

Opinia nr 50/2019

z dnia 27 czerwca 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa.

Odnalezione wytyczne kliniczne w przypadku niepowodzenia drugiej linii leczenia (w tym przypadku terapii abirateronem) dopuszczają zastosowanie enzalutamidu we wnioskowanym wskazaniu. Niemniej jednak poza enzalutamidem wytyczne wskazują inne terapie, w tym kabazytaksel, który mając na uwadze aktualną praktykę kliniczną oraz sytuację refundacyjną stanowi terapię alternatywną dla enzalutamidu.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono 3 opracowania wtórne, w których badano wpływ zastosowania różnych schematów terapeutycznych na skuteczność leczenia pacjentów z ocenianym wskazaniem. Badania nie dostarczają jednak wyników porównawczych pomiędzy schematami zawierającymi w trzeciej linii leczenia enzalutamid lub kabazytaksel oraz charakteryzują się jednak ograniczoną wiarygodnością, m.in. ze względu na retrospektywny charakter badań pierwotnych włączonych do analizy oraz mało liczebne grupy pacjentów

Dostępne wyniki wskazują, że wśród pacjentów stosujący schemat docetaksel (DOC) → abirateron (ABI) → enzalutamid (ENZ) mediana przeżycia wolnego od progresji mieściła się w zakresie 2,8 – 4,35 mies., zaś mediana przeżycia całkowitego mieściła się w zakresie 7,1 - 8,5 mies.

Wyniki dla schematu DOC → ABI → kabazytaksel (CAB) wskazują, że mediana przeżycia wolnego od progresji mieściła się w zakresie 4,4 - 9,5 mies., zaś mediana przeżycia całkowitego mieściła się w zakresie 8,2 miesiąca do 17,0 miesięcy.

Zgodnie ze zleceniem MZ wniosek o refundację enzalutamidu w ramach RDTL dotyczy przypadków, kiedy pacjenci przeszli leczenie dostępnymi metodami, w tym docetakselem oraz abirateronem oraz rozpoczęli już terapię enzalutamidem i nie wystąpiła u nich odporność krzyżowa. Należy zatem zaznaczyć, że w omawianym przypadku ewentualne zastosowanie kabazytakselu stanowiło by kolejną już (IV) linię leczenia. Włączone do analizy klinicznej badania nie dostarczają danych dotyczących skuteczności kabazytakselu po schemacie DOC → ABI → ENZ.

Mając na uwadze, że wniosek określa populację docelową jako pacjentów, którzy rozpoczęli już leczenie enzalutamidem i u których nie doszło do oporności krzyżowej, zaś obserwowane wyniki są zadowalające, stosowanie dalszej terapii enzalutamidem, w świetle odnalezionych dowodów i wytycznych, może przynieść korzyści zdrowotne. W omawianym przypadku uzasadnione jest finansowanie wnioskowanej technologii medycznej.

W przypadku pacjentów, u których dopiero rozważana jest terapia po niepowodzeniu drugiej linii leczenia, podanie enzalutamidu w ramach RDTL jest możliwe, jednak powinno ono być poprzedzone analizą możliwych korzyści klinicznych z zastosowania pozostałych dostępnych metod leczenia wraz z uwzględnieniem możliwości wystąpienia oporności krzyżowej (po zastosowaniu enzalutamidu) i jej wpływu na wyniki dalszego leczenia.

Podkreślenia wymaga jednak wniosek z kanadyjskich wytycznych (CARE 2017) wskazujący, że praktycznie u wszystkich pacjentów z początkową odpowiedzią na enzalutamid lub octan abirateronu ostatecznie rozwija się wtórna oporność, zmniejszając skuteczność kolejnych leków ukierunkowanych na receptor antyandrogenowy. Tym samym w trakcie leczenia należy monitorować pacjenta pod kątem pojawienia się oporności krzyżowej.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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

Przeżycie chorych jest zależne od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest jednoznaczna z chorobą uogólnioną – 10-letnie przeżycie swoiste dla raka stercza w zależności od zaawansowania nowotworu według RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) waha się od 34% do 75%.

