



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

**Raport dotyczący oceny wpływu wprowadzenia  
zmiany w zapisach programu lekowego:  
„Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu  
krokowego (ICD-10 C61)”**

Opracowanie nr: OT.4320.1.2019

Data ukończenia: 23.01.2019 r.

**Wykaz skrótów**

<b>Agencja/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CRPC</b>	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. <i>Castration Resistant Prostate Cancer</i> )
<b>Gl.s.</b>	skala Gleason'a (ang. <i>Gleason score</i> )
<b>HRPC</b>	hormonooporny rak gruczołu krokowego (ang. <i>Hormone Resistant Prostate Cancer</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211, z późn. zm.)
<b>mCRPC</b>	przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSA</b>	swoisty antygen sterczowy (ang. <i>prostate-specific antigen</i> )
<b>Ra-223</b>	dichlorek radu 223
<b>RECIST</b>	kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i> )
<b>RGK</b>	rak gruczołu krokowego
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania

---

## *Spis treści*

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>6</b>
<b>4. Interwencja oceniania .....</b>	<b>9</b>
<b>4.1. Informacje podstawowe o ocenianej interwencji.....</b>	<b>9</b>
<b>4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....</b>	<b>9</b>
<b>5. Opinie ekspertów.....</b>	<b>12</b>
<b>6. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....</b>	<b>13</b>
<b>6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....</b>	<b>13</b>
<b>6.2. Ocena kliniczna .....</b>	<b>13</b>
<b>7. Finansowanie ze środków publicznych .....</b>	<b>15</b>
<b>7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....</b>	<b>15</b>
<b>7.2. Wydatki płatnika publicznego .....</b>	<b>16</b>
<b>8. Podsumowanie .....</b>	<b>18</b>
<b>9. Piśmiennictwo .....</b>	<b>20</b>

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	2019-01-10 PLR.4604.846.2018.MN
---	------------------------------------

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej:

- Zytiga (octan abirateronu), tabl. 250 mg, 120 tabl., kod EAN: 5909990896363
  - Zytiga (octan abirateronu), tabl. 500 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909991307080
- 

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”

---

Typ zlecenia:

Art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- 

Oceniana technologia medyczna:

Zytiga (octan abirateronu), tabl. 250 mg, 120 tabl.;  
Zytiga (octan abirateronu), tabl. 500 mg, 60 tabl.

---

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse  
Belgia

Źródło: ChPL Zytiga

---

## 2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), pismem z dnia 09.01.2019 r., znak PLR.4604.846.2018.MN (data wpływu do AOTMiT 10.01.2019 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zlecenie dotyczące przygotowania opinii na temat oceny wpływu na wielkość populacji pacjentów leczonych produktami leczniczymi Zytiga (octan abirateronu) w ramach programu lekowego „*Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)*”, po wprowadzeniu zmian dotyczących jednego z kryteriów kwalifikacji do leczenia tym lekiem.

Proponowana zmiana obejmuje **usunięcie** zapisu w pkt. 1.1. ppkt. 5. w brzmieniu „*stopień złośliwości wg sumy Gleasona <8 określony na podstawie badania histopatologicznego*”.

Zakres zlecenia MZ obejmuje ocenę populacji pacjentów włączanych do programu oraz zmiany obciążenia budżetu płatnika publicznego po wprowadzeniu wyżej opisanej modyfikacji.

W ramach niniejszego opracowania dokonano następujących czynności:

- przeprowadzono weryfikację informacji dotyczących ocenianej technologii medycznej względem aktualnej charakterystyki produktu leczniczego pod kątem zarejestrowanych wskazań oraz zalecanego dawkowania;
- opisano problem zdrowotny na podstawie odnalezionej literatury przedmiotu;
- przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, mające na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń dotyczących kryteriów kwalifikacji do leczenia produktami Zytiga;
- przeprowadzono ocenę klinicznej zasadności usunięcia proponowanego zapisu programu lekowego na podstawie badania rejestracyjnego dla octanu abirateronu (preparaty Zytiga);
- przeprowadzono oszacowanie wpływu proponowanej zmiany na wielkość populacji objętej programem lekowym, w tym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, na podstawie dostępnych danych.

### 3. Problem zdrowotny

#### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

##### Rak gruczołu krokowego ICD-10: C61

Gruczoł krokowy (stercz, prostata) jest nieparzystym narządem mięśniowo-gruczołowym, będącym częścią składową męskiego układu płciowego. Rak gruczołu krokowego (nazywany inaczej rakiem prostaty lub rakiem stercza) jest najczęstszym nowotworem litym tego narządu. Wywodzi się on pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

Należy zauważyć rozróżnienie pojęć raka hormonoopornego oraz opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (z ang. *Castration Resistant Prostate Cancer*), który został ściśle zdefiniowany na podstawie parametrów klinicznych oraz wyników badań dodatkowych (...). Rak hormonooporny oznacza zarówno guza opornego na wszelkie stosowane metody leczenia hormonalnego oraz raka androgeniezależnego (opornego na kastrację, CRPC), który z definicji nie jest wrażliwy na takie postępowanie (RK AOTM 36/2012). Należy zauważyć, że jest to ta sama grupa chorych, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszym leczeniu hormonalnym, przy założeniu utrzymywania się stężenia testosteronu poniżej wartości kastracyjnych (*Bianchini 2011*).

Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego, które nawróciły po zastosowaniu ablacji hormonalnej określane były różnymi nazwami, w tym jako oporny na hormony rak gruczołu krokowego (HRPC z ang. *Hormone Resistant Prostate Cancer*) lub – obecnie bardziej poprawnie – oporny na kastrację RGK. Szczegółowe kryteria Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Urologiczne, pozwalające rozpoznać raka gruczołu krokowego opornego na kastrację zestawiono w tabeli poniżej.

