wskazano BSC, w związku z brakiem odpowiedniego aktywnego, refundowanego komparatora dla enzalutamidu w populacji docelowej. W ramach BSC wskazano: radioterapię, radioizotopy radioaktywne, leki przeciwbólowe, kortykosteroidy, bisfosfoniany i obserwację. W związku z powyższym nie ma możliwości bezpośredniego porównania otrzymanych wyników w poprzednim modelu i aktualnie ocenianym. Według modelu wnioskodawcy z 2015 r. stosowanie ENZ w wariancie bez RSS jak i z RSS jest droższe oraz bardziej efektywne od stosowania BSC. Obie wartości ICUR znajdowały się powyżej progu opłacalności, zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS.

W 2015 roku w Agencji oceniany był także lek Zytiga (octan abirateronu), we wskazaniu tożsamym do wskazania określonego w aktualnie ocenianym wniosku. Jednak nie jest możliwe porównanie otrzymanych wyników z uwagi na fakt, że za komparator dla abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem uznano prednizon.

Szczegółowe informacje dotyczące instrumentu dzielenia ryzyka technologii wnioskowanej w porównaniu do cen enzalutamidu proponowanych w latach ubiegłych przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3.



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem przedłożonej AWB było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych enzalutamidu (Xtandi) stosowanego w ramach proponowanego programu lekowego w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej pacjenta i NFZ. Ze względu na małe różnice w wynikach w AWA przedstawiono jedynie perspektywę płatnika publicznego.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy (1 lipca 2018 r. – 30 czerwca 2020 r.).

##### Kluczowe założenia

Rozważono dwa scenariusze:

- istniejący – który zakłada brak refundacji preparatu Xtandi w ocenianym wskazaniu,
- nowy – który zakłada, że zostanie wydana pozytywna decyzja odnośnie refundacji leku Xtandi we wnioskowanym wskazaniu w ramach nowego programu lekowego.

W analizie wzięto pod uwagę koszty terapii aktywnej; koszty leczenia wspomagającego, koszty związane z kolejnymi liniami leczenia, koszty monitorowania, koszty opieki paliatywnej i terminalnej. Koszty wynikające z zastosowania ocenianej technologii i komparatora przyjęto na podstawie wyników AE.

Wnioskodawca przedstawił warianty minimalny i maksymalny analizy, zależne od liczebności populacji docelowej, w ramach analizy wrażliwości testował natomiast wpływ zmiany parametrów kosztowych i związanych z wynikami zdrowotnymi (wybór krzywych OS, PFS dla poszczególnych ramion analizy w modelu AE) na wyniki inkrementalne.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Wnioskodawca podał, że do wyznaczenia liczebności populacji docelowej wykorzystał dane pochodzące z AWA Zytiga 2015 r. Pierwotnym źródłem wartości wyjściowej jest jednak oszacowanie przeprowadzone na podstawie opinii eksperta wnioskodawcy przedstawionej w ramach APD załączonego do wniosku refundacyjnego leku Xtandi z 2015 r. dot. wskazania tożsamego z ocenianym. Liczebność populacji chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których nie stosowano dotychczas chemioterapii została zaakceptowana przez analityków Agencji w ramach komentarza do uwag dla AWA Xtandi 2015 r. W ramach obecnych oszacowań wnioskodawca uwzględnił wzrost zachorowań w kolejnych latach na podstawie prognozy przeprowadzonej przy wykorzystaniu danych KRN dot. liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce w latach 1999 – 2014. W AWB wskazano, że w celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej

odpowiadającej kryteriom kwalifikacji zaproponowanego programu lekowego (stopień sprawności 0 wg ECOG oraz wynik < 8 punktów wg skali Gleasona), posłużono się wynikami badania COU-AA-302 wykorzystanymi w AWB Zytiga 2015 r., wg których odsetek pacjentów o takiej charakterystyce wynosi 39%. Założono, że wielkość populacji w I i II roku refundacji będzie równa odpowiednio wartościom prognozy wielkości populacji docelowej uzyskanym dla 2018 r. i 2019 r.

Warianty minimalny i maksymalny w zakresie liczebności populacji przyjęto na podstawie analizy dla leku Zytiga 2015, gdzie założono wahania o  $\pm 400$  osób, przy czym wartość minimalna stanowiła najwyższą wartość wskazaną przez ekspertów w raporcie AOTMiT z 2013 r. dot. stosowania octanu abirateronu we wnioskowanej populacji, a wartość maksymalną ustalono arbitralnie. W celu wyznaczenia wartości wykorzystanych w obecnej analizie, wychodząc od wartości z analizy z 2015 r. posłużono się opisanym wyżej trendem wzrostowym oraz odsetkiem osób spełniających kryteria kwalifikacji do programu.

Analiza opiera się na założeniu, że w kolejnych miesiącach terapię rozpoczyna równy odsetek chorych spośród populacji stosującej poszczególne technologie w danym roku.

### Koszty

Koszty uwzględnione w AWB są analogiczne do kosztów w AE, tj. obejmują koszty terapii aktywnej; koszty leczenia wspomagającego, koszty związane z kolejnymi liniami leczenia, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty opieki paliatywnej i terminalnej. Wielkość naliczanych kosztów zależy od momentu rozpoczęcia terapii w ramach horyzontu czasowego analizy, co zostało szczegółowo opisane w rozdziale 2.6.2. AWB wnioskodawcy.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min. – maks.)	II rok (min. – maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	1056 (880 – 1232)	1096 (913 – 1279)
Pacjenci z populacji docelowej, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**		

\* podana wartość dotyczą wnioskowanego wskazania, natomiast enzalutamid jest obecnie refundowany w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby

\*\* podane wartości dotyczą pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku. Konstrukcja modelu uwzględnia kontynuację leczenia przez część pacjentów w kolejnym roku analizy.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że w wyniku objęcia refundacją leku Xtandi we wnioskowanym wskazaniu nastąpi wzrost kosztów z perspektywy NFZ o ok. [redacted] PLN w I roku refundacji i [redacted] PLN w II roku z uwzględnieniem RSS. Wzrost kosztów w wariacie nieuwzględniającym mechanizmu podziału ryzyka wynosi odpowiednio 7,9 mln PLN i 32,5 mln PLN.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – wariant prawdopodobny

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	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	45 153 347	107 614 484	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	45 153 347	107 614 484	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	14 113 686	57 105 384	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	38 917 894	83 001 743	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne	53 031 580	140 107 127		
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	14 113 686	57 105 384		
Koszty pozostałe	-6 235 453	-24 612 741		
Koszty sumaryczne	<b>7 878 233</b>	<b>32 492 643</b>		