Alternatywne technologie medyczne

W odnalezionych wytycznych enzalutamid jest wymieniany wśród możliwych opcji terapeutycznych II linii leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację – po wcześniejszej terapii docetakselem. Pozostałe opcje terapeutyczne to octan abirateronu, dichlorek radu Ra 223 i kabazytaksel, z czego dwie pierwsze są refundowane.

W zakresie postępowania po niepowodzeniu leczenia drugiej linii w wytycznych europejskich wskazuje się, że wybór dalszego leczenia pozostaje kwestią otwartą. Wytyczne amerykańskie zalecają natomiast (o ile nie były stosowane wcześniej): ENZ, CAB, ABI+PRE, ABI+metyloprednizolon, MIT+PRE (u pacjentów nietolerujących innych terapii), pembrolizumab (u pacjentów z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia - MSI-H lub niedopasowaniem funkcji genów naprawczych - dMMR), a także udział w badaniach klinicznych, ponowne zastosowanie DOC, leczenie inną wtórną terapią hormonalną oraz najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, jako technologię alternatywną przyjęto kabazytaksel (CAB) – technologię zarejestrowaną w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, natomiast nierefundowaną w tym wskazaniu (ani w żadnym innym).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Enzalutamid (ENZ) jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy (pomimo małego lub nawet niewykrywalnego stężenia androgenów w osoczu, przekazywanie sygnałów przez receptory androgenowe powoduje dalszy postęp choroby). Blokując kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy, enzalutamid kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami.

Leczenie enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. W badaniach nieklinicznych enzalutamid nie wykazywał aktywności agonisty receptorów androgenowych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Xtandi jest wskazany w:

- leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana
- leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby

Oceniane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego, gdyż obejmuje pacjentów, którzy stosowali zarówno docetaksel jak i abirateron i u których nie wystąpiła oporność krzyżowa.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy klinicznej włączono 3 opracowania wtórne:

- Lebda1 2015 - przegląd systematyczny obejmujący 17 badań (16 retrospektywnych, 1 prospektywne) mający na celu zbadanie wpływu zastosowania różnych schematów

terapeutycznych na skuteczność leczenia pacjentów z mCRPC (przerzutowy rak gruczoł krokowego oporny na kastrację, ang. metastatic castration-resistant prostate cancer). Liczba pacjentów w ramach przeglądu wynosiła 832 osoby (poszczególne analizowane grupy pacjentów: ABI → DOC: 224; DOC → ABI → CAB: 210; DOC → ENZ → ABI: 68, DOC → ABI → ENZ: 330).

- Maines 2015 - przegląd systematyczny obejmujący 13 retrospektywnych badań, mający na celu zbadanie wpływu zastosowania różnych schematów terapeutycznych na skuteczność leczenia pacjentów z CRPC (rak gruczołu krokowego oporny na kastrację, ang. castration-resistant prostate cancer). Liczba pacjentów w ramach przeglądu wynosiła 944 osób (poszczególne analizowane grupy pacjentów: ABI → ENZ: 317; ENZ → ABI: 80; CAB → ABI: 208; CAB → ENZ: 21; ABI → CAB: 302; ENZ → CAB: 16).
- Petrelli 2014 - metaanaliza obejmująca 10 badań retrospektywnych, w których u pacjentów z mCRPC stosowano leczenie w sekwencji DOC → ABI → ENZ. Liczba pacjentów wynosiła 602 (z czego włączonych zostało 536).

