

## Rekomendacja nr 80/2018

z dnia 29 sierpnia 2018 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu Xtandi (enzalutamidum), kapsułka miękka, 40 mg, 112 kaps., w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C61)”

**Prezes Agencji** rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi (enzalutamidum), kapsułka miękka, 40 mg, 112 kaps., w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C61)” **pod warunkiem** obniżenia kosztów terapii oraz włączenia wnioskowanej technologii do istniejącego programu lekowego.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza kliniczna została oparta o porównanie pośrednie, które wskazuje na możliwe korzyści z zastosowania wnioskowanej technologii medycznej w ocenianym wskazaniu m.in. w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia progresyj choroby lub zgonu oraz wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do komparatora (octanu abirateronu). Niemniej jednak, należy mieć na uwadze ograniczenia wynikające z przeprowadzonego porównania pośredniego dotyczące m. in. heterogeniczności wspólnej referencji, różnych okresów obserwacji, różnic w definicjach punktów końcowych.

Analiza ekonomiczna wskazuje na brak efektywności kosztowej wnioskowanej technologii medycznej niezależnie od zastosowanego mechanizmu podziału ryzyka. Ponadto, założenia przyjęte w modelu ekonomicznym, w zakresie danych klinicznych stanowią ograniczenie wiarygodności przeprowadzonej analizy.

Z wyników oszacowań wpływu na budżet wynika, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego rządu 7,9 mln PLN i 32,5 mln PLN (w wariantach bez RSS) w pierwszych dwóch latach refundacji.

Niemniej jednak, Prezes Agencji, mając na uwadze aktualnie funkcjonujący program lekowy, uznaje za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej, przy jednoczesnym obniżeniu kosztu terapii co najmniej do kosztu terapii octanem abirateronu oraz dołączenie enzalutamidu do istniejącego już programu lekowego.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Xtandi (enzalutamidum), kapsułka miękka, 40 mg, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, cena zbytu netto: ██████ zł.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C61)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie. Wniosek zawiera instrument dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

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

Rak gruczołu krokowego (RGK) ustępuje pod względem częstości występowania u mężczyzn w Polsce jedynie rakowi płuca. Roczne tempo wzrostu zapadalności w Polsce wynosi ponad 2,5% (w wolniejszym tempie wzrasta wskaźnik umieralności). Dane epidemiologiczne dotyczące RGK w Polsce wskazują, iż liczba zachorowań na ten nowotwór dynamicznie wzrastała w ostatnich trzech dekadach osiągając w 2010 roku ponad 9 000 przypadków.

Obserwowany jest wzrost odsetka przeżyć 5-letnich: w latach 2003-2005 wskaźnik ten wynosił 76,4%, co stanowi wyższą wartość w porównaniu z danymi z lat 2000 - 2002 r., kiedy 5-letnie przeżycie wynosiło 65,2%. Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych gruczołu krokowego wynosiła w 2010 roku 3 940.

W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór może być ograniczony do narządu i pozostawać klinicznie bezobjawowy. W fazie choroby inwazyjnej nacieka sąsiadujące tkanki i narządy, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonerwowych. Przerzuty powstają drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Dochodzi do zajmowania regionalnych węzłów chłonnych, a przerzuty odległe zazwyczaj występują w kościach, rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu.

Przeżycie pacjentów zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, zwykle po 18-36 miesiącach. Osoby z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczone zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem od roku do trzech lat.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne są zgodne, że w przypadku pacjentów z przerzutowym CRPC (rak gruczołu krokowego oporny na kastrację, ang. castration-resistant prostate cancer), 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 do zastosowania są również substancje takie jak: sipuleucel-T, mitoksantron z prednizonem, docetaksel, kabazytaksel oraz udział w badaniach klinicznych.

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 oraz dichlorek radu w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61). Należy jednak zaznaczyć, że dichlorek radu stosowany jest u pacjentów na dalszym etapie zaawansowania choroby, kiedy odczuwają oni dolegliwości bólowe związane z przerzutami kostnymi i wymagają podjęcia leczenia przeciwbólowego.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla preparatu Xtandi wskazał octan abirateronu, co należy uznać za wybór zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Enzalutamid, substancja czynna produktu leczniczego Xtandi, jest inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów:

- wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym,
- przemieszczenie aktywnego receptora do jądra,
- wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA,

nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xtandi, enzalutamid jest zarejestrowany w dwóch 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 deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana,
- leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.