Źródło: *Bianchini 2011, EAU 2013*

**Tabela 1. Czynniki definiujące opornego na kastrację raka gruczołu krokowego [EAU 2013]**

Czynniki definiujące opornego na kastrację raka gruczołu krokowego [EAU 2013]	
Cecha raka opornego na kastrację	Szczegółowa charakterystyka
Kastracyjne stężenie testosteronu	Poziom testosteronu < 50 ng/ml lub < 1,7 nmol/l
Odpowiednie stężenie PSA	Co najmniej 2 wzrosty >50% ponad nadir, PSA > 2ng/ml
Odstawienie antyandrogenów na co najmniej 4 tygodnie	Odstawienie antyandrogenów a bo jedna wtórna manipulacja hormonalna powinny być wdrożone celem spełnienia kryteriów CRPC
Progresja PSA pomimo wtórnych manipulacji hormonalnych	Progresja zmian w kościach: progresja bądź pojawienie się dwu lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zmiany w tkankach miękkich według RECIST

#### Obraz kliniczny

Głównymi czynnikami ryzyka, mającymi znaczenie dla powstania i rozwoju raka prostaty, są wiek oraz predyspozycje genetyczne. Ryzyko wystąpienia raka stercza wzrasta wyraźnie po 50. roku życia – po 80. roku życia stwierdza się go w prawie 80% przypadków. Z kolei biorąc pod uwagę rodzinne występowanie omawianego schorzenia, ryzyko zachorowania jest 2 razy większe, jeśli choroba wystąpiła u krewnego 1. stopnia, i 5-11 razy większe, gdy chorowało 2 lub więcej krewnych 1. stopnia. Częstość postaci dziedzicznej w Polsce nie jest określona, z kolei w krajach Europy Zachodniej szacuje się ją na mniej niż 10%. Również stężenie testosteronu wydaje się odgrywać istotną rolę w powstawaniu raka stercza – odnotowano, że wysokie stężenie testosteronu oraz IGF-1 w surowicy (blisko górnej granicy normy) powoduje 2-krotnie większe ryzyko wystąpienia raka gruczołu krokowego (...).

Objawy raka prostaty są zależne od stopnia zaawansowania choroby. U pacjentów z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem objawy zwykle nie występują lub są podobne do tych, obserwowanych w łagodnym rozroście gruczołu krokowego lub neurogennych czy miażdżycowych zaburzeniach funkcji dolnych dróg moczowych (częstomocz, nykturia, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, wąski strumień moczu, uczucie niepełnego opróżnienia), czasem odnotowuje się krwinkomocz. Z kolei w przypadku zaawansowanego stadium schorzenia występują m.in. ból kostny, utrata masy ciała czy objawy ucisku na rdzeń kręgowy.

Źródło: *Dadej 2002, Krzemieniecki 2013*

#### Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej notowanych nowotworów złośliwych u mężczyzn w Europie i Stanach Zjednoczonych, stanowiąc około 20% wszystkich nowotworów złośliwych. Współczynnik

zapadalności w Europie wynosi 214 przypadków na 1000 mężczyzn – choć obserwuje się wyraźne różnice regionalne (...). W Polsce rak gruczołu krokowego jest drugim pod względem częstości występowania (po raku płuca) litym nowotworem złośliwym rozpoznawanym u mężczyzn. Częstość występowania raka prostaty zwiększa się z wiekiem mężczyzn. W krajach rozwiniętych w porównaniu do krajów rozwijających się nowotwór ten występuje częściej (odpowiednio 15% vs 4% nowotworów u mężczyzn). W przypadku postaci utajonej – wykrywanej autopsyjnie – częstość występowania jest zbliżona na całym świecie.

Według danych z polskiego podręcznika „Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2013” pod redakcją prof. Andrzeja Szczeklika rak gruczołu krokowego stanowi 13,2% wszystkich nowotworów złośliwych rozpoznawanych u mężczyzn w Polsce. W roku 2006 współczynnik zachorowalności rocznej wyniósł 27 na 100 000 mężczyzn, natomiast współczynnik umieralności 12,9 na 100 000 mężczyzn. Dane epidemiologiczne podają, że w 2005 roku w Polsce odnotowano już blisko 8 000 zachorowań na raka gruczołu krokowego. W 2008 roku odnotowano 8268 przypadków zachorowań i 3892 zgonów z tego powodu (PUO 2013). Z kolei dane dotyczące roku 2011 pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że u 10 318 mężczyzn rozpoznano raka gruczołu krokowego, a w 4085 przypadkach nowotwór ten był przyczyną zgonu. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka gruczołu krokowego wyniósł w tym czasie 55,23 przypadku na 100 000 osób na rok, zaś umieralność z powodu tego nowotworu 21,16 przypadku na 100 000 osób na rok (KRN 2014). Roczne tempo wzrostu zapadalności na raka gruczołu krokowego w Polsce w ostatniej dekadzie XX wieku wyniosło 2,5%, wzrost umieralności jest natomiast wolniejszy.

Źródło: EAU 2013, Krzemieniecki 2013, Siedlecki 2007, Milecki 2008, PUO 2013

## Diagnostyka

Z powodu większej dostępności badań diagnostycznych wykrywalność raka prostaty w ostatnich latach w Polsce wzrasta. Rozpoznanie raka gruczołu krokowego przeprowadza się głównie na podstawie badania *per rectum*, oceny stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, z ang. *prostate-specific antigen*) oraz ultrasonografii przezodbytniczej (TRUS, z ang. *transrectal ultrasonography*) z biopsją prostaty i oszacowaniem stopnia złośliwości wg skali Gleasona. Dodatkowo można również zastosować rezonans magnetyczny, tomografię komputerową, RTG klatki piersiowej czy scyntyografię kośćca.