Skuteczność

Lebdai 2015

W przypadku zastosowania sekwencji DOC → ABI → ENZ wyniki badań włączonych do przeglądu wskazują, że mediana przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) wynosiła od 2,8 miesiąca do 4 miesięcy, zaś mediana przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) wyniosła od 7,1 miesiąca do 8,5 miesiąca. Spadek poziomu PSA $\geq 50\%$ zaobserwowano dla odsetka pacjentów wahającego się od 10% do 39%.

Dla sekwencji DOC → ABI → CAB wyniki badań włączonych do przeglądu wskazują, że mediana PFS wynosiła od 4,4 miesiąca do 4,87 miesiąca, natomiast mediana OS od 8,2 miesiąca do 15,8 miesiąca. Spadek poziomu PSA $\geq 50\%$ zaobserwowano dla odsetka pacjentów wahającego się od 32% do 49%.

Maines 2015

W przypadku zastosowania sekwencji DOC → ABI → ENZ wyniki badań włączonych do przeglądu wskazują, że mediana PFS wynosiła od 2,8 miesiąca do 4,35 miesiąca (dokładniej 17,4 tyg. w badaniu Badrising 2014), natomiast najniższa mediana OS wyniosła 7,5 miesiąca, a zgodnie z badaniem Stevenson 2014 mediana OS nie została osiągnięta.

Dla sekwencji DOC → ABI → CAB wyniki badań włączonych do przeglądu wskazują, że mediana PFS wynosiła od 4,4 miesiąca do 9,5 miesiąca, natomiast mediana OS od 8,2 miesiąca do 17,0 miesięcy.

Petrelli 2015

W ramach metaanalizy Petrelli 2015 oceniano wyłącznie sekwencję terapeutyczną DOC → ABI → ENZ. Wyniki badań włączonych do metaanalizy wskazują, że mediana PFS wynosiła od 1,4 miesiąca do 4,9 miesiąca, natomiast mediana OS wyniosła od 7,9 miesiąca do 10,6 miesiąca. Spadek poziomu PSA $\geq 50\%$ zaobserwowano dla odsetka pacjentów wahającego się od 2,85% do 40%.

Metaanalizę przeprowadzono jedynie względem punktu końcowego dotyczącego odpowiedzi na leczenie (ang. *response rate*, RR) zdefiniowanej jako spadek poziomu PSA $> 50\%$. Wynik metaanalizy wskazuje, iż w badanej populacji (n=105) u 22,9% pacjentów osiągnięto powyższy punkt końcowy (95% CI: 19,3% - 27,1%). Należy mieć jednak na uwadze, że oszacowana wartość p dla heterogeniczności badań (z wykorzystaniem testu Cochran Q) wyniosła 0,36, co świadczy o bardzo dużej heterogeniczności analizowanych badań, a to z kolei przekłada się na małą wiarygodność przedstawionego wyniku.

Bezpieczeństwo

W przeglądzie systematycznym Leb Dai 2015 nie odniesiono się do bezpieczeństwa enzalutamidu.

W przeglądzie systematycznym Maines 2015 wskazano, że octan abirateronu, enzalutamid i kabazytaksel mają odmienne profile toksyczności i sposób podania, co powinno być wzięte pod uwagę przy wyborze najwłaściwszej terapii w przypadku pacjentów starszych lub ze złym stanem sprawności, natomiast ma mniejsze znaczenie u pacjentów w dobrym stanie bez znaczących chorób współistniejących.

Według metaanalizy Petrelli 2014 we włączonych do przeglądu badaniach nie przedstawiono wszystkich zaistniałych zdarzeń niepożądanych ze względu na charakter tych publikacji (głównie abstrakty konferencyjne). Jednak mimo pobieżnego przedstawienia informacji dotyczących bezpieczeństwa, zdaniem autorów metaanalizy można stwierdzić że są one zgodne z wynikami badań rejestracyjnych dla enzalutamidu. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym było zmęczenie – w części przypadków 3. i 4. stopnia.