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

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Problem szczegółowo opisany w rozdziale 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał, że wytyczne HTA zalecają wybór horyzontu czasowego wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych. Zgodnie z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.
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?	?	Wątpliwości analityków Agencji odnośnie założeń dotyczących finansowania poszczególnych leków i świadczeń zostały opisane w rozdziale 5.3.2.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Analizy przedłożone przez wnioskodawcę są spójne pod względem obranego komparatora.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Wg danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD 10 C61, u których dotychczas nie stosowano chemioterapii <u>leczonych</u> octanem abirateronu w ramach programu lekowego B.56 wynosiła maksymalnie 81 (dane za marzec 2018 r.). Jednocześnie należy podkreślić, że od momentu objęcie refundacją preparatu Zytiga w ocenianym wskazaniu liczba ta wzrosła od 16 do 81 w ciągu 5 miesięcy. Średnia liczba pacjentów z populacji docelowej <u>rozpoczynających</u> terapię w danym miesiącu przyjęta przez wnioskodawcę w I roku analizy wynosi ok. 88 osób, natomiast w II roku – 91, co oznacza, że jest wyższa niż skumulowana liczba pacjentów leczonych octanem abirateronu wg najnowszych z dostępnych danych. Ze względu na krótki okres refundacji leku Zytiga oraz fakt, że istnieje grupa pacjentów, u których nie można zastosować octanu abirateronu, a nie ma przeciwwskazań do leczenia enzalutmidem, wnioskowanie na podstawie tych danych jest ograniczone.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Wielkość dostaw zadeklarowana we wniosku nie jest wystarczająca na pokrycie zapotrzebowania w żadnym z wariantów uwzględnionych w AWB wnioskodawcy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany wartości następujących parametrów: kosztu komparatora, wyboru rozkładu do modelowania krzywych OS i PFS, częstości wykonywania świadczeń z zakresu monitorowania leczenia. Ponadto wnioskodawca przedstawił wyniki analizy dla wariantów zakładających maksymalną i minimalną liczebność populacji docelowej.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ślad za AWB Zytiga 2015 r., wnioskodawca wykorzystał w analizie oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzone m.in. na podstawie odpowiedzi eksperta klinicznego oraz odsetka osób spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego w zakresie wyniku w skali ECOG i Gleasona zgodnego z wynikami badania COU-AA-302. Należy wskazać, że opinia eksperta, pochodząca z APD Xtandi 2015 r. dotyczyła liczebności populacji osób chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których nie stosowano dotychczas chemioterapii i kwalifikujących się do leczenia enzalutamidem. W ankiecie nie określono jakie kryteria powinien spełniać pacjent rozpoczynający leczenie enzalutamidem, natomiast przeprowadzona wówczas analiza nie uwzględniała dalszych ograniczeń związanych z kwalifikacją do leczenia, mimo że zaproponowany wówczas program lekowy zawierał zapisy podobne do ocenianego obecnie (mniej restrykcyjne wymagania w zakresie wyniku w skali ECOG: stan 0 – 1 wg WHO). Jednoczesne wykorzystanie odpowiedzi eksperta dot. populacji ograniczonej do chorych, którzy mogą zastosować enzalutamid i odsetka pacjentów spełniających kryteria programu przyjętego na podstawie innego źródła, może prowadzić do zaniżenia liczebności populacji docelowej. Ponadto zaakceptowana przez wnioskodawcę ostateczna wersja obecnie zaproponowanego programu nie zawiera kryterium kwalifikacji wg skali Gleasona, zatem pomniejszenie liczebności populacji z wnioskowanym wskazaniem o odsetek niespełniający tego kryterium nie znajduje uzasadnienia.

Do odmiennych wniosków prowadzi analiza danych NFZ dotyczących realizacji programu lekowego dla leku Zytiga w populacji docelowej, wg których średnia liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w danym miesiącu przyjęta przez wnioskodawcę zarówno w I, jak i II roku analizy jest wyższa niż skumulowana liczba pacjentów leczonych octanem abirateronu wg najnowszych z dostępnych danych NFZ (5. miesiąc od rozpoczęcia refundacji). Należy jednak wskazać, że istnieje grupa pacjentów, u których nie można zastosować octanu abirateronu, a która nie ma przeciwwskazań do leczenia enzalutamidem, tj. chorzy z przeciwwskazaniem do stosowania kortykosteroidów (octan abirateronu podaje się w skojarzeniu z prednizonem), pacjenci z dysfunkcją wątroby lub chorobami trzewnymi. W związku z tym grupa ta nie może być ujęta w danych NFZ. Ponadto, ze względu na krótki okres obowiązywania programu, wnioskowanie na podstawie danych NFZ jest ograniczone.

Wg prof. Piotra Chłosta, Prezesa Polskiego Towarzystwa Urologicznego liczba pacjentów z ocenianym wskazaniem, spełniająca kryteria włączenia do zaproponowanego programu lekowego wynosi ok. 1000

chorych, co jest wartością niższą od przyjętej w AWB. Niemniej prof. Chłosta jednocześnie wskazał, że po objęciu refundacją preparatu Xtandi, lek ten stosowałoby 500 osób. Dr Cezary Torz, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie urologii wskazał natomiast, że enzalutamid stosowałoby nawet 1000 chorych. Wg założeń wnioskodawcy, w I roku refundacji terapię rozpoczęłoby [REDAKT], a w II [REDAKT] pacjentów, co potwierdza możliwość niedoszacowania liczebności populacji stosującej ocenianą interwencję.

Uwagi dotyczące przyjętych kosztów są tożsame z uwagami dotyczącymi AE i zostały opisane w rozdziale 5.3.2.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę w trzech wariantach, zależnych od przyjętej wartości liczebności populacji docelowej: prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym. Wyniki analizy dla skrajnych wartości liczebności populacji docelowej przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne w scenariuszach skrajnych z perspektywy NFZ**

Wariant	Bez RSS [mln PLN]		Z RSS [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Prawdopodobny	7,9	32,5	[REDAKT]	[REDAKT]
Minimalny	6,6	27,1	[REDAKT]	[REDAKT]
Maksymalny	9,2	37,9	[REDAKT]	[REDAKT]

Ponadto przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości testującą wpływ zmiany wartości następujących parametrów: kosztu komparatora, wyboru rozkładu do modelowania krzywych OS i PFS, częstości wykonywania świadczeń z zakresu monitorowania leczenia, co szerzej opisano w rozdziale 3 AWB. Analizę wrażliwości przeprowadzono dla każdego z wariantów dotyczących liczebności populacji docelowej, jednak analitycy Agencji ograniczyli się do przedstawienia wyników jedynie dla wariantu prawdopodobnego.

w wariantcie uwzględniającym zaproponowany RSS. W wariantcie bez RSS zmiana tego parametru nie powoduje zmiany wniosku, generuje jednak największy spadek kosztów inkrementalnych spośród testowanych parametrów – o ok. 96% i 92% odpowiednio w I i II roku refundacji.

– o ok. [REDAKT] w wariantcie z RSS i ok. 0,8% w wariantcie bez RSS w I roku analizy uzyskano w przypadku [REDAKT]. Natomiast w II roku analizy koszty inkrementalne [REDAKT] z RSS i 1,1% bez RSS w wyniku [REDAKT].

Wg NICE 2016 z uwagi na fakt, że na wiarygodność danych z datą odcięcia czerwiec 2014 r. z badania PREVAIL może wpływać odświeżenie badania, do którego doszło 6 mies. wcześniej, słusznym podejściem byłoby modelowanie krzywej PFS dla enzalutamidu na podstawie danych z datą odcięcia wrzesień 2013 r.

Należy wskazać, że w wersji papierowej analizy w tabelach 18 i 19 w kolumnie „Nowa wartość parametru” podano nieprawidłowy koszt leku Zytiga, jednak wartość użyta w kalkulatorze elektronicznym jest zgodna z obwieszczeniem MZ z dnia 29 czerwca 2018 r.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzenia dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii lekiem Xtandi (enzalutamid) nastąpi wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o ok. ████████ PLN w I roku oraz o ok. ████████ PLN w II roku w scenariuszu uwzględniającym zaproponowany RSS. W wariantcie bez RSS wzrost kosztów wyniesie odpowiednio ok. 7,9 mln PLN i 32,5 mln PLN.

