



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Xtandi (enzalutamid)
we wskazaniu:
rak gruczołu krokowego oporny na kastrację
(ICD-10: C61) w ramach V linii leczenia

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.65.2020

Data ukończenia: 23.06.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Astellas Pharma Europe B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Astellas Pharma Europe B.V. 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

| | |
|-------------------------|--|
| ABI | Octan abirateronu |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| AUA | American Urological Association |
| AWA | Analiza weryfikacyjna Agencji |
| BSC | Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care) |
| CAB | Kabazytaksel |
| CARE | Community. Academic. Research. Education |
| CCO | Cancer Care Ontario Clinical |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | Przedział ufności (ang. confidence interval) |
| CRPC | Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. castration-resistant prostate cancer) |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami |
| DOC | Docetaksel |
| DRE | badanie per rectum – przezodbytnicze badanie gruczołu krokowego (DRE, ang. digital rectal examination) |
| EAU | European Association of Urology |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency) |
| FDA | Agencja Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration) |
| ENZ | Enzalutamid |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| HTA | Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment) |
| Komparator | Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| INR | Czas protrombinowy (ang. International Normalized Ratio) |
| Lek | Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.) |
| LHRH | Hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. luteinizing-hormone-releasing hormone) |
| mCRPC | Przerzutowy rak gruczoł krokowego oporny na kastrację (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NYHA | New York Heart Association |
| LVEF | Frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. Left Ventricular Ejection Fraction) |
| OS | Przeżycie całkowite (ang. overall survival) |
| PFS | Przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival) |
| PRES | Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome) |
| PSA | Antygen specyficzny dla prostaty (ang. prostate specific antigen) |
| PTOK | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej |
| RCT | Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial) |
| RSS | Instrument dzielenia ryzyka |
| RECIST | Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) |
| RTOG | Radiation Therapy Oncology Group |
| SEOM | Spanish Society of Medical Oncology |

| | |
|-------------------------------|--|
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.) |
| TRUS | Ultrasonografia przezodbytnicza (ang. transrectal ultrasonography) |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Produktów Biobójczych |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization) |
| UE | Unia Europejska |
| Ustawa o świadczeniach | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.) |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz skrótów | 3 |
| Spis treści | 5 |
| 1. Podsumowanie | 6 |
| 2. Problem decyzyjny | 8 |
| 2.1. Problem zdrowotny..... | 8 |
| 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek..... | 9 |
| 2.3. Oceniana technologia..... | 9 |
| 3. Efektywność kliniczna i praktyczna | 10 |
| 3.1. Przegląd Agencji | 10 |
| 3.1.1. Opis metodyki przeglądu | 10 |
| 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu | 10 |
| 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu..... | 12 |
| 3.2. Dodatkowe informacje..... | 14 |
| 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania | 16 |
| 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna | 17 |
| 6. Konkurencyjność cenowa | 19 |
| 7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców..... | 20 |
| 8. Piśmiennictwo | 21 |
| 9. Załączniki..... | 22 |
| 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji | 22 |

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) w ramach V linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Dodatkowo w zleceniu MZ zawarto informacje dotyczące wskazania oraz zastosowanego dotychczasowego leczenia:

- enzalutamid przeznaczony będzie do stosowania w V linii leczenia;
- wcześniejsze leczenie: docetaxel, abirateron, rad-223 (Alfaradin), kabazytaksel.

Problem zdrowotny

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

Przeżycie chorych jest zależne od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. 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 waha się od 34% do 75%.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego (dr n. med. Wiesław Bał), do skutków następstw choroby należą: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia.

Dodatkowo, jako uzasadnienie ekspert kliniczny wskazał: „Wymieniono objawy i skutki zaawansowanej choroby nowotworowej w tym raka prostaty w stadium rozsiewu.”

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do analizy skuteczności klinicznej włączono 3 opracowania wtórne: dwa przeglądy systematyczne Maines 2015 i Lebdaï 2015 oraz metaanalizę Petrelli 2015. Wyniki metaanalizy są zbieżne z wynikami przedstawionymi w przeglądach systematycznych Lebdaï 2015 oraz Maines 2015 – zastosowanie sekwencji DOC → ABI → ENZ i DOC → CAB → ENZ wiąże się z wydłużeniem czasu przeżycia, czasu do progresji choroby oraz u części pacjentów ze zmniejszeniem poziomu PSA $\geq 50\%$.