Źródło: Krzemieniecki 2013, Terlikiewicz 2006, PUO 2013

### o Skala Gleasona

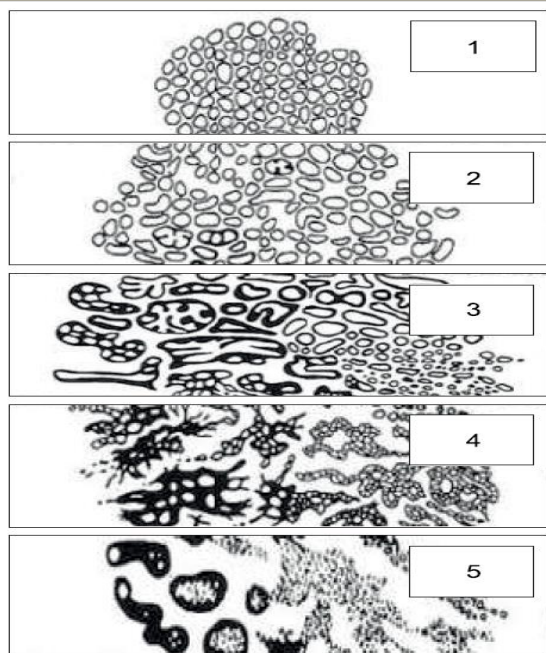
Złośliwość raka prostaty definiuje się na podstawie powszechnie stosowanej, **10-stopniowej skali** opracowanej przez Donalda Gleasona w 1966 roku i przyjętej w 1978 roku przez American Cancer Society oraz Światową Organizację Zdrowia (WHO). Istotą skali Gleasona (Gl.s. – Gleason sum, Gleason score). jest podział złośliwości raka prostaty na 5 kategorii od 1 (złośliwość najmniejsza) do 5 (złośliwość największa) różniących się między sobą głównie architekturą i – w mniejszym stopniu – wyglądem komórek nowotworowych.

Patolog, określając stopień złośliwości guza, identyfikuje kategorię dominującą w danym guzie oraz kategorię występującą w nim w drugiej kolejności. Suma liczb przypisanych tym kategoriom odzwierciedla globalną złośliwość raka określaną mianem sumy lub współczynnika Gleasona

Skala Gleasona jest sumą dominującego i drugiego w kolejności (w kategorii objętości) stopnia Gleasona. Jeśli obecny jest tylko jeden stopień, pierwszorzędowy stopień jest podwajany. Jeśli stopień obejmuje ≤5% objętości nowotworu, stopień ten nie jest włączony do obliczeń skali Gleasona (reguła 5%). Zarówno pierwszo- jak i drugorzędowy stopień powinny występować jako suma. Całkowita suma w Gl.s. jest podawana, kiedy obecne są mnogie nowotwory. Oddzielne ogniska guza mające wyższy wynik w Gl.s. również powinny być wymienione w raporcie. Trzeciorzędowy stopień 4 lub 5, szczególnie jeśli przekracza 5% objętości raka stercza, jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym wznowy biochemicznej. Obecność trzeciorzędowego stopnia i jego szacunkowa proporcja, objętość raka oraz suma stopni w Gl.s. powinny być uwzględnione w raporcie histopatologicznym.

Źródło: Nyk 2012





Rysunek 1. Schemat 5-stopniowy klasyfikacji złośliwości raka stercza [Nyk 2012]

### Leczenie i cele leczenia

Leczenie raka gruczołu krokowego zależne jest od stanu chorego, stopnia zaawansowania choroby i rokowania sporządzanego za pomocą nomogramów (...). W przypadku choroby ograniczonej jedynie do gruczołu krokowego (T1-2, N0, M0) zastosowanie ma leczenie radykalne – zabieg chirurgiczny lub radioterapia (teleterapia albo brachyterapia). (...) W przypadku braku możliwości zastosowania terapii radykalnej (dla raka miejscowo zaawansowanego) wskazane jest postępowanie zachowawcze w postaci leczenia hormonalnego – polega ono na eliminacji androgenów endogennych oraz blokowaniu receptorów androgenowych w jądrach komórkowych, co możliwe jest dzięki androgenozależności raka prostaty. Leczenie to przyczynia się do spowolnienia choroby, nie powoduje jednak wyleczenia pacjenta. Warto zaznaczyć, że w trakcie leczenia hormonalnego, po okresie poprawy, następuje progresja choroby wynikająca z uniezależnienia się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny) oraz wystąpienie hormonooporności (rak hormonooporny). W takiej sytuacji kolejną opcją terapeutyczną jest chemioterapia i radioterapia przerzutów do kości. Często w przypadku wystąpienia powikłań zaawansowanego raka gruczołu krokowego, takich jak złamania patologiczne czy wodonercze, podejmuje się równocześnie leczenie objawowe. Czasami podejmuje się decyzję o zaniechaniu leczenia aktywnego i rozpoczęciu obserwacji chorego, aż do momentu odnotowania progresji schorzenia określonej na podstawie wzrostu stężenia PSA.

Źródło: Dadej 2002, PUO 2013

### Przebieg naturalny i rokowanie

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

Przeżycie pacjentów zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego, progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Osoby z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem 1-3 lat.

Źródło: Krzemieniecki 2012



## 4. Interwencja oceniania

### 4.1. Informacje podstawowe o ocenianej interwencji

Tabela 2. Charakterystyka ocenianej interwencji - produkty lecznicze Zytiga

Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka	Zytiga (octan abirateronu), tabl. 250 mg, 120 tabl., kod EAN: 5909990896363 Zytiga (octan abirateronu), tabl. 500 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909991307080
Substancja czynna	Każda tabletkę zawiera 250 mg lub 500 mg octanu abirateronu.
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne. Kod ATC: L02BX03.
Droga podania	Doustna
Oceniane wskazanie	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkty lecznicze Zytiga są wskazane w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do: <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenia nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami (ang. metastatic hormone sensitive prostate cancer, mHSPC) u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. <i>Androgen Deprivation Therapy</i>, ADT)</li> <li>leczenia opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. Metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC) u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie</li> <li>leczenia mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.</li> </ul>
Mechanizm działania	Octan abirateronu (Zytiga) jest zamieniany <i>in vivo</i> do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 $\alpha$ -hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17 $\alpha$ -hydroksylacji rozerwania wiązania C-17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach
Dawkowanie	Zalecana dawka wynosi 1000 mg (cztery tabletki 250 mg lub dwie tabletki 500 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z jedzeniem. Przyjmowanie produktu leczniczego z jedzeniem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 września 2011 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 maja 2016 r.
Status leku sierociego	-
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

Źródło: ChPL Zytiga (dostęp 17.01.2019 r.)