Według ChPL Xtandi do działań niepożądanych występujących bardzo często (tj. $\geq 1/10$) należą: astenia/zmęczenie, ból głowy, uderzenia gorąca, nadciśnienie, natomiast do częstych działań niepożądanych (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: lęk, zaburzenia pamięci, utrata pamięci, zaburzenia uwagi, zespół niespokojnych nóg, ginekomastia, suchość skóry, świąd, złamania (obejmują wszystkie złamania, oprócz złamań patologicznych) oraz upadki.

Odnaleziono komunikaty dot. bezpieczeństwa:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Produktów Biobójczych: W dokumencie odnoszącym się do decyzji organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii - Procedury wyjaśniające/ arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, dla których zostały wydane decyzje KE w okresie od stycznia do marca 2018 r., zawarto następującą informację: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee uznał, że pracowników ochrony zdrowia i pacjentów należy ostrzec o niepotwierdzeniu bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dichlorku radu ^{223}Ra w połączeniu z antagonistami receptorów androgenowych drugiej generacji, uwzględniając enzalutamid.
- Europejska Agencja Leków: W planie zarządzania ryzykiem (RPM, ang. *risk management plan*), opublikowanym 25.01.2019 r., jako istotne ryzyko, tj. wymagające podjęcia specjalnych działań w celu dalszego badania lub zminimalizowania ryzyka, wskazano: napad padaczkowy, upadek, złamanie niepatologiczne, choroba niedokrwienna serca.

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Xtandi (enzalutamid), do najczęstszych należą: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu nerwowego.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Oceniane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego, gdyż obejmuje pacjentów, którzy stosowali zarówno docetaksel jak i abirateron i u których nie wystąpiła oporność krzyżowa. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również wnioskowanego wskazania.

Ograniczenia analizy

- Do zlecenia MZ dołączono w ramach wniosku dołączono informacje, które zawężają populację pacjentów do osób „u których nie wystąpiła oporność krzyżowa”. Odnalezione dane literaturowe sugerują, że występowanie oporności krzyżowej w praktyce klinicznej stwierdzane jest niejako pośrednio – przy zaobserwowaniu braku odpowiedzi na leczenie enzalutamidem u pacjentów wcześniej leczonych octanem abirateronu lub przy szybkiej utracie tej odpowiedzi. W toku prac nie odnaleziono informacji o stosowaniu w polskiej praktyce klinicznej testów laboratoryjnych pozwalających na wykluczenie istnienia oporności

krzyżowej na enzalutamid po wcześniejszym leczeniu abirateronem. Wydaje się zatem, że sposobem na określenia występowania oporności krzyżowej jest podanie alternatywnego leku i obserwacja wyników leczenia (w tym przypadku po abirateronie, enzalutamidu), co w ramach aktualnej sytuacji refundacyjnej jest niemożliwe.

Formalnie określone wnioskowane wskazanie w zleceniu sugeruje, że dotyczy ono III linii leczenia, po zastosowaniu docetakselu i octanu abirateronu. Zgodnie z wytycznymi w ramach III linii leczenia u pacjentów można zastosować enzalutamid (przy braku oporności krzyżowej) lub kabazytaksel. Wyniki przeprowadzonej analizy skuteczności odnoszą się właśnie do takiego schematu leczenia i sugerują, że zakres mediany PFS i OS u pacjentów stosujących kabazytaksel w III linii leczenia był wyższy niż w przypadku enzalutamidu.

Dołączony do zlecenia wniosek, wskazuje, że populacja docelowa dotyczy osób, które rozpoczęły już stosowanie enzalutamidu (w ramach III linii leczenia). W związku z czym należy przyjąć, że wnioskowana terapia stanowić ma kontynuację już rozpoczętego leczenia. Natomiast ewentualna terapia kabazytakselom stanowiłaby wtedy IV linię leczenia po zastosowaniu docetakselu, abirateronu i enzalutamidu (co jest również dopuszczalne mając na uwadze wytyczne kliniczne). Włączone do analizy klinicznej badania nie odnosiły się jednak do takiego schematu leczenia (ze względu na formalnie określone wskazanie), w związku z czym brak jest informacji co do skuteczności kabazytakselu w ramach IV linii leczenia.