Wątpliwości analityków Agencji budzi sposób oszacowania liczebności populacji docelowej. Prawdopodobnie dwukrotne uwzględnienie współczynnika służącego do wyodrębnienia spośród populacji z ocenianym wskazaniem tych pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia enzalutamidem poprzez wykorzystanie opinii eksperckiej, która odnosiła już do zawężonej w ten sposób populacji oraz odsetka chorych spełniających kryteria programu lekowego na podstawie wyników badania COU-AA-302 może prowadzić do zaniżenia liczebności populacji docelowej. Jednak dane NFZ wskazują, że od początku realizacji programu lekowego obejmującego stosowanie preparatu Zytiga w populacji docelowej, liczba pacjentów przyjmujących octan abirateronu wzrosła od 16 do 81 chorych w ciągu 5 miesięcy. Natomiast średnia liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym miesiącu przyjęta przez wnioskodawcę w I roku analizy wynosi ok. 88 osób, zaś w II roku – 91, co oznacza, że jest wyższa niż skumulowana liczba pacjentów leczonych octanem abirateronu wg najnowszych z dostępnych danych. Ze względu na krótki okres obowiązywania programu oraz fakt, że istnieje grupa pacjentów, u których nie można zastosować octanu abirateronu, a nie ma przeciwwskazań do leczenia enzalutamidem, wnioskowanie na podstawie danych NFZ jest ograniczone.

Z kolei na możliwość niedoszacowania liczebności populacji stosującej enzalutamid, wynikającą być może z nieprawidłowych prognoz odnośnie przejęcia rynku octanu abirateronu, wskazują szacunki ekspertów ankietowanych przez Agencję.

W opinii Agencji zasadne byłoby również przetestowanie w analizie wrażliwości uwzględnienia odsetka chorych, którzy preferują stosowanie enzalutamidu zamiast octanu abirateronu, włączając w to: chorych z przeciwwskazaniem do stosowania kortykosteroidów (w przypadku AA konieczne jest stosowanie prednizonu), czy chorych z dysfunkcją wątroby, co jest przeciwwskazane w przypadku octanu abirateronu (ChPL Zytiga). Co więcej, zgodnie z Cancer Drugs Fund pacjenci z chorobami trzewnymi nie powinni być kwalifikowani do leczenia octanem abirateronu, w przeciwieństwie do enzalutamidu.

Źródło: [http://www.blueteq.com/cdf/forms/NCDF%20list%20May%202015\\_ver4%204.pdf](http://www.blueteq.com/cdf/forms/NCDF%20list%20May%202015_ver4%204.pdf) [data dostępu: 1.08.2018 r.]



## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W związku z prognozowanym wzrostem wydatków płatnika publicznego związanym z pozytywną decyzją w sprawie objęcia refundacją leku Xtandi, wnioskodawca przedstawił analizę racjonalizacyjną.

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej wskazują, że przedstawione rozwiązanie wygeneruje oszczędności wystarczające na pokrycie wydatków wynikających z objęcia refundacją enzalutamidu we wnioskowanym wskazaniu we wszystkich wariantach analizy.

**Tabela 32. Wyniki analizy racjonalizacyjnej**

Kategoria kosztów	Wielkość wydatków [mln PLN]
Koszty inkrementalne – wariant maksymalny bez RSS	■
Redukcja kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania	■
Różnica*	■

\*Obliczenia własne analityków Agencji, wykonane ze względu na niedostarczenie przez wnioskodawcę zaktualizowanej wersji AR

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W tabeli poniżej przedstawiono różnice pomiędzy programem lekowym aktualnie realizowanym, w ramach którego lek Zytiga (octan abirateronu) jest finansowany, a ocenianym programem lekowym dla leku Xtandi (enzalutamid). Różnice w treści programów są wynikiem konsultacji Ministerstwa Zdrowia z Konsultantem Krajowym i Wojewódzkim w dziedzinie onkologii klinicznej oraz Narodowym Funduszem Zdrowia.

Szczegółowy opis programu lekowego dla leku Xtandi (enzalutamid) znajduje się w rozdz. 3.1.2.2.

**Tabela 33. Różnice dotyczące zapisów programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu przed stosowaniem chemioterapii” i ocenianego programu dla leku Xtandi**

Zakres	Różnice	
	Program lekowy obecnie finansowany (B.56)	Program wnioskowany
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>Kryteria kwalifikacji spełnione łącznie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza;</li> <li>2) zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie;</li> <li>3) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryteriów w pkt 4);</li> <li>4) progresja choroby określona na podstawie: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA &gt;2 ng/ml</li> </ol> </li> </ol> <p>lub</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>b) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>5) stopień złośliwości wg sumy Gleasona &lt;8 określony na podstawie badania histopatologicznego;</li> <li>6) nieleczenie opioidami z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości);</li> <li>7) stan sprawności 0 według klasyfikacji WHO;</li> <li>8) wiek powyżej 18. roku życia.</li> </ol>	<p>Brak zapisu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie*;</li> <li>2) stopień złośliwości wg sumy Gleasona &lt;8 określony na podstawie badania histopatologicznego;</li> </ol>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.	Brak zmian

Zakres	Różnice	
	Program lekowy obecnie finansowany (B.56)	Program wnioskowany
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na octan abirateronu lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>2) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji: <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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</li> <li>▪ wystąpienie SRE (skeletal related events – zdarzeń kostnych) lub</li> <li>▪ pogorszenie sprawności pacjenta (wg Klasyfikacji WHO) do co najmniej stopnia 2, utrzymujące się min. 2 tygodnie,</li> </ul> </li> <li>• progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA &gt;2ng/ml,</li> <li>• progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym</li> </ul> </li> <li>lub</li> <li>b) progresja zgodnie z kryteriami RECIST;</li> </ol> </li> <li>3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;</li> <li>4) rezygnacja świadczeniobiorcy.</li> </ol>	<p>Zmiana w zapisie w pkt 2 podpunkt a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja bólu związana z koniecznością zastosowania przeciwbólowego leku opioidowego przez okres dłuższy niż 2 tygodnie lub</li> </ul>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka octanu abirateronu wynosi 1000 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>Zmiana zapisu w schemacie dawkowania:</p> <p>U chorych niepoddanych kastracji chirurgicznej należy podczas leczenia kontynuować supresję agonistą lub antagonistą LHRH.</p>