Wnioskowane do objęcia refundacją wskazanie obejmuje wskazanie rejestracyjne wymienione w pozycji pierwszej.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Analizę kliniczną oparto na porównaniu pośrednim enzalutamidu (ENZ) z octanem abirateronu (ABI) przez wspólny komparator (placebo). Do analizy włączono:

- badanie PREVAL: randomizowane badanie III fazy porównujące ENZ z placebo. Liczba pacjentów w badaniu wynosiła w grupie ENZ: 872 i w grupie PLC: 845 osób. Mediana kokresu obserwacji: w grupie ENZ wynosiła 16,6 mies. (zakres 0,2; 35,6), w grupie PLC 4,6 mies. zakres (0,1; 31,7)

- badanie COU-AA-302 porównujące AA+BSC z PLC+BSC. Liczba pacjentów wynosiła w grupie AA+BSC: 546 osób i PLC+BSC: 542 osób. Okres obserwacji: w grupie AA mediana 13,8 mies. (zakres 0,3; 29,9), w grupie PLC mediana 8,28 mies. (zakres 0,1; 28,1)

Ocena wg zaleceń Cochrane wskazuje, że ryzyko popełnienia błędu w badaniu PREVAIL oraz COU-AA-302 jest niskie we wszystkich ocenianych domenach (metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, niekompletne dane nt. efektów, selektywne raportowanie).

Dodatkowo do analizy skuteczności włączono 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.

Badania kohortowe (Salem 2017, Terada 2017, Miyake 2016 i Miyake 2016a, Matsubara 2017) zostały ocenione w skali NOS. Tylko jedno badanie (Miyake 2016) uzyskało maksymalną liczbę punktów (9 pkt). Pozostałe badania uzyskały odpowiednio: Salem 2017 6/9 pkt (1 punkt został odjęty w domenie dobór próby, 2 punkty w domenie punkty końcowe), Terada 2017 - 7/9 pkt (2 punkty odjęte w domenie punkty końcowe), Miyake 2016a - 8/9 pkt (1 punkt odjęty w domenie punkty końcowe), Matsubara 2017 8/9 pkt (1 pkt odjęty w domenie punkty końcowe)

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. hazard ratio, iloraz hazardów;
- OR – ang. odds ratio, iloraz szans

#### *Skuteczność kliniczna*

Porównanie pośrednie oparte na danych z badania PREVAIL oraz COU-AA-302 wykazało różnice statystycznie istotne na korzyść ocenianej interwencji względem komparatora w odniesieniu do:

- wyższej redukcji o 42% ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu ocenianej za pomocą badania radiograficznego (pierwszorzędowy punkt końcowy w obu badaniach), HR=0,58 (95% CI:0,48; 0,72);
- wyższej redukcji o 65% ryzyka wystąpienia progresji choroby, ocenianej na podstawie stężenia PSA, HR=0,35 (95% CI:0,28; 0,43);
- wyższej szansy występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich (kryteria RECIST) w 4 z 5 domen (obiektywnej, całkowitej, częściowej), odpowiednio: OR= 9,17 (95% CI:4,64; 18,10); OR = 7,20 (95% CI:1,95; 36,63); OR = 6,54 (95% CI:3,07; 13,91);
- ponad 19-krotnie wyższej szansy występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA, OR = 19,11 (95% CI:11,68; 31,26);
- prawie dwukrotnie niższej szansy stosowania leczenia przeciwnowotworowego (ogółem, kabazytaksel), odpowiednio: OR= 0,46 (95% CI:0,34; 0,64); OR=0,57 (95% CI:0,36; 0,90);
- niższej o 40% szansy stosowania chemioterapii cytotoksycznej, HR = 0,60 (95% CI: 0,48; 0,75);
- niższego o 27% ryzyka nasilenia bólu w czasie, HR=0,73 (95% CI:0,56; 0,95);
- Zmiana jakości życia względem wartości początkowych (FACT-P), MD = 3,46 (95% CI:0,20; 6,72).

Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy interwencjami odnotowano w zakresie:

- częstości występowania zgonów,
- czasu przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy),

- częstości występowania progresji choroby na podstawie stężenia PSA ,
- częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich (kryteria RECIST), w kategorii: progresja choroby,

### Bezpieczeństwo

Wyniki porównania pośredniego nie wykazały różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencjami w zakresie zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, zdarzeń niepożądanych ogółem i ciężkich działań niepożądanych;

Różnice istotne statystycznie na niekorzyść ENZ odnotowano w zakresie wyżej szansy wystąpienia:

- działań niepożądanych (OR= 1,69; 95% CI 1,20; 2,39);
- nadciśnienia  $\geq 3$ . stopnia nasilenia (OR=2,39; 95% CI 1,02; 5,57);
- nadciśnienia o dowolnym stopniu nasilenia (OR=1,95; 95%CI: 1,18; 3,24);
- uderzenia gorąca (OR=2,03 95%CI: 1,32;3,12)

Różnice istotne statystycznie na korzyść ENZ odnotowano w zakresie punktów końcowych:

- krwimocz (OR=0,16; 95% CI: 0,03; 0,76);
- ból kości (OR=0,61; 95% CI: 0,40; 0,94);

Według ChPL Xtandi najczęstszymi działaniami niepożądanymi enzalutamidu są: astenia/zmęczenie, uderzenia gorąca, ból głowy i nadciśnienie tętnicze, zaś inne ważne działania niepożądane obejmują: upadki, złamania niepatologiczne, zaburzenia funkcji poznawczych i neutropenię.

Odnaleziono także komunikaty bezpieczeństwa:

- Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, 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.
- Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA): Enzalutamid jest lekiem podlegającym dodatkowemu monitorowaniu. Po przeanalizowaniu złożonego przez firmę raportu PSUR (ang. Periodic Safety Update Report) obejmującego okres 21 grudnia 2013r. – 30 sierpnia 2014r. 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.

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych występujących po zastosowaniu enzalutamidu. Do najczęściej pojawiających się zdarzeń należą:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania,
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe,
- zaburzenia układu nerwowego.

### *Skuteczność praktyczna*

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego i częstości zgonów. Nie potwierdzono istotnej statystycznie przewagi ENZ nad AA w zakresie PFS w ocenie radiograficznej lub wg stężenia PSA.

Wynik istotny statystycznie na korzyść ENZ uzyskano w domenie jakości życia – lęk (badanie Salem 2017).

W zakresie bezpieczeństwa praktycznego odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść ENZ w zakresie:

- zdarzeń niepożądanych ogółem  $\geq 3$ . stopnia nasilenia,
- zmniejszenia łaknienia,
- występowania zmęczenia.

### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- nie odnaleziono randomizowanych badań bezpośrednio porównujących opiniowaną technologię medyczną z wybranym komparatorem, w związku z czym przeprowadzono porównanie pośrednie, które cechuje się ograniczoną wiarygodnością m.in. ze względu na heterogeniczność wspólnej referencji, różne okresy obserwacji, różnice w definicji punktów końcowych;
- 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.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- w badaniu PREVAIL, wyniki uzyskane dla okresu obserwacji równego 31 mies. (data odcięcia 01.06.2014 r.) obejmują 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.); natomiast 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;
- 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.
- W zakresie punktu końcowego zmiana jakości życia względem wartości początkowych (analiza MMRM) ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, analizowanego w ramach porównania pośredniego, uzyskane wyniki mogą być niepewne, ze względu na różnice w wartościach za

pomocą których oceniano jakość życia w poszczególnych badaniach Ponadto, w badaniu COU-AA-302 dane zostały odczytane z wykresu, co także stanowi ograniczenie

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

*Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).*

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

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z użyciem analizy użyteczności kosztów, przyjmując dożywni (10 letni) horyzont czasowy z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta). Uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków, koszty diagnostyki i monitorowania, , koszty kolejnej linii leczenia, koszty opieki paliatywnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie ENZ w miejsce AA [redacted]. Oszacowany inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) dla porównania ENZ vs AA wyniósł z perspektywy NFZ: 1 255 726 PLN/QALY bez RSS i [redacted] PLN/QALY z RSS, [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.

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, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, zarówno w wariantcie z RSS jak i bez RSS wynosi [redacted] PLN z perspektywy NFZ i [redacted] PLN w perspektywie wspólnej. Oszacowane ceny progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największa zmiana ICUR nastąpiła przy uwzględnieniu:

[redacted]

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

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

#### Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty takie jak:

- Liczne ograniczenia wymienione w analizie klinicznej mają również zastosowanie w analizie ekonomicznej. 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. Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotną statystycznie różnicę na niekorzyść ENZ w zakresie częstości występowania działań niepożądanych ogółem, nadciśnienie >3 stopnia nasilenia i uderzeń gorąca. Pominięcie kosztów dotyczących występowania działań niepożądanych, które częściej występują w grupie ENZ w porównaniu do AA, może mieć wpływ na zniżenie kosztów w grupie interwencji.
- W modelu wnioskodawca założył jednakowe prawdopodobieństwo zgonu pacjenta w danym punkcie czasowym niezależnie od stanu zdrowia, co zostało uznane przez NICE w analizie z 2016r. 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.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty takie jak:

- Wątpliwości budzi sposób naliczania kosztów w stanie opieka paliatywna, w ramach której wnioskodawca uwzględnił jedynie koszty świadczeń 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.