ChPL Zytiga nie ogranicza stosowania octanu abirateronu przed chemioterapią do grupy pacjentów ze stopniem złośliwości poniżej 8 punktów.

### 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Zytiga był już przedmiotem oceny w AOTMiT.

**Proponowane zmiany dotyczące usunięcia jednego z kryteriów kwalifikacji do leczenia produktami Zytiga dotyczą pkt.1 programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, obejmującego populację pacjentów opornych na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu przed stosowaniem chemioterapii.**

Ocena zasadności finansowania octanu abirateronu w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” (przed proponowanymi zmianami) została przeprowadzona przez Agencję w 2015 roku w związku z postępowaniem administracyjnym MZ w sprawie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Zytiga, tabl. 250 mg, 120 tabl., EAN 5909990896363 (AWA nr AOTMiT-OT-4351-36/2015).

Od listopada 2017 r. produkt leczniczy Zytiga (octan abirateronu) został objęty refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” – stanowiącego załącznik B.56. do obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Natomiast produkt Zytiga, tabl. 500 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909991307080 został objęty refundacją w ramach ww. programu lekowego w styczniu 2018 r.

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

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>2015 r.</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 135/2015 z dnia 16 października 2015 r.</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Zytiga (octan abirateronu), tabl. 250 mg, 120 tabl., kod EAN: 5909990896363, w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii (ICD-10 C61)”.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Wniosek obejmuje pacjentów z drugiego zarejestrowanego wskazania dla leku Zytiga (tj. dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/ niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie).</p> <p>Przy progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, wnioskowana technologia nie jest efektywna kosztowo w porównaniu do wybranego komparatora.</p> <p>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.</p> <p>Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej, z których 4 są negatywne (SMC 2015, AWMSG 2014, NCPE 2014, NICE 2014), z powodu braku efektywności kosztowej.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 82/2015 z dnia 19 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Zytiga (octan abirateronu), tabl., 250 mg, 120 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii (ICD-10 C61)”</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p><b>Prezes Agencji</b>, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, uważa, że proponowane warunki finansowe objęcia refundacją abirateronu stanowią główną przesłankę dla wydania negatywnej rekomendacji. Modelowanie kosztów i efektów wykazało, że terapia octanem abirateronu jest nieopłacalna w porównaniu do najlepszego leczenia standardowego. Ponadto zaproponowany instrument dzielenia ryzyka nie pozwoli na zabezpieczenie całkowitego budżetu płatnika publicznego, przeznaczonego na refundację produktu leczniczego Zytiga.</p> <p>Należy mieć na względzie, że w populacji pacjentów chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg Eastern Cooperative Oncology Group i wynikiem &lt; 8 punktów wg skali Gleasona, dopuszcza się możliwość nie stosowania aktywnego leczenia farmakologicznego.</p> <p>Wyniki przedstawionych badań klinicznych wskazały wpływ terapii na wydłużenie przeżycia całkowitego w stosunku do komparatora. Należy mieć jednak na uwadze, że wskazaną alternatywą było placebo, co znacznie obniża użyteczność badania. Jeżeli stosuje się u pacjenta inne aktywne leczenie farmakologiczne, można spodziewać się innej różnicy efektów.</p> <p>W związku z brakiem alternatywnego swoistego leczenia, mając na uwadze szansę na uzyskanie potencjalnego wydłużenia przeżycia całkowitego, Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Zytiga (octan abirateronu), tabl., 250 mg, 120 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii (ICD-10 C61)” pod warunkiem obniżenia ceny zapewniającej opłacalność terapii i wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy budżet płatnika.</p>
<b>2013 r.</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r.</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne</b> usunięcie świadczenia "Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie".</p>

	<p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Omawiana technologia nie ma jeszcze udokumentowanej w pełni skuteczności klinicznej w tym wskazaniu. Terapia obciążona jest znaczną toksycznością której nie równoważą potencjalnie możliwe do uzyskania korzyści zdrowotne. Koszt terapii wielokrotnie przekracza przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 48/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r.</b></p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie</b> świadczenia opieki zdrowotnej „podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie”, z wykazu świadczeń gwarantowanych rozumianych, jako wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie wnioskowanego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Dla ocenianej technologii, dotychczasowe wyniki wykorzystanego w raporcie w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej randomizowanego badania klinicznego, w większości punktów końcowych posiadają udokumentowaną skuteczność, a występujące różnice są istotne statystycznie, (jedynie dla przeżycia całkowitego nie ma danych ostatecznych), jednak wnioskowanie odnośnie finansowania jej ze środków publicznych wydaje się przedwczesne - wspomniane badanie nie zostało dotychczas ukończone, a zastosowany w badaniu komparator to placebo.</p> <p>Ponadto ocenę skuteczności wnioskowanej technologii oparto w dużej części na drugorzędowych punktach końcowych (przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby, progresja PSA), które nie posiadają dla pacjenta wartości istotnej klinicznie, a wykazany pozytywny trend w stosunku do wydłużenia przeżycia całkowitego w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną, nie może stanowić wiarygodnej podstawy do podjęcia finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.</p> <p>Równocześnie profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w stosunku do oferowanych przez nią korzyści zdrowotnych nie jest zadowalający (wykazano znamienne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego, zdarzenia niepożądanego prowadzącego do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia, nadciśnienia we wszystkich stopniach toksyczności, i in.).</p> <p>Z uwagi na brak możliwości pozyskania niezbędnych danych Agencja nie przeprowadziła szacowania kosztów terapii we wnioskowanym wskazaniu, jednak odnalezione przez Agencję informacje dotyczące przetargów na zakup produktu leczniczego Zytiga, przeprowadzonych w latach 2012-2013 r., i uzyskanej ceny za opakowanie leku pozwalają wnioskować, że koszty przedmiotowej terapii mogą być niewspółmiernie wysokie do potencjalnych korzyści zdrowotnych uzyskanych z jej wprowadzenia.</p>

---

## **5. Opinie ekspertów**

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia przekazania opracowania na posiedzenie Rady Przejrzystości otrzymano odpowiedź od 1 eksperta, która decyzją Prezesa AOTMiT nie została wykorzystana w opracowaniu.