Zakres	Różnice	
	Program lekowy obecnie finansowany (B.56)	Program wnioskowany
	Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania w sytuacjach i w zakresie wskazanym w charakterystyce produktu leczniczego	
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego;</li> <li>2) Ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child-Pugh przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>3) Scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej);</li> <li>4) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa, lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej;</li> <li>5) oznaczenie stężenia PSA i testosteronu.</li> </ol>	Zmiana w określeniu czasu ważności badań: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Scyntygrafia kośćca (wykonane nie wcześniej niż 3 miesiące przed włączeniem do programu);</li> <li>2) Obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej (wykonywane nie wcześniej niż 2 miesiące przed włączeniem do programu);</li> <li>3) Oznaczenie stężenia PSA i testosteronu (wykonane nie wcześniej niż 1 miesiąc przed włączeniem do programu).</li> </ol>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	Zawsze w przypadku wskazań klinicznych: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące;</li> <li>2) obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji;</li> <li>3) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc;</li> <li>4) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej;</li> <li>5) scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub wcześniej, w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Badania wykonane nie rzadziej niż co 3 miesiące:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia PSA i testosteronu</li> <li>b) badania obrazowe oceniające odpowiedź w zależności od badań wykonywanych podczas kwalifikacji także inne w zależności od sytuacji klinicznej</li> </ol> </li> <li>2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 miesięcy: scyntygrafia kośćca</li> </ol> Powyższe badania należy także wykonać w przypadku podejrzenia progresji. Inne badania wykonywane są według wskazań klinicznych.
<b>Monitorowanie programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ol>	Brak zmian

\* Wskazanie zarejestrowane leku Xtandi „leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ang. *castration-resistant prostate cancer*, CRPC) 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”.  
 " obejmuje RECIST - kryteria oceny onkologicznych pacjentów, ECOG - skala oceny sprawności pacjenta, PSA - swoisty antygen sterczowy; LHRH - hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone-releasing hormone*), NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia

### Kryteria kwalifikacji

W opinii dr. Torza „stan sprawności pacjenta wg skali ECOG powinien obejmować pacjentów w skali 0-1, a nie tylko – 0”. W opinii analityków Agencji uwaga jest zasadna. W badaniu PREVAIL (badanie włączone w ramach AKL) odsetek chorych w grupie przyjmującej enzalutamid z 0. stopniem sprawności w skali ECOG – wynosił 67,0%, a z 1. stopniem 33%. Zgodnie z wynikami analizy przeprowadzanej dla subpopulacji z wynikiem ECOG wynoszącym 0 oraz subpopulacji z ECOG = 1, w przypadku porównania enzalutamidu względem placebo istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w zakresie przeżycia całkowitego uzyskano w obu podgrupach. Natomiast wyniki badania COU-AA-302 wskazują istotne statystycznie różnice na korzyść octanu abirateronu jedynie w grupie z wynikiem ECOG = 0. Wyniki porównania pośredniego są nieistotne statycznie dla obu grup.

Co więcej w opinii eksperta, zapis programu lekowego dyskwalifikuje pacjentów z wyższym wynikiem w skali ECOG, którzy mogliby odnieść korzyść z leczenia enzalutamidem, a aktualnie otrzymują chemioterapię jako pierwszą linię leczenia.

### Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu

Dr Torz wniósł także uwagę do zapisu programu: „wcześniejsze leczenie enzalutamidem i octanem abirateronu”. W opinii eksperta „jest grupa pacjentów przyjmująca wcześniej enzalutamid lub abirateron – leczenie finansowane ze środków własnych – grupa taka nie powinna być wykluczana z programu leczenia”.

### Kryteria wyłączenia

Zgodnie z proponowanym kryterium wyłączenia, pacjenci mogą być wyłączeni z programu w przypadku, gdy nastąpi pogorszenie sprawności pacjenta (wg ECOG) do co najmniej stopnia 2, utrzymujące się min. 2 tygodnie. Wg dr. Torza zapis ten powinien brzmieć „pogorszenie sprawności pacjenta > 1-2 w skali ECOG”.

### Uwagi ogólne

NFZ w korespondencji z MZ zwrócił uwagę, że w przypadku objęcia refundacją leku Xtandi zasadne jest włączenie enzalutamidu do aktualnie obowiązującego programu.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania enzalutamidu (Xtandi) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 3.07.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Xtandi, enzalutamide. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji, spośród których 4 były pozytywne, w tym 1 warunkowo. W przypadku negatywnej rekomendacji NCPE 2015, lek Xtandi został objęty refundacją w ocenianym wskazaniu po negocjacjach finansowych. Pozytywne rekomendacje uzasadniano wynikami klinicznymi, które wykazują poprawę w przeżyciu całkowitym i przeżyciu bez progresji radiologicznej. W rekomendacji HAS 2015 wskazano również wydłużenie okresu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, oraz zwrócono uwagę, że enzalutamid wykazuje taką samą skuteczność w ocenianej populacji, jak octan abirateronu.

NICE oceniło, że enzalutamid jest technologią opłacalną. Należy jednak podkreślić, że w przypadku rekomendacji pochodzących z Wielkiej Brytanii, ocenę opłacalności kosztowej przeprowadzono względem BSC, a pod uwagę brano zaproponowane przez wnioskodawcę umowy PAS (Patient Access Scheme), w których uwzględniono rabaty cenowe leku Xtandi. Kanadyjska agencja CADTH wskazała na konieczność poprawy efektywności kosztowej leku, mimo porównania do placebo. PBAC zaś wydało negatywną rekomendację z uwagi na fakt, że wg tej komisji korzyści z leczenia enzalutamidu należy oczekiwać w opóźnieniu rozwoju objawów choroby u pacjentów bezobjawowych oraz opóźnieniu rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej w przypadku chorych kwalifikujących się do terapii docetaksemem, co nie zostało uwzględnione przez podmiot odpowiedzialny w analizie ekonomicznej. Należy podkreślić, że w przypadku PBAC wnioskowane wskazanie było szersze niż oceniane – populacji nie zawężano do chorych bezobjawowych lub z objawami o niewielkim nasileniu.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

- **Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla terapii enzalutamidem (Xtandi) w leczeniu mCRPC**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>NICE 2016 (Wielka Brytania)</b>	Leczenie hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami u pacjentów, u których chemioterapia nie jest wskazana	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> – enzalutamid jest wskazany, w ramach zarejestrowanych wskazań jako opcja leczenia hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów bez objawów lub z objawami o niskim nasileniu, po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana;</li> <li>- tylko w przypadku, gdy podmiot odpowiedzialny zapewni zniżkę uzgodnioną w ramach PAS (ang. <i>patient access scheme</i>).</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Komisja uznała, że enzalutamid jest innowacyjną interwencją, a współczynnik ICER wykazuje, że jest to technologia opłacalna w porównaniu do <u>najlepszej opieki wspierającej</u>.</p>



Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>SMC 2016</b> (Szkocja)	Leczenie dorosłych mężczyzn z mCRPC, bez objawów lub z objawami o niskim nasileniu, po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, u których chemioterapia nie jest wskazana	<b>Rekomendacja pozytywna</b> – enzalutamid jest rekomendowany w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o niskim nasileniu, po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, u których chemioterapia nie jest wskazana. <u>Uzasadnienie:</u> Istotne statystycznie wyniki podwójnie zaślepionego badania randomizowanego III fazy w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji radiologicznej wskazują na korzystny wpływ enzalutamidu w porównaniu do placebo. Rekomendacja ta bierze pod uwagę umowę PAS, która poprawia opłacalność enzalutamidu. W związku z tym, rekomendacja ta jest uzależniona od zaakceptowanej umowy PAS w NHS Scotland.
<b>HAS 2015</b> (Francja)	Leczenie pacjentów chorych na mCRPC, u których nie występują objawy lub występują objawy o łagodnym nasileniu po niepowodzeniu deprivacji androgenów, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.	<b>Rekomendacja pozytywna</b> – enzalutamid uzyskał pozytywną opinię w zakresie refundacji w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami niskiego nasilenia, po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, u których chemioterapia nie jest wskazana. Proponowany poziom refundacji: 100% Zwrócono uwagę, że zgodnie z ChPL produktu Xtandi zalecana dawka to 4 kapsułki po 40 mg na dobę; terapia miesięczna musi zatem liczyć 120 kapsułek. Proponowane opakowanie (112 kapsułek) nie odpowiada powyższemu warunkom. <u>Uzasadnienie:</u> Lek Xtandi wpływa na poprawę w zakresie czasu przeżycia bez progresji ocenianej radiologicznie, przeżycia całkowitego oraz mediany czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej. Oferuje niewielką poprawę w takim samym zakresie jak lek Zytiga.
<b>CADTH 2015</b> (Kanada)	Chorzy na mCRPC, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu deprivacji androgenów, niestosujących dotychczas chemioterapii.	<b>Rekomendacja warunkowo pozytywna</b> – enzalutamid uzyskał pozytywną rekomendację w zakresie refundacji dla pacjentów z mCRPC bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, z potwierdzoną progresją po stosowaniu deprivacji androgenowej, którzy nie stosowali wcześniej chemioterapii w kierunku mCRPC i których stan sprawności wg ECOG wynosi 0 – 1 i nie występują czynniki ryzyka drgawek. Warunkiem jest poprawa efektywności kosztowej leku. <u>Uzasadnienie:</u> Całkowita korzyść kliniczna enzalutamidu w porównaniu do placebo była zadowalająca – stwierdzono istotną klinicznie poprawę w zakresie przeżycia całkowitego i zadowalający profil toksyczności. Wskazano również, że leczenie enzalutamidem odpowiada oczekiwaniom pacjentów. Jednak z uwagi na zaproponowaną cenę i obowiązujący zakres dopuszczalnych wartości współczynnika ICER, enzalutamid nie mógł zostać uznany za kosztowo efektywny w porównaniu do placebo.
<b>PBAC 2015</b> (Australia)	Chorzy na mCRPC, niestosujący dotychczas docetakselu	<b>Rekomendacja negatywna</b> – PBAC wydało negatywną rekomendację w zakresie refundacji enzalutamidu u chorych na mCRPC, niestosujących dotychczas docetakselu. <u>Uzasadnienie:</u> Stwierdzono, że w obrębie ocenianego wskazania można wyróżnić dwie subpopulacje: chorych bezobjawowych, w przypadku których celem leczenia powinno być opóźnienie rozwoju objawów choroby oraz pacjentów objawowych, u których można zastosować docetaksel, a terapia ma na celu opóźnienie pojawienia się toksycznych efektów chemioterapii. Uznano, że w przypadku żadnej z tych grup nie należy oczekiwać korzyści w wydłużeniu przeżycia związanej z wcześniejszym leczeniem nowymi lekami hormonalnymi. Podstawą zaś złożonego wniosku o refundację jest założenie o korzyściach w zakresie OS. Wskazano na wątpliwości odnośnie założeń modelu ekonomicznego, w szczególności przeprowadzenie analizy w oparciu o nieuzasadnione założenia dot. PFS oraz nieuwzględnienie potencjalnej korzyści ze stosowania enzalutamidu w zakresie jakości życia.
<b>NCPE 2015</b> (Irlandia)	Leczenie dorosłych mężczyzn z mCRPC, bez objawów lub z objawami o niskim nasileniu, po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, u których chemioterapia nie jest wskazana	<b>Rekomendacja negatywna/pozytywna po negocjacjach finansowych</b> – NCPE nie rekomendowało objęcia refundacją enzalutamidu w ocenianym wskazaniu w zaproponowanej cenie. <u>Uzasadnienie:</u> Biorąc pod uwagę zaproponowaną cenę, enzalutamid nie został uznany za kosztowo efektywny w leczeniu dorosłych mężczyzn z mCRPC, bez objawów lub z objawami o niskim nasileniu, po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, u których chemioterapia nie jest wskazana.

Skróty: ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*), mCRPC – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); PAS - Porozumienia podziału ryzyka zawierane w Wielkiej Brytanii (ang. Patient Access Scheme)

## 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 ograniczeń	nie
<b>Chorwacja</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	100%	brak ograniczeń	nie
Czechy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	100%	lek stosowany w leczeniu zamkniętym	nie
<b>Estonia</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	100%	brak ograniczeń	nie
Francja	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Grecja</b>	100%	brak ograniczeń	nie
Hiszpania	100%	lek stosowany w leczeniu zamkniętym	nie
Holandia	100%	brak ograniczeń	nie
Irlandia	100%	brak ograniczeń	nie
Islandia	100%	lek stosowany w leczeniu zamkniętym	nie
Liechtenstein	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Litwa</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Łotwa</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Portugalia</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Rumunia</b>	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Słowacja</b>	100%	brak ograniczeń	nie
Słowenia	100%	brak ograniczeń	nie
Szwajcaria	100%	brak ograniczeń	nie
Szwecja	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Węgry</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania**	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	100%	brak ograniczeń	nie

\*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2017 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 27.07.2018). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski.

\*\*Zgodnie z informacjami podanymi w rozdziale 9, w Wielkiej Brytanii obowiązuje PAS (ang. *Patient Access Scheme*)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę terapia lekiem Xtandi (enzalutamid) finansowana jest w 23 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 3 krajach o PKB zbliżonym do Polski (w Grecji, Rumunii, Słowacji). Poziom refundacji ze środków publicznych w tych krajach wynosi 100%.

Według informacji przekazanych przez wnioskodawcę w żadnym z tych krajów nie zawarto umów dotyczących instrumentów podziału ryzyka, jednak raport z 2016 r. brytyjskiej agencji NICE wskazuje, że firma zawarła

porozumienie z ministerstwem zdrowia dotyczące rabatu od oficjalnej ceny leku z wykazu, w związku z czym prawdziwość danych przedstawionych przez wnioskodawcę budzi wątpliwości. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

Pismem z dnia 7.06.2018 r., znak PLR.4600.1531.2017.12.MB (data wpływu do AOTMiT 8.06.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Xtandi (enzalutamidum), kapsułka miękka, 40 mg, 112 kaps., kod EAN 5909991080938.

we wskazaniu: Leczenie 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, w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”.

Preparat Xtandi w 2015 r. otrzymał warunkowo pozytywną rekomendację Prezesa (Stanowisko RP było negatywne) we wskazaniu tożsamym do wnioskowanego, pod warunkiem obniżenia ceny zapewniającej opłacalność terapii i wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy budżet przed wysokimi kosztami związanymi z refundacją. Natomiast w 2017 roku lek Xtandi otrzymał pozytywne rekomendacje zarówno Agencji, jak i Rady Przejrzystości dla zastosowania w ramach leczenia raka gruczołu krokowego w II linii leczenia z uwagi na fakt, że terapia okazała się być opłacalna kosztowo w tym wskazaniu.

### Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi  $< 50$  ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie badań laboratoryjnych lub radiologicznych. Rak gruczołu krokowego stanowi 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. Ryzyko zachorowania wzrasta gwałtownie od szóstej dekady życia osiągając maksimum po 75 roku życia.