Ocena bezpieczeństwa

W przeglądzie systematycznym Lebdaï 2015 nie odnoszono się do bezpieczeństwa stosowania enzalutamidu, natomiast w przeglądzie 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. W metaanalizie Petrelli 2015 najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym enzalutamidu było zmęczenie (w części przypadków 3. i 4. stopnia), aczkolwiek nie we wszystkich włączonych badaniach przedstawiano dane dotyczące profilu bezpieczeństwa. Powyższy wynik jest zbieżny z ChPL Xtandi, gdzie jednym z bardzo częstych działań niepożądanych jest zmęczenie, a także ból głowy, uderzenia gorąca i nadciśnienie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Xtandi. EMA przeprowadziła ocenę relacji korzyści do ryzyka: jest ona pozytywna.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję (dr n. med. Wiesław Bał) relację korzyści do ryzyka stosowania leku ocenił w następujący sposób: „Korzyść umiarkowana. Ryzyko niewielkie”.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, u pacjenta wykorzystano wszystkie inne dostępne metody aktywnego leczenia.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję (dr n. med. Wiesław Bal), jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazał: „Leczenie objawowe.”

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinię eksperta klinicznego można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

Według zlecenia załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii (3 opakowań) wynosi: [REDAKTOWANE], natomiast koszt 3 miesięcy terapii (3 opakowań) na podstawie obwieszczenia MZ wynosi 41 885,43 PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leków (w tym RSS).

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL przez 3 miesiące wyniesie:

- u 1 pacjenta: [REDAKTOWANE] (według zlecenia MZ) i 41 885,43 PLN brutto (według obwieszczenia MZ);
- u 100 pacjentów [REDAKTOWANE] (według zlecenia MZ) i 4 188 543 PLN brutto (według obwieszczenia MZ)

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 1.06.2020 r., znak PLD.4530.1455.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 2.06.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Xtandi (enzalutamid), kapsułka 40 mg, we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) w ramach V linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Dodatkowo w zleceniu MZ zawarto informacje dotyczące wskazania oraz zastosowanego dotychczasowego leczenia:

- enzalutamid przeznaczony będzie do stosowania w V linii leczenia;
- wcześniejsze leczenie: docetaxel, abirateron, rad-223 (Alfaradin), kabazytaksel.

Produkt leczniczy Xtandi nie był oceniany w Agencji w ww. wskazaniu.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC, ang. *castration-resistant prostate cancer*) to typ raka prostaty, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Rak ten występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi <50 ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie: wyników badań laboratoryjnych (trzy następujące po sobie wzrosty stężenia antygenu gruczołu krokowego PSA (ang. *prostate-specific antigen*) lub badań radiologicznych (pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*)).

Etiologia i patogenezę

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

Źródło: AWA Jevtana (nr OT.4331.42.2018), AWA Xtandi (nr OT.4331.15.2018), Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne 2004, <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/CaP.pdf> (data dostępu: 15.01.2019 r.)

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem raka gruczołu krokowego zwykle nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości takie jak w łagodnym rozroście gruczołu krokowego (częstomocz, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu), czasem spotyka się również krwinkomocz. W zaawansowanym stadium choroby mogą występować również objawy związane z obecnością przerzutów (najczęściej ból kostny). U 90% chorych z CRPC stwierdza się obecność przerzutów do kości.

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

Przeżycie chorych jest zależne od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo, leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, chorzy z rozsiewem – 1-3 lat. Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest jednoznaczna z chorobą uogólnioną, aczkolwiek metaanaliza grup ryzyka wykonana przez RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) sugeruje, że pacjenci z cechą N1 (przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych), ale jednocześnie innymi korzystnymi czynnikami prognostycznymi, zwłaszcza z niewielkim stopniem złośliwości histologicznej w skali Gleason (GS), mają stosunkowo dobre rokowanie co do 10-letniego czasu przeżycia swoistego dla choroby nowotworowej – przeżycie swoiste dla raka stercza w zależności od zaawansowania nowotworu według RTOG waha się od 34% do 75%.