## 6. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania kryterium złośliwości nowotworu w skali Gleasona jako warunku kwalifikacji do leczenia octanem abirateronu w przebiegu przerzutowego nowotworu prostaty opornego na kastrację (mCRPC, ang. *Metastatic castration-resistant prostate cancer*), Agencja przeprowadziła wyszukiwanie na następujących stronach:

- Pubmed - [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov);
- GIN - [www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net);
- National Guideline Clearinghouse - [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov);
- TRIP Database - [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com);
- AHRQ - [www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm);
- Strony towarzystw naukowych odpowiednich dla danej specjalności:

Wyszukiwanie przeprowadzono 21.01.2019 r. Do przeglądu włączono tylko publikacje w języku angielskim i polskim. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych i w/w stron internetowych nie odnaleziono informacji dotyczących stosowania kryterium złośliwości poniżej 8 pkt. w skali Gleasona jako warunku kwalifikacji do leczenia octanem abirateronu.

### 6.2. Ocena kliniczna

Przedmiotem zlecenia MZ była ocena zmiany kryteriów kwalifikacji do leczenia produktami Zytiga (octan abirateronu) w ramach programu lekowego B.56.

**Proponowane zmiany dotyczą usunięcia jednego z zapisów programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” w pkt. 1.1. ppkt. 5. w brzmieniu „**stopień złośliwości wg sumy Gleasona <8 określony na podstawie badania histopatologicznego**”**

Powyższa modyfikacja programu lekowego dotyczy kryteriów kwalifikacji do leczenia produktami Zytiga w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (mCRPC), u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie.

Ocena zasadności finansowania octanu abirateronu w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” (przed proponowanymi zmianami) została przeprowadzona przez Agencję w 2015 roku w związku z postępowaniem administracyjnym MZ w sprawie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Zytiga, tabl. 250 mg, 120 tabl., EAN 5909990896363 (AWA nr AOTMiT-OT-4351-36/2015).

Z uwagi na zakres zlecenia MZ obejmującego ocenę populacji pacjentów włączanych do programu oraz zmiany obciążenia budżetu płatnika publicznego po wprowadzeniu wyżej opisanej modyfikacji, Agencja odstąpiła od przeprowadzenia przeglądu systematycznego i ograniczyła się do wniosków przedstawionych w publikacjach do badania rejestracyjnego.

Procedura rejestracyjna produktów Zytiga w leczeniu mCRPC u dorosłych mężczyzn, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii, została przeprowadzona w oparciu o badanie COU-AA-302 (publikacja główna Ryan 2015). Kryteria kwalifikacji do badania rejestracyjnego COU-AA-302 nie uwzględniały stopnia złośliwości względem skali Gleasona.

Autorzy badania COU-AA-302 wyciągnęli wnioski, że **korzyść terapeutyczna ze stosowania octanu abirateronu jest niezależna od wyniku w skali Gleasona ( $\geq 8$  lub  $<8$ ) uzyskanej w pierwotnej diagnozie.**

Ponadto Agencja zwraca uwagę, że zarówno ChPL Zytiga jak i rekomendacje kliniczne, nie wskazują na zasadność ograniczania stosowania octanu abirateronu do grupy pacjentów ze stopniem złośliwości poniżej 8 punktów.

Tabela 4. Charakterystyka badania COU-AA-302

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

W publikacji pierwotnej (Ryan 2015) nie przedstawiono wyników skuteczności octanu abirateronu z uwzględnieniem stopnia złośliwości jako czynnika różnicującego wyniki terapii. **Analiza post hoc oceniająca wynik Gleasona w początkowej diagnozie jako czynnik predykcyjny skuteczności terapii octanem abirateronu** u pacjentów z mCRPC, została przedstawiona w abstrakcie konferencyjnym Fizazi 2014 oraz pełnotekstowej publikacji Fizazi 2016.

W publikacji Fizazi 2016, wyniki wstępnej diagnozy w skali Gleasona u pacjentów z mCRPC (w podziale na pacjentów z wynikiem  $< 8$  i  $\geq 8$ ) uzyskano u 1048 z 1195 pacjentów w badaniu COU-AA-301 (pacjenci po wcześniejszym zastosowaniu docetakselu) i u 996 z 1088 pacjentów w badaniu COU-AA-302 (pacjenci nieleczeni wcześniej chemioterapią). Punkty końcowe dotyczące skuteczności octanu abirateronu obejmowały przeżycie bez progresji radiologicznej (rPFS) i przeżycie całkowite (OS).

Wyniki badania wykazały, że **leczenie octanem abirateronu poprawiło rPFS oraz OS u pacjentów z mCRPC niezależnie od wyniku w skali Gleasona.**

U podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej chemioterapią ze wskaźnikiem Gleasona  $< 8$ , mediana rPFS wyniosła 16,5 miesiąca w grupie octanu abirateronu vs 8,2 miesiąca w grupie placebo (HR = 0,50, 95% CI: 0,40-0,62, p  $< 0,0001$ ). Mediana OS wyniosła 35,3 miesiąca dla grupy octanu abirateronu, natomiast dla grupy placebo wyniosła 30,3 miesiące (HR = 0,78, 95% CI: 0,62-0,97, p = 0,0247).

U pacjentów ze wskaźnikiem Gleasona  $\geq 8$ , mediana rPFS wyniosła 13,8 miesiąca w grupie octanu abirateronu vs 8,2 miesiąca w grupie placebo (HR = 0,61, 95% CI: 0,49-0,76), p  $< 0,0001$ . Mediana OS wyniosła 31,9 miesiące dla grupy octanu abirateronu vs 30,0 miesiące dla grupy placebo (HR = 0,82, 95% CI: 0,67-1,01, p = 0,0603).