Przeżycie chorych jest zależne od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla terapii ENZ we wnioskowanym wskazaniu wskazał octan abirateronu (obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.56).

W opinii analityków Agencji jest to wybór zasadny, potwierdzają to opinie ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję oraz wytyczne kliniczne.

Octan abirateronu jest jedyną terapią refundowaną i stosowaną u pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, o kryteriach programu zbliżonych do programu wnioskowanego.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ENZ i AA w odniesieniu do całkowitego przeżycia, częstości zgonów, większości ocenianych domen kwestionariusza oceny jakości życia FACT-P oraz czasu do pogorszenia jakości życia. Różnica pomiędzy terapiami w odniesieniu do jakości życia względem wartości początkowych oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-P (wynik ogółem) była istotna statystycznie na korzyść ENZ (przyjmując wartości z publikacji Loriot 2015).

Natomiast analiza skuteczności na podstawie badań eksperymentalnych wykazała, że ENZ cechuje wyższą skuteczność w porównaniu z AA w odniesieniu do redukcji ryzyka progresji ocenianej na podstawie badania radiograficznego i stężenia PSA, wydłużenia czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej oraz wpływu na stan emocjonalny chorych.

Badania obserwacyjne nie potwierdzają wniosku płynącego z porównania wyników badań PREVAIL i COU-AA-302, jakoby terapia ENZ w porównaniu do terapii AA istotnie statystycznie wydłużała czas przeżycia wolnego od progresji oceniany na podstawie stężenia PSA lub badania radiograficznego (Terada 2017, Matsubara 2017).

Na podstawie badań obserwacyjnych potwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do częstości występowania zgonów, czasu przeżycia całkowitego, zmiany jakości życia (oprócz lęku, który istotnie statystycznie rzadziej występował w grupie ENZ).

Należy podkreślić, że przedstawione porównanie pośrednie cechuje się wieloma ograniczeniami. Przeprowadzenie porównania poprzez wspólną referencję – placebo - jest wątpliwe z uwagi na fakt, że

uzyskane wyniki w grupach placebo różnią się od siebie w zależności od badania. Zaobserwowane różnice mogły wynikać z wpływu prednizonu (lub prednizolonu) na ocenę punktów końcowych w badaniu COU-AA-302 (wszyscy chorzy stosowali placebo i glikokortykosteroidy). Ponadto badania PREVAIL i COU-AA-302 były heterogeniczne m.in. pod względem okresu raportowania danych, okresu obserwacji oraz definicji punktów końcowych. W konsekwencji wnioskowanie na podstawie porównania pośredniego obarczone jest dużą dozą niepewności.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ramach porównania pośredniego na podstawie badań eksperymentalnych wykazała, że profil bezpieczeństwa enzalutamidu jest mniej korzystny niż octanu abirateronu w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych (wnioskodawca podkreślał korzystniejszy profil bezpieczeństwa enzalutamidu ze względu na błędną interpretację parametru OR). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ENZ i AA w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, ciężkich działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem.

Retrospektywne badania obserwacyjne również wskazują na częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem  $\geq 3$ . stopnia, utraty łaknienia oraz występowania zmęczenia (dowolnego i  $\geq 3$ . stopnia) w grupie ENZ w porównaniu z AA.

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

Wyniki analizy wskazują, że enzalutamid stosowany w raku gruczołu krokowego przed zastosowaniem chemioterapii [redacted] w porównaniu do octanu abirateronu. ICUR dla tego porównania wynosi odpowiednio [redacted] i 1 255 726 PLN/QALY, a zatem przekracza próg opłacalności (aktualnie 134 514 PLN/QALY).

Oszacowane ceny progowe przez analityków Agencji są [redacted] od cen oszacowanych przez wnioskodawcę [redacted]

Z uwagi na fakt, że analiza kliniczna nie zawiera badań RCT bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z wybranym komparatorem, wobec czego zachodzą okoliczności wymienione w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wartość ceny zbytu netto 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 stosowania (AA) wynosi [redacted].

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii lekiem Xtandi (enzalutamid) nastąpi wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o ok. [redacted] PLN w I roku oraz o ok. [redacted] PLN w II roku w scenariuszu uwzględniającym zaproponowany RSS. W wariantcie bez RSS wzrost kosztów wyniesie odpowiednio ok. 7,9 mln PLN i 32,5 mln PLN.

Zdaniem analityków Agencji istnieje ryzyko niedoszacowania liczebności populacji docelowej. Wariant zakładający maksymalną liczebność populacji docelowej wskazuje na wzrost wydatków NFZ związanych z objęciem refundacją wnioskowanego leku o [redacted] PLN w I roku i [redacted] PLN w II roku z uwzględnieniem RSS. Bez RSS wzrost ten wynosi odpowiednio 9,2 mln PLN i 37,9 mln PLN.

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

Jeden z ekspertów, których odpowiedzi uzyskano w trakcie prac nad AWA wskazał zasadność poszerzenia kryteriów kwalifikacji do programu w zakresie wyniku oceny stanu sprawności w skali ECOG do pacjentów z wynikiem 1 (zaproponowano wynik 0), gdyż obecny zapis uniemożliwienie leczenia pacjentów, którzy również mogliby odnieść korzyść z terapii enzalutamidem. Zdaniem dr. Torza powinno się także zrezygnować z kryterium wcześniejszego leczenia enzalutamidem lub octanem abirateronu jako uniemożliwiającego włączenie do programu, gdyż ogranicza to włączenie pacjentów finansujących leczenie ze środków własnych.

Wnioskodawca zakłada refundację leku Xtandi w ramach nowego programu lekowego. Zgodnie z uwagami NFZ zgłoszonymi MZ podczas konsultacji zapisów programu, zasadne byłoby włączenie enzalutamidu do aktualnie obowiązującego programu B.56, który obejmuje m.in. leczenie pacjentów z ocenianym wskazaniem przy zastosowaniu octanu abirateronu. Obecnie zaproponowany program jedynie nieznacznie różni się od obowiązującego.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dla enzalutamidu w analizowanym wskazaniu. 4 rekomendacje odniosły się pozytywnie do refundacji ocenianej technologii: NICE 2016, SMC 2016, HAS 2015 i CADTH 2015, przy czym warunkiem ostatniej była poprawa efektywności kosztowej leku w porównaniu do placebo. W przypadku jednej z 2 negatywnych rekomendacji – NCPE 2015, lek Xtandi został objęty refundacją w ocenianym wskazaniu po negocjacjach finansowych. PBAC (Australia) wydało negatywną rekomendację z uwagi na fakt, że wg tej komisji należy oczekiwać innego rodzaju korzyści zdrowotnych związanych ze stosowaniem enzalutamidu niż uwzględnione w przedłożonych analizach. Pozytywne rekomendacje uzasadniono wynikami klinicznymi, które wskazują na poprawę w przeżyciu całkowitym i przeżyciu bez progresji radiologicznej w odniesieniu do placebo. W rekomendacji HAS 2015 wskazano również wydłużenie okresu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, oraz zwrócono uwagę, że enzalutamid wykazuje taką samą skuteczność w ocenianej populacji, jak octan abirateronu. Jednocześnie jest to jedyna pozytywna rekomendacja odnosząca się do porównania enzalutamidu z octanem abirateronu.



## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (<b>§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Analiza kliniczna nie zawiera oddzielnego zestawienia wyników z badań dla porównania octan abirateronu vs. placebo, analogicznego do zestawienia przedstawionego w rozdz. 3.10 analizy klinicznej.</p>	TAK	Przedstawiono stosowne wyjaśnienie
<p>Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz ka kulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (<b>§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia</b>) oraz analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (<b>§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>a) W ramach kosztu monitorowania związanego ze stanem choroby w modelu zaimplementowano zarówno koszty wynikające z rocznego ryczałtu diagnostyki w programie leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego określonego w Zał. nr 1k do Zarządzenia nr 125/2017/DGL oraz rocznego ryczałtu okresowej oceny skuteczności chemioterapii zgodnie z Zał. nr 4 do Zarządzenia nr 54/2017/DGL, jak i koszty poszczególnych świadczeń realizowanych u pacjentów przyjęte na podstawie rodzaju i częstości poszczególnych świadczeń w badaniu PREVAIL. Nie uzasadniono takiego podejścia. Ponadto nie wyjaśniono różnicy w częstości realizacji poszczególnych świadczeń między przyjętymi wartościami a zapisami programu lekowego. Dodatkowo, koszt wykonania tomografii komputerowej oraz rezonansu magnetycznego w obu przypadkach oszacowano jako średnią wartość kosztu z dwóch świadczeń („...” bez wzmocnienia kontrastowego i „...” ze wzmocnieniem kontrastowym). W Zarządzeniu nr 62/2017/DSOS (w AE powołano się na Zarządzenie 62/2017/DGL – nie odnaleziono wskazanej pozycji) widnieje pozycja „badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym” oraz „MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym”. W związku z powyższym przedstawione oszacowania są nieprawidłowe lub nie przedstawiono stosownego uzasadnienia;</p> <p>b) Nie uzasadniono przyjętego założenia co do częstości oceny skuteczności chemioterapii w II linii terapii u pacjentów leczonych docetakselem (zgodnie z Zał. nr 4 do Zarządzenia nr 54/2017/DGLN okresowa ocena skuteczności chemioterapii może być wykonywana „nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące”);</p> <p>c) Nie uzasadniono przyjętego założenia odnośnie odsetka pacjentów stosujących poszczególne leki w ramach leczenia wspomagającego, w szczególności w zakresie danych przypisanych dla grupy chorych otrzymujących docetaksel;</p> <p>d) Nie uzasadniono pominięcia kosztów agonisty lub antagonisty LHRH, których stosowanie u chorych niepoddanych kastracji chirurgicznej przewidują zapisy programu lekowego, a także</p>	TAK	Uwzględniono / Uzasadniono

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
nieuwzględnienia kosztów świadczeń wykonywanych w stanie paliatywnym poza świadczeniami z zakresu opieki hospicyjnej i terminalnej.		
<p>Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenia kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (<b>§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Oszacowanie kosztów wynikających z zastosowania technologii wnioskowanej „w wariantcie bez RSS” oparto na urzędowej cenie zbytu zamiast na cenie zbytu netto. W związku z powyższym ww. oszacowania oraz oszacowane koszty inkrementalne przedstawione w arkuszu kalkulacyjnym jak i wersji papierowej analizy są nieprawidłowe.</p>	TAK	Uwzględniono.
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowań i kalkulacji, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 Rozporządzenia, w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (<b>§ 5. ust. 5 pkt 1 Rozporządzenia</b>) oraz analiza wpływu na budżet nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (<b>§ 6. ust. 4 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Przedstawione w „wariantcie z RSS” oszacowania są niezgodne z przedłożoną przez wnioskodawcę propozycją instrumentu dzielenia ryzyka.</p>	TAK	Uwzględniono.
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (<b>§ 6. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W oszacowaniach nie uwzględniono populacji dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.</p>	TAK	Uwzględniono.
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (<b>§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W przypadku oszacowania liczebności populacji stosującej enzalutamid w II roku horyzontu czasowego analizy, nie uwzględniono pacjentów kontynuujących leczenie.</p>	NIE	Wnioskodawca wskazał, że sposób wyrażenia liczebności chorych w postaci pacjentów rozpoczynających leczenie jest podyktowany budową modelu AE, na podstawie którego naliczane są koszty w AWB. Koszty leczenia chorych, którzy rozpoczęli leczenie lekiem Xtandi lub Zytiga w I roku analizy są uwzględniane również w kolejnym roku w zakresie zgodnym z modelowanymi przejściami do poszczególnych stanów zdrowia.

### 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego: brak

Analiza kliniczna: brak.

Analiza ekonomiczna:

- Wnioskodawca w ramach przeglądu systematycznego przeglądu literatury pod kątem odnalezienia innych analiz ekonomicznych przeprowadził wyszukiwanie w bazie MEDLINE, z pominięciem bazy Cochrane.
- Nie przedstawiono założenia odnośnie naliczania kosztów leczenia wspomagającego (przyjęto, że koszty będą naliczane w ramach refundacji aptecznej lub chemioterapii).

Analiza wpływu na budżet:

- Nie przedstawiono sposobu wyszukiwania i kryteriów wyboru źródeł danych w zakresie liczebności populacji docelowej;
- W ramach analizy wrażliwości nie testowano niepewności z zalecanych przez Wytyczne, tj. parametrów dot. rozpowszechnienia stosowania poszczególnych technologii w populacji docelowej (tzn. stopnia przejęcia przez enzalutamid udziałów w rynku octanu abirateronu) oraz różnych propozycji cenowych dla wnioskowanej interwencji.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Alumkal 2017	Alumkal J. J., Chowdhury S., Loriot Y. i in., Effect of Visceral Disease Site on Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Enzalutamide in the PREVAIL Trial, <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> 2017, 15 (5): 610-617
Beer 2014	Beer T. M., Armstrong A. J., Rathkopf D. E. i in., Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy, <i>New England Journal of Medicine</i> 2014, 371: 424-433
Beer 2017	Beer T. M., Armstrong A. J., Rathkopf D. i in., Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study, <i>European Urology</i> 2017, 71 (2): 151-154
Evans 2016	Evans C. P., Higano C. S., Keane T. i in., The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer, <i>European Urology</i> 2016, 70 (4): 675-683
Graff 2015	Graff J. N., Baciarello G., Armstrong A. J. i in., Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL, <i>Annals of Oncology</i> 2016, 27: 286-294
Loriot 2015	Loriot Y., Miller K., Sternberg C. N. i in., Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial, <i>Lancet Oncology</i> 2015, 16 (5): 509-521
Matsubara 2017	Matsubara N., Yamada Y., Tabata K. I. i in., Abiraterone Followed by Enzalutamide Versus Enzalutamide Followed by Abiraterone in Chemotherapy-naïve Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer, <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> 2017, 1-7
Miyake 2016	Miyake H., Hara T., Terakawa T. i in., Comparative Assessment of Clinical Outcomes Between Abiraterone Acetate and Enzalutamide in Patients With Docetaxel-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Experience in Real-World Clinical Practice in Japan, <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> 2017, 15 (2): 313-319
Miyake 2016a	Miyake H., Hara T., Tamura K. i in., Comparative Assessment of Efficacies Between 2 Alternative Therapeutic Sequences With Novel Androgen Receptor-Axis-Targeted Agents in Patients With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> 2017, 15 (4): 1-7
Salem 2017	Salem S., Komisarenko M., Timilshina N. i in., Impact of Abiraterone Acetate and Enzalutamide on Symptom Burden of Patients with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer, <i>Clinical Oncology</i> 2017, 29 (9): 601-608
Terada 2017	Terada N., Maughan B. L., Akamatsu S. i in., Exploring the optimal sequence of abiraterone and enzalutamide in patients with chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer: The Kyoto-Baltimore collaboration, <i>International Journal of Urology</i> 2017, 24 (6): 441-448
Basch 2013	Basch E., Autio K., Ryan C. J. i in., Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial, <i>Lancet Oncology</i> 2013, 14: 1193-1199
Cella 2016	Cella D., Li S., Li T. i in., Repeated measures analysis of patient-reported outcomes in prostate cancer after abiraterone acetate, <i>The Journal Of Community And Supportive Oncology</i> 2016, 14 (4): 148-154
Rathkopf	Rathkopf D. E., Smith M. R., de Bono J. S. i in., Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302), <i>European Urology</i> 2014, 66 (5): 815-825
Ryan 2013	Ryan C. J., Smith M. R., de Bono J. S. i in., Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy, <i>New England Journal of Medicine</i> 2013, 368:138-148
de Nunzio 2017	de Nunzio C., Presicce F., Giacinti S., i in., Castration resistance prostate cancer: What is in the pipeline?, <i>Minerva Urologica e Nefrologica</i> 2017, doi: 10.23736/S0393.17.02976-9
Hoffman-Censits 2014	Hoffman-Censits J., Kelly W. K., Practical guide to the use of enzalutamide, <i>Can J Urol</i> 2014, 21 (1): 64-69
Poorthuis 2017	Poorthuis M. H. F., Vernooij R. W. M., van Moorselaar R. J. A., i in., First-line non-cytotoxic therapy in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of 10 randomised clinical trials, <i>BJU International</i> 2017, 119: 831-845
Ramadan 2015	Ramadan W. H., Kabbara W. K., Al Basiouni Al Masri H. S., Enzalutamide for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer, <i>OncoTargets and Therapy</i> 2015, 8: 871-876
Roviello 2016	Roviello G., Cappelletti M. R., Zanotti L, i in., Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials, <i>Medicine</i> 2016, 95 (43): 1-6