Ponadto należy zwrócić uwagę, że informacje zawarte we wniosku RDTL załączonym do zlecenia MZ nie pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie w jakiej kolejności stosowane są wcześniejsze terapie (octan abirateronu i docetaksel). Zgodnie z programem lekowym B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” leki te mogą być stosowane zarówno w sekwencji DOC→ABI jak i ABI→DOC, przy czym głównie stosowana jest sekwencja DOC→ABI. W odnalezionych przeglądach systematycznych enzalutamid stosowany był po wcześniejszym leczeniu DOC→ABI, co stanowi ograniczenie niniejszej analizy.

- Należy podkreślić, że włączone do analiz skuteczności opracowania charakteryzowały się pewnymi ograniczeniami:
 - W przeglądzie systematycznym Lebda1 2015 uzyskane wyniki mogą wskazywać na wyższość kabazytakselu nad enzalutamidem stosowanych w 3. linii po docetakselu i abirateronie (dłuższe OS i PFS oraz zmniejszenie poziomu PSA $\geq 50\%$ u wyższego odsetka pacjentów w grupie stosującej CAB). Jednak biorąc pod uwagę niską jakość dowodów (badania retrospektywne), brak oceny heterogeniczności badań oraz brak możliwości przeprowadzenia analizy zbiorczej, takie wnioskowanie wiąże się ze znacznym uproszczeniem oraz cechuje się niską wiarygodnością.
 - Wyniki z przeglądu systematycznego Maines 2015 również sugerują korzystniejszy efekt terapeutyczny dla schematu z wykorzystaniem kabazytakselu, jednak, tak jak w przypadku przeglądu Lebda1 2015, należy je interpretować z dużą ostrożnością ze względu na szereg ograniczeń. Przegląd ten opiera się na retrospektywnych, niekontrolowanych badaniach, w których kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów nie są porównywalne. Również w części badań opisywano wyniki wyłącznie dla wyselekcjonowanej, mało liczebnej populacji, co potencjalnie może zaburzać ich wiarygodność. Dodatkowo, analiza została przeprowadzona z użyciem skumulowanych wyników z opublikowanych badań, nie zaś na podstawie wyników dla indywidualnych pacjentów, co, patrząc od strony metodologicznej, może prowadzić do zafałszowania wyników końcowych. Czynniki takie jak stan wyjściowy pacjentów, rodzaj przerzutów czy chociażby czas trwania follow-up, różnią się między sobą w poszczególnych badaniach, a mają one znaczący wpływ na wyniki dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów. W związku z powyższymi ograniczeniami nie jest

możliwe jednoznaczne określenie wyższości sekwencji DOC → ABI → CAB nad sekwencją DOC → ABI → ENZ.

- Wyniki metaanalizy Petrelli 2015 są zbieżne z wynikami przedstawionymi w przeglądach systematycznych Lebda i 2015 oraz Maines 2015 – zastosowanie sekwencji DOC → ABI → ENZ wiąże się z wydłużeniem czasu przeżycia, czasu do progresji choroby oraz u części pacjentów ze zmniejszeniem poziomu PSA $\geq 50\%$. Tak jak w przypadku przeglądów systematycznych, metaanaliza Petrelli 2015 cechuje się pewnymi ograniczeniami, m.in. nie było możliwe uzyskanie danych dla indywidualnych pacjentów, odnalezione badania opierały się na niewielkiej liczebności populacji, a także nie odnaleziono żadnych badań RCT, które mogłyby zostać włączone do metaanalizy.