Na podstawie powyższych wyników, autorzy publikacji wyciągnęli wnioski, że **korzyść terapeutyczna ze stosowania octanu abirateronu jest niezależna od wyniku w skali Gleasona ( $\geq 8$  lub  $< 8$ ) uzyskanej w pierwotnej diagnozie.** Początkowa wartość diagnostyczna Gleasona u pacjentów z mCRPC nie powinna być brana pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o leczeniu za pomocą octanu abirateronu, ponieważ przerzuty nowotworowe mogą już nie odzwierciedlać histologii w momencie diagnozy.



## 7. Finansowanie ze środków publicznych

### 7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 grudnia 2018 r. w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” finansowane są trzy substancje:

- octan abirateronu w dwóch różnych opakowaniach;
- enzalutamid oraz
- dichlorek radu Ra-223.

Octan abirateronu jest finansowany ze środków publicznych od 01.11.2017 dla dawki 250 mg, natomiast od 01.01.2018 dla dawki 500 mg.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 5. Produkty lecznicze finansowane w programie lekowym B.56**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	WDS [PLN]	PO [PLN]
Octan abirateronu	Zytiga, tabletki, 250 mg	120 tabl.	5909990896363	1121.0, Octan abirateronu	13392,00	14061,60	14061,60	0	bezpłatny
	Zytiga, tabletki powlekane, 500 mg	60 tabl.	5909991307080	1121.0, Octan abirateronu	13392,00	14061,60	14061,60	0	bezpłatny
Enzalutamid	Xtandi, kapsułka miękka, 40 mg	112 kaps.	5909991080938	1168.0, Enzalutamid	13296,96	13961,81	13961,81	0	bezpłatny
Dichlorek radu Ra-223	Xofigo, roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/mL	1 fiol. 6 ml	5908229300176	1170.0, Dichlorek radu Ra-223	20335,32	21352,09	21352,09	0	bezpłatny

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PO – poziom odpłatności

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r.



## 7.2. Wydatki płatnika publicznego

Przedmiotem zlecenia MZ była ocena zmiany kryteriów kwalifikacji do leczenia produktami Zytiga (octan abirateronu) w ramach programu lekowego B.56. Proponowana zmiana obejmuje **usunięcie** zapisu w pkt. 1.1. ppkt. 5. w brzmieniu „*stopień złośliwości wg sumy Gleasona <8 określony na podstawie badania histopatologicznego*”.

Zakres zlecenia MZ obejmuje ocenę populacji pacjentów włączanych do programu oraz zmiany obciążenia budżetu płatnika publicznego po wprowadzeniu proponowanej modyfikacji.

Na potrzeby realizacji wyżej wymienionych oszacowań wykorzystano:

- otrzymane dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych octanem abirateronu w ramach programu lekowego „*Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)*” przed zastosowaniem chemioterapii w latach 2017 i 2018;
- otrzymane dane NFZ dotyczące kwoty refundacji octanu abirateronu w ramach programu lekowego „*Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)*” przed zastosowaniem chemioterapii w latach 2017 i 2018;
- proporcje pacjentów z wynikiem w skali Gleasona <8 lub ≥8 włączonych do badania rejestracyjnego COU-AA-302, przedstawionych w analizie post hoc Fizazi 2016.

### ➤ Oszacowanie liczby pacjentów B.56 włączanych do programu lekowego po usunięciu proponowanego zapisu

W celu oszacowania populacji pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego po wprowadzeniu zmiany w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego, wykorzystano otrzymane dane NFZ, zgodnie z którymi, octan abirateronu w ramach programu lekowego „*Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)*” w okresie styczeń–październik 2018 r. otrzymało 189 pacjentów.

**Tabela 6. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) leczonych octanem abirateronu w ramach programu lekowego B.56 „*Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)*” przed zastosowaniem chemioterapii w latach 2017 i 2018**

Rok realizacji	Liczba pacjentów
2017*	25
2018**	189

\* Dane za rok 2017 obejmują miesiące listopad-grudzień

\*\* Dane za rok 2018 obejmują miesiące styczeń–październik

[Źródło: NFZ, pismo znak DGL.4450.15.2019]

Ze względu na niepełne dane dotyczące liczby pacjentów leczonych octanem abirateronu w ramach programu lekowego B.56 w 2018 r., dokonano oszacowania miesięcznej liczby pacjentów leczonych w ramach programu (19 pacjentów miesięcznie) i ekstrapolacji tych danych na miesiące listopad i grudzień 2018 r. Na tej podstawie przyjęto, że **w pełnym 2018 r. do leczenia octanem abirateronu w ramach programu lekowego B.56 zakwalifikowano 227 pacjentów.**

Należy podkreślić, że wyżej oszacowana populacja to pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie finansowanego programu lekowego „*Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)*” przed zastosowaniem chemioterapii, a więc pacjenci spełniający kryterium: „*stopień złośliwości wg sumy Gleasona <8 określony na podstawie badania histopatologicznego*”. **Usunięcie wskazanego kryterium wpłynie na rozszerzenie populacji pacjentów włączanych do programu, gdyż do leczenia octanem abirateronu kwalifikować będą się także pacjenci z wynikiem ≥8 w skali Gleasona.**

W celu oszacowania wpływu usunięcia tego kryterium kwalifikacyjnego na liczbę pacjentów w programie wykorzystano proporcje pacjentów z wynikiem w skali Gleasona <8 i ≥8 włączonych do badania rejestracyjnego COU-AA-302, przedstawionych w publikacji Fizazi 2016 (analiza post hoc).

Wyniki sumy Gleasona w momencie rozpoznania były dostępne dla 92% (996/1088) pacjentów z mCRPC, nieleczonych chemioterapią w badaniu COU-AA-302. Agencja zwraca uwagę, że kryteria kwalifikacji do badania rejestracyjnego COU-AA-302 nie uwzględniały stopnia złośliwości względem skali Gleasona, można więc przyjąć, że rozkład pacjentów włączonych do badania w skali Gleasona <8 i ≥8, odpowiada rzeczywistemu rozkładowi w populacji.

