



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie 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)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem stosowania leku we wszystkich refundowanych wskazaniach, w ramach jednego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego” oraz obniżenia kosztów terapii [redacted]. Tym samym Rada Przejrzystości uważa propozycję instrumentu dzielenia ryzyka za niewystarczającą.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Pismem z 7.06.2018 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. Enzalutamid (ENZ) jest inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy, stosowanym w raku gruczołu krokowego opornym na kastrację. Jest to rak, który charakteryzuje się progresją choroby, potwierdzoną badaniami laboratoryjnymi lub obrazowymi, pomimo niskiego, czyli kastracyjnego stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego < 50 ng/ml (lub 1,7 nmol/l). Preparat Xtandi (enzalutamidum) otrzymał w 2015 r. warunkowo pozytywną rekomendację Prezesa (stanowisko RP było negatywne) we wskazaniu tożsamym do wnioskowanego, pod warunkiem obniżenia ceny



do zapewniającej opłacalność terapii i wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy budżet przed wysokimi kosztami związanymi z refundacją. Natomiast w 2017 r. lek Xtandi otrzymał pozytywne rekomendacje zarówno Agencji, jak i stanowisko Rady Przejrzystości dla zastosowania go w II linii leczenia raka gruczołu krokowego.

Dowody naukowe

Obecnie jedyną terapią refundowaną i stosowaną u pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, o kryteriach programu zbliżonych do programu wnioskowanego, jest octan abirateronu (AA), hamujący enzymy biorące udział w syntezie androgenów.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ENZ a 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). ENZ cechuje wyższa 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 – brak jest jednak wyników bezpośredniego porównania obu leków a różnicę wykazaną wyłącznie w porównaniach pośrednich.

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).

W badaniach 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).

Przeprowadzenie porównania poprzez wspólną referencję – placebo – cechuje się wieloma ograniczeniami i budzi wątpliwości, gdyż 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, więc wnioskowanie na podstawie porównania pośredniego obarczone jest dużą dozą niepewności. Profil

bezpieczeństwa ENZ jest mniej korzystny niż AA w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ENZ i AA w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, ciężkich działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem i zdarzeń niepożądanych ogółem.

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

Problem ekonomiczny

Wyniki analizy wskazują, że enzalutamid, stosowany w raku gruczołu krokowego przed zastosowaniem chemioterapii, [REDACTED]

Oszacowane przez analityków Agencji ceny progowe są [REDACTED]

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, także w wariancie z RSS. Dodatkowo istnieje ryzyko niedoszacowania liczebności populacji docelowej.

Główne argumenty decyzji

Enzalutamid jest lekiem o podobnej skuteczności jak AA w raku gruczołu krokowego opornym na kastrację. Działania niepożądane ENZ występują częściej w porównaniu z AA. Warunkiem refundacji Xtandi powinno być obniżenie kosztów [REDACTED].

Nie ma uzasadnienia dla wprowadzania nowego programu leczenia opornego na kastrację raka prostaty – wszystkie refundowane interwencje powinny być stosowane w ramach jednego programu.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Piotr Szymański

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 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.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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