Źródła: AWA Jevtana (nr OT.4331.42.2018), AWA Xtandi (nr OT.4331.15.2018), Szczeklik 2017, PTOK 2013, KRN <http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/> (data dostępu: 15.01.2019 r.), Rucińska 2013

Epidemiologia

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

Źródło: AWA Jevtana (nr OT.4331.42.2018), AWA Xtandi (nr OT.4331.15.2018), KRN <http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/> (data dostępu: 18.06.2020)

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję. Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według eksperta klinicznego

| Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia | dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej |
|--|---|
| Przedwczesny zgon | X |
| Niezdolność do samodzielnej egzystencji | X |
| Niezdolność do pracy | X |
| Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba | X |
| Obniżenie jakości życia | X |

Dodatkowo, jako uzasadnienie ekspert kliniczny wskazał: „Wymieniono objawy i skutki zaawansowanej choroby nowotworowej w tym raka prostaty w stadium rozsiewu.”

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Xtandi]

| | |
|--|---|
| Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie | Xtandi (enzalutamid), kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kapsulek, kod EAN: 05909991080938 |
| Wnioskowane wskazanie | rak gruczolu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C.61) w ramach V linii leczenia |
| Wskazania zarejestrowane | <ul style="list-style-type: none"> Leczeniu opornego na kastrację raka gruczolu krokowego wysokiego ryzyka (ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i>, CRPC) bez przerzutów u dorosłych mężczyzn; leczeniu CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana; leczeniu opornego CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby. |
| Wnioskowane dawkowanie | 160 mg na dobę (4 kapsułki) |
| Droga podania | Doustna |
| Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia | 84 dni (3 cykle po 28 dni) |

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania enzalutamidu u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (ICD-10: C61) w ramach V linii leczenia, wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.06.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wyłączenia |
|--------------------|---|---|
| Populacja (P) | Pacjenci z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (ICD-10: C61) w II i dalszych liniach leczenia (patrz. rozdz. 3.1.2. niniejszego opracowania) | niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia |
| Interwencja (I) | Enzalutamid | niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia |
| Komparator (C) | dowolny | niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia |
| Punkty końcowe (O) | Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa | Oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne |
| Rodzaj badania (S) | <ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne; badania RCT z grupą kontrolną, badania nie-RCT, doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe/uaktualnione wyniki badań opublikowanych, nie uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych. | Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia |
| Inne | <ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim | <ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia |

W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: przeglądy systematyczne i meta-analizy

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych dowodów odnoszących się do stosowania enzalutamidu w V linii leczenia (po wcześniejszym leczeniu: docetaxelem, abirateronem, rad-223 (Alfaradin) oraz kabazytakselem), w związku z czym w niniejszym opracowaniu zdecydowano się przedstawić wyniki z trzech opracowań wtórnych: przeglądy systematyczne Lebda i Maines 2015 oraz metaanaliza Petrelli 2014, które wyodrębniają wyniki dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację stosujących enzalutamid w II i dalszych liniach leczenia (w tym po niepowodzeniu terapii docetaxelem i abirateronem). Szczegółowa charakterystyka włączonych do analizy skuteczności klinicznej opracowań wtórnych, została zamieszczona w poniższej tabeli.