Efektywność terapii alternatywnych

Skuteczność technologii alternatywnej (kabazytaksel - Jevtana) została także opisana w ramach opracowania Agencji dla leku Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (OT.422.24.2019). Dowody naukowe przedstawione we wspomnianym opracowaniu dotyczyły szerszej populacji pod względem umiejscowienia przerzutów niż ta, której dotyczył wniosek dla kabazytakselu, i można przypuszczać, że populacja z opracowania dotyczącego Jevtany jest w części zbieżna z populacją, której dotyczy niniejsze opracowanie.

Zgodnie ze wskazanym opracowaniem: Wyniki większości badań obserwacyjnych (...) wskazują, że kabazytaksel stosowany w III lub IV linii, tj. po wcześniejszej terapii docetaksemem i octanem abirateronu lub enzalutamidem (III linia) lub po wcześniejszej terapii docetaksemem, octanem abirateronu i enzalutamidem (IV linia) wykazuje skuteczność porównywalną do skuteczności zaobserwowanej w badaniu rejestracyjnym TROPIC, w którym większość pacjentów przyjmowała kabazytaksel w II linii leczenia, tj. po docetakselu. Mediana przeżycia całkowitego w badaniu Angelergues 2018 dla kabazytakselu stosowanego w III linii leczenia (N=183) wyniosła 12,9 m-ca, w badaniu FUJI (N=401), w którym 38% pacjentów stosowało kabazytaksel w III, a 43,4% w IV i dalszych liniach leczenia, mediana OS wyniosła 11,9 m-ca, w badaniu Pezaro (N=59), w którym 61% pacjentów stosowało kabazytaksel w III linii, a 8,5% - w IV linii - mediana OS wyniosła 15,6 m-ca. Jedynie w przypadku badania Caffo 2014 otrzymane wyniki mogą sugerować niską skuteczność kabazytakselu stosowanego w IV linii leczenia (N=12), w której mediana OS wyniosła 7 miesięcy, podczas gdy w III linii (N=110) mediana OS osiągnęła 12 m-cy. Może to jednak wynikać z niewielkiej liczebności grupy leczonej CAB w IV linii w badaniu Caffo 2014.

ChPL Jevtana (kabazytaksel)

Do działań niepożądanych występujących bardzo często (tj. $\geq 1/10$) należą: neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, jadłowstręt, zaburzenia smaku, duszność, kaszel, biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, ból brzucha, łysienie, ból pleców, ból stawów, krwimocz, zmęczenie, astenia, gorączka.

Ocena konkurencyjności cenowej

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi ██████████. Koszt ten jest ponad ██████████ od kosztu wyliczonego na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ oraz ok. ██████████ od wyliczonego na podstawie komunikatu DGL. Równocześnie wnioskowany koszt terapii enzalutamidem jest ██████████ niż koszt terapii kabazytaksemem (dawka 50 mg w 21 dniowych cyklach, oszacowanie z Opinii Prezesa dot. kabazytakselu w ramach RDTL nr 28/2019), który wynosi ██████████.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Zgodnie ze zleceniem MZ wniosek o refundację enzalutamidu w ramach RDTL dotyczy przypadków, kiedy pacjenci przeszli leczenie dostępnymi metodami, w tym docetakselem oraz abirateronem oraz rozpoczęli terapię enzalutamidem i nie wystąpiła u nich odporność krzyżowa.

Należy wskazać, że zarówno octan abirateronu jak i enzalutamid są finansowane w ramach funkcjonującego programu lekowego (Program lekowy B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”), jednak jego zapisy uniemożliwiają leczenie enzalutamidem u pacjentów wcześniej leczonych octanem abirateronu lub enzalutamidem. Wynikają one z ryzyka wystąpienia oporności krzyżowej u pacjentów stosujących octan abirateronu i enzalutamid, na co zwracali uwagę także eksperci kliniczni w ramach analizy weryfikacyjnej dla leku Xtandi (OT.4351.1.2017).