Roviello 2016a Roviello G., Sigala S., Sandhu S. i in., Role of the novel generation of androgen receptor pathway targeted agents in the management of castration-resistant prostate cancer: A literature based meta-analysis of randomized trials, *European Journal of Cancer* 2016, 61: 111-121

Zhang 2017 Zhang W., Wu T.-Y., Chen Q. i in., Indirect comparison between abiraterone acetate and enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review, *Asian Journal of Andrology* 2017, 19 (2): 196-202

#### Rekomendacje kliniczne i ekonomiczne

ASCO 2017 Katherine S. Virgo, Ethan Basch, D. Andrew Loblaw, Thomas K. Oliver, R. Bryan Rumble, Michael A. Carducci, Luke Nordquist, Mary-Ellen Taplin, Eric Winquist, and Eric A. Singer Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naïve, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion *J Clin Oncol* 35:1952-1964

ASCO CCO 2014 Ethan Basch, D. Andrew Loblaw, Thomas K. Oliver, Michael Carducci, Ronald C. Chen, James N. Frame, Kristina Garrels, Sebastien Hotte, Michael W. Kattan, Derek Raghavan, Fred Saad, Mary-Ellen Taplin, Cindy Walker-Di ks, James Williams, Eric Winquist, Charles L. Bennett, Ted Wootton, R. Bryan Rumble, Stacie B. Dusetzina, and Katherine S. Virgo, Systemic Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline, *J Clin Oncol* 30: 3436-3448

AUA 2018 Michael S. Cookson, Bruce J. Roth, Philipp Dahm, Christine Engstrom, Stephen J. Freedland, Maha Hussain, Daniel W. Lin, William T. Lowrance, Mohammad Hassan Murad, William K. Oh, David F. Penson and Adam S. Kibel CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER: AUA GUIDELINE, 2018 by the American Urological Association

CUA – CUOG 2015 Fred Saad, Kim N. Chi, Antonio Finelli, Sebastien J. Hotte, Jonathan Izawa, Anil Kapoor, Wassim Kassouf, Andrew Loblaw, Scott North, Ricardo Rendon, Alan So, Nawaid Usmani, Eric Vigneault, Neil E. Fleshner, The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC), *Can Urol Assoc J* 2015;9(3-4):90-6.

EAU-ESTRO-ESUR-SIOG 2018 <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> [Data dostępu: 08.08.2018 r.]

ESMO 2015 C. Parker, S. Gillessen, A. Heidenreich & A. Horwich, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v69–v77, 2015

NCCN 2018 Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate cancer, NCCN Evidence Blocks versions 3.2018, June 25, 2018

PTOK 2013 Stelmach A., Potemski P., Borówka A., Chłosta P. L., Demkow T., Fijuth J., Jaszczyński J., Wysocki P. J. Nowotwory układu moczowo-płciowego,

SEOM 2017 J. Cassinello, J. A. Arranz, J. M. Piulats, A. Sa´nchez, B. Pe´rez-Valderrama, B. Mellado, M. A´. Climent, D. Olmos, J. Carles, M. La´zaro, SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer (2017), *Clin Transl Oncol* (2018) 20:57–68

CADTH 2015 Final recommendation for enzalutamide (Xtandi) for first line m CRPC. May 21, 2015

HAS 2015 -Comission de la Transparence, 4 mars 2015, Direction de l'Evaluation Me´dicale, Economique et de Sa´nte´ Publique - Brief summary of the transparency committee opinion

NCPE 2015 <http://www.ncpe.ie/news/enzalutamide-xtandi-pre-chemotherapy/> [data dostępu: 10.08.2018 r.]

NICE 2014 Prostate cancer: diagnosis and management Clinical guideline Published: 8 January 2014

NICE 2016 Enzalutamide for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated, Technology appraisal guidance, Published: 27 January 2016

PBAC 2015 Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting, ENZALUTAMIDE capsules, 40 mg, Xtandi, Astellas.

SMC 2016 Independent Review Panel enzalutamide 40mg soft capsules (Xtandi) SMC No. (1066/15)

#### Pozostałe publikacje

ChPL Xtandi Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi

ChPL Zytiga Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga,

EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 2017a, 2016, 2017, 2017b

FDA Highlights of prescribing information, Xtandi

Ocana 2010 Ocana A., Tannock I. F., When Are “Positive” Clinical Trials in Oncology Truly Positive?, *JNCI* 2011, 103 (1): 16-20

Scher 2007 Scher H. I., Warren M, Heller G, The Association between Measures of Progression and Survival in Castrate-Metastatic Prostate Cancer, *Clin Cancer Res*, 2007;13:1488-1492

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, wersja 1.0. [redacted]  
[redacted] Warszawa 2017
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku dla leku Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, wersja 1.1. [redacted]  
[redacted] Warszawa 2018
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, wersja 1.1 [redacted]  
[redacted] Warszawa 2018
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, wersja 1.1 [redacted]  
[redacted] Warszawa 2018
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna leku Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, wersja 1.1 [redacted]  
[redacted] Warszawa 2018
- Załącznik 6. Uzupełnienie analiz HTA Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, zgodnie z uwagami AOTMiT.