Tabela 4. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|--|---|
| Lebdaï 2015 <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy publikacji są konsultantami firmy Janssen | Przegląd systematyczny obejmujący 17 badań (16 retrospektywnych, 1 prospektywne) mający na celu zbadanie wpływu zastosowania różnych schematów terapeutycznych na skuteczność leczenia pacjentów z mCRPC: - ABI → DOC (Mezynski 201, Schweizer 2014, Aggarwal 2014, Azad 2014, Houts 2014, Suzman 2014) - DOC → ABI → CAB (Pezaro 2013, Sella 2014, Al Nakouzi 2014, Houts 2014) - DOC → ENZ → ABI (Noonan 2013, Lorient 2013) - DOC → ABI → ENZ (Schrader 2014, Thomsen 2014, Badrising 2014, Bianchini 2014, Schmid 2014, Brasso 2014) | <u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u> - badaną populację stanowili pacjenci z mCRPC - stosowane schematy terapeutyczne: ABI→DOC; DOC→ABI→CAB; DOC→ABI→ENZ; DOC→ENZ→ABI - publikacje w języku angielskim <u>Kryteria wykluczenia z przeglądu:</u> - prace przeglądowe, artykuły redakcyjne oraz abstrakty konferencyjne <u>Liczba pacjentów (N=832)</u> - ABI → DOC: 224 - DOC → ABI → CAB: 210 - DOC → ENZ → ABI: 68 - DOC → ABI → ENZ: 330 | W przeglądzie systematycznym opisywano głównie punkty końcowe dotyczące mediany OS i PFS oraz spadku poziomu PSA ≥50% |
| Maines 2015 <u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowało występowanie konfliktu interesów (konsultacje lub honoraria od Celgene, Eli-Lilly, MSD, Astra-Zeneca, Novartis, Pfizer, GSK, Janssen, Sanofi Aventis, Astellas) | Przegląd systematyczny obejmujący 13 retrospektywnych badań, mający na celu zbadanie wpływu zastosowania różnych schematów terapeutycznych na skuteczność leczenia pacjentów z CRPC, u których zastosowano docetaksel, a następnie: - ABI → ENZ (Schmid 2014, Badrising 2014, Thomson 2014, Stevenson 2014, Caffo 2014, Zhang 2015, Azad 2014) - ENZ → ABI (Noonan 2013, Lorient 2013, Caffo 2014) - CAB → ABI (Sonpavde 2015, Caffo 2014, Wissing 2015) - CAB → ENZ (Caffo 2014) - ABI → CAB (Sonpavde 2015, Al Nakouzi 2014, Sella 2014, Caffo 2014, Wissing 2015) - ENZ → CAB (Caffo 2014) | <u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u> - raportowanie miesięcznych wskaźników OS u pacjentów otrzymujących leczenie ABI, ENZ i CAB w 3 linii po leczeniu docetaksemem lub w 2 linii <u>Kryteria wykluczenia badań z przeglądu:</u> - pacjenci z CRPC nie leczeni chemioterapią <u>Liczba pacjentów (N=944)</u> ABI → ENZ: 317 ENZ → ABI: 80 CAB → ABI: 208 CAB → ENZ: 21 ABI → CAB: 302 ENZ → CAB: 16 | <u>Pierwszorzędowy:</u> - przeżycie całkowite (OS) po 12-tu miesiącach |
| Petrelli 2014 <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy publikacji zadeklarowali brak konfliktu interesów | Metaanaliza obejmująca 10 badań retrospektywnych, w których u pacjentów z mCRPC stosowano leczenie w sekwencji DOC → ABI → ENZ (Azad 2014, Badrising 2014, Brasso 2014, Sandhu 2014, Scholz 2014, Stevenson 2014, Thomson 2014, Vera-Badillo 2014, Bournakis 2013, Cheng 2014) | <u>Kryteria włączenia badań do metaanalizy:</u> - badaną populację stanowili pacjenci z mCRPC - stosowany schemat terapeutyczny DOC→ABI→ENZ - punkty końcowe oceniające m.in. spadek poziomu PSA >50%, przeżycie całkowite (OS), progresję choroby, czas trwania leczenia, zdarzenia niepożądane - publikacje w języku angielskim <u>Kryteria wykluczenia badań z metaanalizy:</u> - opisy przypadków - badania obejmujące ≤10 pacjentów <u>Liczba pacjentów:</u> 602 (z czego włączonych zostało 536) | |

Skróty: **ABI** – octan abirateronu; **CAB** – kabazytaksel; **DOC** – docetaksel; **ENZ** – enzalutamid; **mCRPC** – przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer); **OS** – przeżycie całkowite (ang. overall survival); **PFS** – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival); **PSA** – swoisty antygen gruczołu krokowego (ang. prostate specific antigen)

Ograniczenia badań i analizy:

- głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ENZ w V linii leczenia (po wcześniejszej terapii: docetaxelem, abirateronem, rad-223 (Alfaradin) oraz kabazytaksemem);
- we włączonych opracowaniach wtórnych nie oceniano skuteczności klinicznej ENZ w V linii leczenia ;
- w związku z powyższym w opracowaniu przedstawiono wyniki dla populacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej, spośród dostępnych odnalezionych danych (DOC → ABI → ENZ).