Należy również wskazać, że nie odnaleziono informacji na istnienie w polskiej praktyce klinicznej testu umożliwiającego określenie występowania odporności krzyżowej, w związku z czym wydaje się, że sposobem na jej stwierdzenie jest podanie leku alternatywnego i obserwacja wyników leczenia (w tym przypadku po abirateronie, podanie enzalutamidu). Ze względu na fakt, że w ramach refundacji takie postępowanie jest niemożliwe, podanie któregoś z leków odbywać by się mogło jedynie poza system refundacyjnym. Oszacowanie populacji pacjentów z brakiem oporności krzyżowej jest zatem znacznie utrudnione.

Potwierdzają to dane NFZ przekazane pismem z dn. 3.01.2019, które wskazują, że do października 2018 r. spośród 3498 pacjentów leczonych abirateronem, tylko 1 pacjent leczony był także enzalutamidem.

Mając na uwadze powyższe odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Xtandi (enzalutamid) we wnioskowanym wskazaniu w populacji docelowej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych w ocenianym problemie zdrowotnym:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013
- European Association of Urology (EAU) 2018
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015
- Sociedad Espanola de Oncologia (SEOM) 2017
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014
- Community Academic Research Education (CARE) 2017
- American Society of Clinical Oncology/ Cancer Care Ontario Clinical (ASCO/CCO) 2014
- American Urological Association (AUA) 2018

W odnalezionych wytycznych enzalutamid jest wymieniany wśród możliwych opcji terapeutycznych II linii leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację – po wcześniejszej terapii docetakselem. Pozostałe opcje terapeutyczne to octan abirateronu, dichlorek radu Ra 223 i kabazytaksel, z czego dwie pierwsze są refundowane.

Do sposobu postępowania po niepowodzeniu leczenia drugiej linii odnoszą się ogólnoeuropejskie wytyczne European Association of Urology (EAU 2018), amerykańskie wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2019) oraz kanadyjskie wytyczne Community Academic Research Education (CARE 2017). W wytycznych europejskich wskazuje się, że wybór dalszego leczenia pozostaje kwestią otwartą, przy czym uzasadnione jest stosowanie dichloru radu-223 lub chemioterapia drugiej linii (kabazytaksel). W wytycznych EAU 2018 zwrócono uwagę, że zastosowanie niektórych leków w kolejnych liniach leczenia przyniesie mniej korzyści niż przy wcześniejszym ich

stosowaniu, m.in. ze względu na zjawisko oporności krzyżowej między enzalutamidem i abirateronem. Należy jednak podkreślić, że oceniany wniosek RDTL dotyczy pacjentów, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, zatem zastrzeżenia EAU 2018 nie mają w tym przypadku zastosowania. Według kanadyjskich wytycznych CARE 2017 obecny stan wiedzy sugeruje, że spośród pacjentów z początkową odpowiedzią na enzalutamid lub octan abirateronu, praktycznie u wszystkich pacjentów ostatecznie rozwija się wtórna oporność, zmniejszając skuteczność kolejnych leków ukierunkowanych na receptor antyandrogenowy.

Wytyczne amerykańskie NCCN 2019 zalecają w ramach kolejnej linii leczenia u pacjentów z mCRCP z przerzutami trzewnymi zastosowanie (o ile nie były stosowane wcześniej): ENZ, CAB, ABI+PRE, ABI+metyloprednizolon, MIT+PRE (u pacjentów nietolerujących innych terapii), pembrolizumab (u pacjentów z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia - MSI-H lub niedopasowaniem funkcji genów naprawczych - dMMR), a także udział w badaniach klinicznych, ponowne zastosowanie DOC, leczenie inną wtórną terapią hormonalną oraz najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.05.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.277.2019.4.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid), kapsułki miękkie, 40 mg we wskazaniu rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 183/2019 z dnia 24 czerwca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa oraz raportu nr OT.422.43.2019, „Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa”, data ukończenia: 19.06.2019 r.