**Tabela 7. Proporcje pacjentów z wynikiem w skali Gleasona <8 lub ≥8 włączonych do badania rejestracyjnego COU-AA-302**

Pacjenci z mCRPC, nieleczeni chemioterapią w badaniu COU-AA-302 (N= 1088 ogółem)	
GS <8	GS ≥8
N=479 (48%)	N=517 (52%)

[Źródło: Fizazi 2016]

Biorąc pod uwagę dane dotyczące odsetka pacjentów z mCRPC z wynikiem w skali Gleasona ≥8 włączonych do badania rejestracyjnego COU-AA-302, można przyjąć, że **liczba pacjentów po usunięciu proponowanego kryterium kwalifikacji do programu wzrośnie 2-krotnie w skali roku.**

W związku z powyższym, oszacowana przez Agencję roczna liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” po usunięciu proponowanego zapisu „*stopień złośliwości wg sumy Gleasona <8 określony na podstawie badania histopatologicznego*”, **wzrośnie dwukrotnie i wyniesie 454 pacjentów rocznie.**

➤ **Oszacowanie zmiany obciążenia budżetu płatnika publicznego po usunięciu proponowanego zapisu w programie lekowym B.56**

W celu oszacowania zmiany obciążenia budżetu płatnika publicznego po wprowadzeniu proponowanej modyfikacji wykorzystano otrzymane dane NFZ dotyczące kwoty refundacji octanu abirateronu w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” przed zastosowaniem chemioterapii w latach 2017 i 2018.

**Tabela 8. Dane NFZ dotyczące kwoty refundacji octanu abirateronu w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” przed zastosowaniem chemioterapii w latach 2017 i 2018**

Rok realizacji	Liczba pacjentów	Produkt rozliczeniowy	Zawartość opakowania	Liczba opakowań	Kwota refundacji
2017*	25	Octan abirateronu (produkty Zytiga)	Tabletki, 250 mg, 120 tabl.	36,40	249 412,80 PLN
2018**	151		Tabletki, 250 mg, 120 tabl.	676,82	4 637 547,80 PLN
2018**	93		Tabletki, 500 mg, 60 tabl.	201,47	1 380 461,02 PLN

\* Dane za rok 2017 obejmują miesiące listopad-grudzień

\*\* Dane za rok 2018 obejmują miesiące styczeń-październik

[Źródło: NFZ, pismo znak DGL.4450.15.2019]

Ze względu na niepełne dane dotyczące kwoty refundacji octanu abirateronu w ramach programu lekowego B.56 w 2018 r., analogicznie jak w przypadku danych populacyjnych, dokonano ekstrapolacji danych kosztowych na miesiące listopad i grudzień 2018. Na tej podstawie przyjęto, że **w pełnym 2018 r., kwota refundacji octanu abirateronu w ramach programu lekowego B.56 wyniosła 7 221 610 PLN** (przy uwzględnieniu obu wielkości opakowań).

W alternatywnym scenariuszu, zakładającym oszacowany dwukrotny wzrost liczby pacjentów w skali roku po usunięciu proponowanego kryterium kwalifikacji do programu w skali roku, **wydatki płatnika publicznego związane z refundacją octanu abirateronu wzrosłyby do 14 443 221 PLN** (dwukrotny wzrost w porównaniu do aktualnego stanu finansowania).

Ograniczeniem oszacowanego obciążenia budżetu płatnika publicznego po wprowadzeniu proponowanej modyfikacji jest uwzględnienie tylko kwoty refundacji octanu abirateronu. Ze względu na brak danych NFZ, w oszacowaniu nie uwzględniono kosztu stosowania prednizonu lub prednizolonu (które zgodnie z ChPL Zytiga należy stosować w skojarzeniu z octanem abirateronu), a także kosztu kwalifikacji i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego.

## 8. Podsumowanie

### 8.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), pismem z dnia 09.01.2019 r., znak PLR.4604.846.2018.MN (data wpływu do AOTMiT 10.01.2019 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zlecenie dotyczące przygotowania opinii na temat oceny wielkości populacji pacjentów leczonych produktami leczniczymi Zytiga (octan abirateronu) w ramach programu lekowego „*Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)*”, po wprowadzeniu zmian dotyczących jednego z kryteriów kwalifikacji do leczenia tym lekiem.

Proponowana zmiana obejmuje **usunięcie** zapisu w pkt. 1.1. ppkt. 5. w brzmieniu „*stopień złośliwości wg sumy Gleasona <8 określony na podstawie badania histopatologicznego*”.

Zakres zlecenia MZ obejmuje ocenę wielkości populacji pacjentów włączanych do programu oraz zmiany obciążenia budżetu płatnika publicznego po wprowadzeniu wyżej opisanej modyfikacji.

#### Ocena wpływu proponowanej zmiany

Procedura rejestracyjna produktów Zytiga w leczeniu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) u dorosłych mężczyzn, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii, została przeprowadzona w oparciu o badanie COU-AA-302.

W publikacji pierwotnej badania nie przedstawiono wyników skuteczności octanu abirateronu z uwzględnieniem stopnia złośliwości jako czynnika różnicującego wyniki terapii. **Analiza post hoc oceniająca wynik Gleasona w początkowej diagnozie jako czynnik predykcyjny skuteczności terapii octanem abirateronu** u pacjentów z mCRPC, została przedstawiona w abstrakcie konferencyjnym Fizazi 2014 oraz pełnotekstowej publikacji Fizazi 2016.

Autorzy badania wyciągnęli wnioski, że **korzyść terapeutyczna ze stosowania octanu abirateronu jest niezależna od wyniku w skali Gleasona ( $\geq 8$  lub  $<8$ ) uzyskanej w pierwotnej diagnozie**. Początkowa wartość diagnostyczna Gleasona u pacjentów z mCRPC nie powinna być brana pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o leczeniu za pomocą octanu abirateronu, ponieważ przerzuty nowotworowe mogą już nie odzwierciedlać histologii w momencie diagnozy.