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Lebdai 2015

W przeglądzie systematycznym Lebdai 2015 oceniano 4 sekwencje terapeutyczne. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz zmniejszenia poziomu PSA $\geq 50\%$ dla subpopulacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej (DOC \rightarrow ABI \rightarrow ENZ) zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej na podstawie przeglądu systematycznego Lebdai 2015

| Schemat terapeutyczny | Publikacja | N | Mediana PFS (miesiące) | Mediana OS (miesiące) | Spadek poziomu PSA $\geq 50\%$ (%) |
|---|----------------|-----|------------------------|-----------------------|------------------------------------|
| DOC \rightarrow ABI \rightarrow ENZ | Schrader 2014 | 35 | 4,0 | 7,1 | 29 |
| | Thomsen 2014 | 23 | 2,8 | 8,5 | 39 |
| | Badrising 2014 | 61 | 3,0 | 7,9 | 21 |
| | Bianchini 2014 | 39 | 2,8 | nie raportowano | 13 |
| | Schmid 2014 | 35 | 3,1 | 7,5 | 10 |
| | Brasso 2014 | 137 | 3,1 | 8,3 | 18 |

Skróty: ABI – abirateron;; DOC – docetaksel; ENZ – enzalutamid; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji

W przypadku zastosowania sekwencji DOC \rightarrow ABI \rightarrow ENZ mediana PFS wynosiła od 2,8 miesiąca (Thomsen 2014) do 4 miesięcy (Schrader 2014), mediana OS wyniosła od 7,1 miesiąca (Schrader 2014) do 8,5 miesiąca (Thomsen 2014). Spadek poziomu PSA $\geq 50\%$ zaobserwowano dla odsetka pacjentów wahającego się od 10% do 39% (odpowiednio badania Schmid 2014 i Thomsen 2014).

Maines 2015

W przeglądzie systematycznym Maines 2015 oceniano łącznie 6 sekwencji terapeutycznych. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji dla subpopulacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej (DOC \rightarrow ABI \rightarrow ENZ) zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej na podstawie przeglądu systematycznego Maines 2015

| Schemat terapeutyczny | Publikacja | N | Mediana PFS (95% CI) (miesiące) | Mediana OS (95% CI) (miesiące) |
|---|----------------|----|--|--------------------------------|
| DOC \rightarrow ABI \rightarrow ENZ | Schmid 2014 | 35 | 3,1** (1,4 – 4,8) | 7,5 (4,7 – 10,3) |
| | Badrising 2014 | 61 | 3,0 (2,8 – 4,0)^ 4,4* (4,0 – nie osiągnięto)^ | 7,9 (7,2 – nie osiągnięto)^ |
| | Thomson 2014 | 23 | 2,8* | 8,5 |
| | Stevenson 2014 | 62 | 3,8 (0,8 – 11,8) | nie osiągnięto |
| | Caffo 2014 | 49 | 4,0 (3,0 – 5,0) | 8 (5,0 – 11,0) |
| | Zhang 2015 | 19 | 2,8 (2,3 – 3,7) | 9,6 (5,4 – nie osiągnięto) |
| | Azad 2014 | 68 | 4,6 | 10,6 |
| DOC \rightarrow CAB \rightarrow ENZ | Caffo 2014 | 21 | 6 (3 - 9) | 13 |

Skróty: ABI – abirateron; DOC – docetaksel; CAB - kabazytaksel; ENZ – enzalutamid; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji

*progresja biochemiczna

**progresja radiograficzna

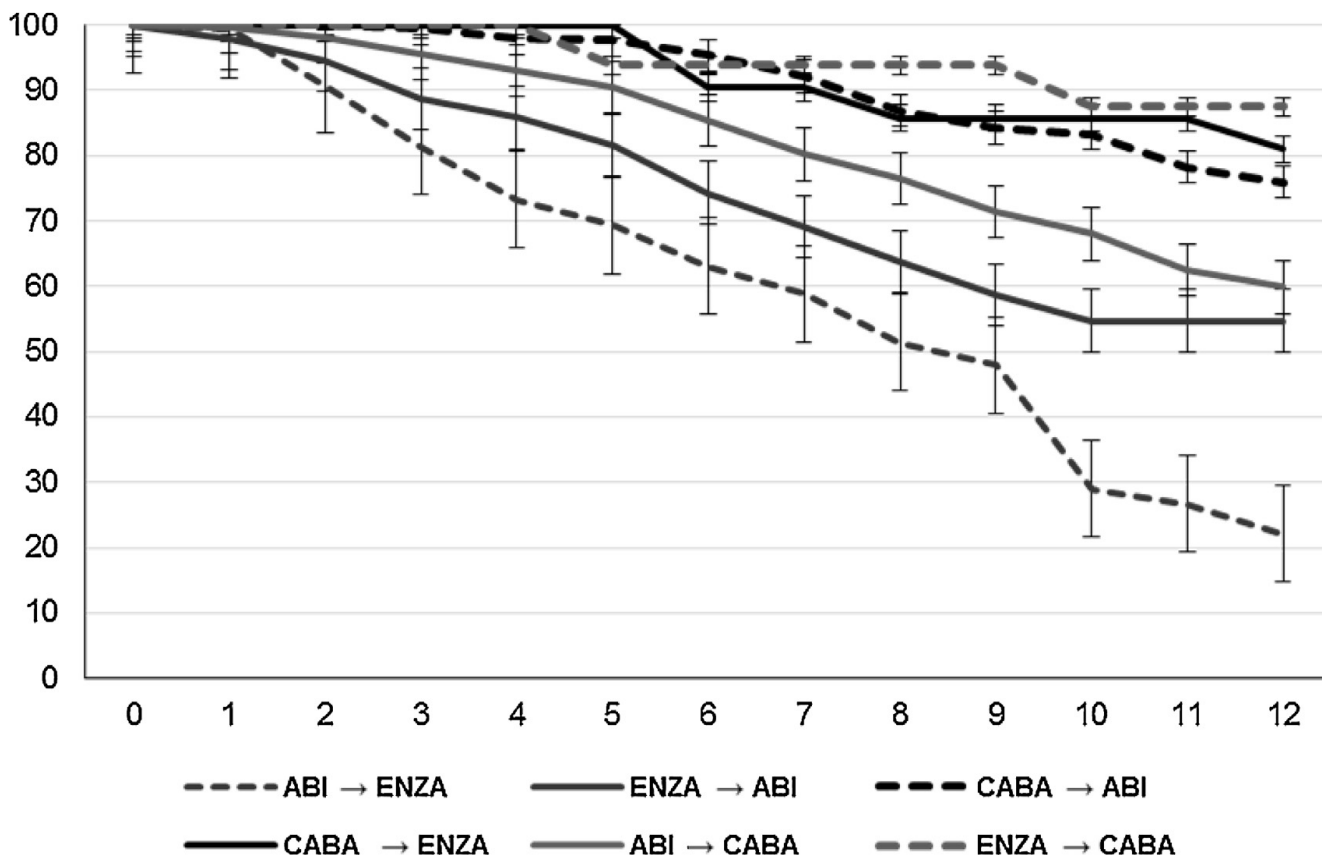
^w badaniu Badrising 2014 medianę OS oraz PFS raportowano w tygodniach: mediana PFS wynosiła 12,0 tyg. (95% CI: 11,1 – 16,0) oraz 17,4 tyg. (progresja biochemiczna) (95% CI: 16,0 – nie osiągnięto), natomiast mediana OS wynosiła 31,6 tyg. (95% CI: 28,7 – nie osiągnięto)

^^ w badaniu Stevenson 2014 medianę OS oraz PFS raportowano w tygodniach: mediana PFS wynosiła 15,0 tyg. (progresja biochemiczna) (95% CI: 3,0 – 47,0), natomiast mediany OS nie osiągnięto

W przypadku zastosowania sekwencji DOC \rightarrow ABI \rightarrow ENZ mediana PFS wynosiła od 2,8 miesiąca (Thomson 2014, Zhang 2015) do 4,35 miesiąca (dokładniej 17,4 tyg. w badaniu Badrising 2014), natomiast najniższa mediana OS wyniosła 7,5 miesiąca (Schmid 2014), a zgodnie z badaniem Stevenson 2014 mediana OS nie została osiągnięta.