- 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 w analizie z 2016r., ponieważ zebrane informacje obejmowały okres 6 miesięcy odśledzenia 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.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Poniżej przedstawiono oszacowania kosztów leczenia z perspektywy pacjenta.

Wyniki wskazują, że terapia enzalutamidem wiąże się z niższymi kosztami o [ ] 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.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm)**

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

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 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 5 756,29 PLN.

Powyższe wartości zostały oszacowane na podstawie ceny octanu abirateronu pochodzącej z komunikatów DGL NFZ.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego rozpoczęcia refundacji leku Xtandi w ramach proponowanego programu lekowego przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem perspektywy płatnika oraz wspólnej (płatnika i pacjenta), przy czym wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do perspektywy NFZ. W oszacowaniach uwzględniono te same kategorie kosztowe co w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji rozpoczynającą terapię wnioskowaną technologię określono na [REDAKTOWANO] w pierwszym roku oraz [REDAKTOWANO] w drugim roku refundacji.

Objęcie refundacją produktu Xtandi z perspektywy NFZ będzie wiązało się ze zwiększeniem wydatków

- przy braku uwzględnienia RSS o 7,9 mln PLN w roku I i 32,5 mln PLN w roku II
- przy uwzględnieniu RSS o [REDAKTOWANO] PLN w roku I i [REDAKTOWANO] PLN w roku II.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy ma wpływ kilka aspektów:

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono 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 analizy problemu decyzyjnego dla leku Xtandi z 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 zniżenia liczebności populacji docelowej. Ponadto zaakceptowana przez wnioskodawcę ostateczna wersja programu lekowego nie zawiera kryterium kwalifikacji wg skali Gleasona, zatem pomniejszenie liczebności populacji z wnioskowanym wskazaniem o odsetek niespełniający tego kryterium nie znajduje uzasadnienia.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy mają wpływ:

- 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.

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Należy zwrócić uwagę na rozbieżności pomiędzy obecnie funkcjonującym programem lekowym dla octanu abirateronu i ocenianym programem lekowym. Zasadnym wydaje się ujednoczenie zapisów dla obydwu programów.

Ekspert kliniczny wskazał następujące uwagi do zaproponowanych zapisów:

- Kryteria kwalifikacji: „stan sprawności pacjenta wg skali ECOG powinien obejmować pacjentów w skali 0-1, a nie tylko – 0”. W badaniu PREVAIL (badanie włączone do analizy klinicznej) 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 statystycznie dla obu grup.
- Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu: 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 eksperta zapis ten powinien brzmieć „pogorszenie sprawności pacjenta > 1-2 w skali ECOG”.

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

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.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych dotyczących ocenianego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - PTOK 2013
- European Association of Urology – European Society for Radiotherapy and Oncology – European Society of Urogenital Radiology – International Society of Geriatric Oncology - EAU-ESTRO-ESUR-SIOG 2018
- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2018
- American Urological Association - AUA 2018
- Spanish Society of Medical Oncology - SEOM 2017
- Canadian Urological Association and Canadian Urologic Oncology Group - CUA-CUOG 2015
- European Society for Medical Oncology - ESMO 2015
- American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario - ASCO / CCO 2014
- National Institute of Health and Care Excellence - NICE 2014

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 docetaksem 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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych, spośród których 4 były pozytywne (National Institute of Health and Care Excellence 2016, Scottish Medicine Consortium 2016, Haute Autorité de Santé 2015, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015) w tym 1 warunkowo.

Pozytywne rekomendacje uzasadniano wynikami klinicznymi, które wykazują poprawę w przeżyciu całkowitym i przeżyciu bez progresji radiologicznej.

W przypadku negatywnej rekomendacji National Centre for Pharmacoeconomics 2015, lek Xtandi został objęty refundacją w ocenianym wskazaniu po negocjacjach finansowych. W negatywnej rekomendacji Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2015 uznano, że w przypadku żadnej z ocenianych 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.

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%.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.06.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1531.2017.12.MB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Xtandi (enzalutamidum), kapsułka miękka, 40 mg, 112 kaps., kod EAN 5909991080938,; na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 82/2018 z dnia 27 sierpnia 2018 roku w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamidum) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C61)”

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/2018 z dnia 27 sierpnia 2018 roku w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamidum) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C61)”
2. Raport nr OT.4331.15.2018 „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 deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana”. Data ukończenia: 16 sierpnia 2018 r.