Ponadto Agencja zwraca uwagę, że zarówno ChPL Zytiga jak i rekomendacje kliniczne, nie wskazują na zasadność ograniczania stosowania octanu abirateronu do grupy pacjentów ze stopniem złośliwości poniżej 8 punktów.

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia przekazania opracowania na posiedzenie Rady Przejrzystości otrzymano odpowiedź od 1 eksperta, która nie została wykorzystana w opracowaniu ze względów na konflikt interesów.

#### Wpływ na populację

W celu oszacowania liczby pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego po wprowadzeniu zmiany w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego B.56 wykorzystano otrzymane dane NFZ dotyczące stosowania octanu abirateronu w ramach programu lekowego „*Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)*” oraz proporcje pacjentów z wynikiem w skali Gleasona  $<8$  i  $\geq 8$  włączonych do badania rejestracyjnego COU-AA-302.

Agencja zwraca uwagę, że kryteria kwalifikacji do badania rejestracyjnego COU-AA-302 nie uwzględniały stopnia złośliwości względem skali Gleasona, można więc przyjąć, że rozkład pacjentów włączonych do badania w skali Gleasona  $<8$  (48%) i  $\geq 8$  (52%), odpowiada rzeczywistemu rozkładowi w populacji.

W związku z powyższym, oszacowana przez Agencję roczna liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „*Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)*” po usunięciu proponowanego zapisu „*stopień złośliwości wg sumy Gleasona <8 określony na podstawie badania histopatologicznego*”, **wzrośnie dwukrotnie i wyniesie 454 pacjentów rocznie**.

**Wpływ na wydatki płatnika publicznego**

W celu oszacowania zmiany obciążenia budżetu płatnika publicznego po wprowadzeniu proponowanej modyfikacji wykorzystano otrzymane dane NFZ dotyczące kwoty refundacji octanu abirateronu w ramach programu lekowego „*Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)*” przed zastosowaniem chemioterapii w latach 2017 i 2018.

W alternatywnym scenariuszu, zakładającym oszacowany dwukrotny wzrost liczby pacjentów w skali roku po usunięciu proponowanego kryterium kwalifikacji do programu w skali roku, **wydatki płatnika publicznego związane z refundacją octanu abirateronu wzrosłyby do 14 443 221 PLN** (dwukrotny wzrost w porównaniu do aktualnego stanu finansowania).

## 9. Piśmiennictwo

Problem zdrowotny	
<b>Bianchini 2011</b>	Bianchini D, de Bono JS. Continued targeting of androgen receptor signalling: a rational and efficacious therapeutic strategy in metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur. J. Cancer. 2011;47 Suppl 3:S189–194.
<b>Dadej 2002</b>	Dadej R, Cieśliński P, Kwias Z. Rak stercza. Współczesna Onkologia 2002;6(2):108-116.
<b>EAU 2013</b>	N. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, Corn-ford P, Joniau S, Mason MD, Matveev V, van der Kwast TH, van der Poel H, Rouvière O, Wiegel T. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology
<b>Krzemieński 2013</b>	Krzemieński K, Rak gruczołu krokowego. W: Gajewski P (red.). Interna Szczeklika Pod-ręcznik chorób wewnętrznych 2014. Medycyna Praktyczna. Kraków, 2014; 2216-2218.
<b>Milecki 2008</b>	Milecki P. Kinetyka zmian stężenia swoistego antygenu dla prostaty (PSADT i PSAV) jako czynnik prognostyczny w raku stercza. Współczesna Onkologia 2008;12(8):354-362.
<b>Nyk 2012</b>	Nyk Ł, Dzik T, Wysocki M, Modzelewska E, Dobruch J, Chłosta PL, Borówka A. Badanie stopnia rozbieżności między pierwszą i powtórzną oceną złośliwości raka stercza wyrażoną w skali Gleasona dokonaną przez dwóch niezależnych patomorfologów. Postępy Nauk Medycznych 4/2012, s. 296-305
<b>PUO 2013 / PTOK 2013</b>	Krzakowski M. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Gdańsk 2013
<b>Siedlecki 2007</b>	Siedlecki P. Wprowadzenie do aktualnych zagadnień postępowania w raku gruczołu krokowego. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2007;3(2):52-55.
<b>Terlikiewicz 2006</b>	Terlikiewicz J, Makarewicz R, Lebioda A, Wronczewska A, Kabacińska R, Zuchora A. Ocena objętości gruczołu krokowego przy użyciu TRUS i NMR u chorych na raka stercza. Współczesna Onkologia 2006;10(9):459-463.
Badanie rejestracyjne COU-AA-302	
<b>Ryan 2013</b>	Ryan CJ., et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med. 2013 Jan 10;368(2):138-48.
<b>Ryan 2015</b>	Ryan CJ., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):152-60.
<b>Fizazi 2016</b>	Fizazi K, Flaig TW, Stöckle M, Scher HI, de Bono JS, Rathkopf DE, Ryan CJ, Kheoh T, Li J, Todd MB, Griffin TW, Molina A, Ohlmann CH. Does Gleason score at initial diagnosis predict efficacy of abiraterone acetate therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer? An analysis of abiraterone acetate phase III trials. Ann Oncol. 2016 Apr;27(4):699-705.
<b>Fizazi 2014</b>	Fizazi K, Flaig TW, Ohlmann CH, et al. Does Gleason score predict efficacy of abiraterone acetate therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer? An analysis of abiraterone acetate phase 3 trials. Proc Am Soc Clin Oncol 2014; 32 (suppl 4): abstract 20.
Inne	
<b>Obw. MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-grudnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2019-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-grudnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2019-r</a>
<b>ChPL Zytiga</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga (dostęp 23.01.2019 r.) <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_pl.pdf</a> <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_pl.pdf</a>
<b>Dane NFZ</b>	Dane NFZ otrzymane przez AOTMiT pismem znak: DGL.4450.15.2019 z dnia 21.01.2019 r.
<b>Program lekowy B.56</b>	„Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”