W przypadku zastosowania sekwencji DOC \rightarrow CAB \rightarrow ENZ mediana PFS wynosiła 6 miesięcy (zakres 3 – 9, badanie Caffo 2014), natomiast mediana OS wyniosła 13 miesięcy (badanie Caffo 2014).

Rysunek 1. Skumulowany wskaźnik przeżycia całkowitego dla poszczególnych schematów terapeutycznych (źródło: Maines, F., et al., Sequencing new agents after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Crit Rev Oncol/Hematol (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.07.013>)



Petrelli 2015

W ramach metaanalizy Petrelli 2015 oceniano wyłącznie sekwencję terapeutyczną DOC → ABI → ENZ (populacja zbliżona do wnioskowanej). Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz zmniejszenia poziomu PSA $\geq 50\%$ zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej na podstawie metaanalizy Petrelli 2015

| Schemat terapeutyczny | Publikacja | N | Mediana PFS (miesiące) | Mediana OS (miesiące) | Spadek poziomu PSA $\geq 50\%$ (%) |
|-----------------------|-------------------|-----|------------------------|-----------------------|------------------------------------|
| DOC → ABI → ENZ | Azad 2014 | 68 | 4,6* | 10,6 | 22 |
| | Badrising 2014 | 61 | 3,0 | 7,9 | 21 |
| | Brasso 2014 | 137 | 3,1** | 8,3 | 18 |
| | Sandhu 2014 | 23 | 1,4 | nie raportowano | 17 |
| | Scholz 2014 | 66 | nie raportowano | nie raportowano | nie raportowano |
| | Stevenson 2014 | 51 | 3,75 | nie raportowano | 2,85 |
| | Thomson 2014 | 23 | 2,8 | 8,5 | 39 |
| | Vera-Badillo 2014 | 26 | 4,9 | nie raportowano | 27 |
| | Bournakis 2013 | 25 | nie raportowano | nie raportowano | 40 |
| | Cheng 2014 | 122 | nie raportowano | nie raportowano | 26 |

Skróty: ABI – abirateron; DOC – docetaksel; ENZ – enzalutamid; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji

*czas do progresji

**progresja radiograficzna

Mediana PFS wynosiła od 1,4 miesiąca (Sandhu 2014) do 4,9 miesiąca (Vera-Badillo 2014), natomiast mediana OS wyniosła od 7,9 miesiąca (Badrising 2014) do 10,6 miesiąca (Azad 2014). Spadek poziomu PSA $\geq 50\%$

zaobserwowano dla odsetka pacjentów wahającego się od 2,85% do 40% (odpowiednio badania Stevenson 2014 i Bournakis 2013).

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.

Ocena bezpieczeństwa

W przeglądzie systematycznym Lebda i 2015 nie odniesiono się do bezpieczeństwa enzalutamidu.

W przeglądzie systematycznym Maines 2015 wskazano, że octan abirateronu, enzalutamid i kabazitaksel 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.

3.2. Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według eksperta klinicznego

dr n. med. Wojciech Bal:

„Zastosowanie enzalutamidu po wcześniejszym stosowaniu octanu abirateronu pozwala uzyskać odpowiedzi obiektywne na leczenie na poziomie 10-15%.

Ponadto:

75% pacjentów przeżywa 1 rok po rozpoczęciu leczenia ENZA;

spadek PSA obserwuje się u 26,5% chorych;

mediana czasu do progresji PSA 5,7 miesięcy.”¹

Komentarz analityka Agencji: wskazana przez eksperta publikacja ma postać abstraktu konferencyjnego, w ramach którego przedstawiono wyniki oceniające skuteczność ENZ po niepowodzeniu terapii octanem abirateronu w związku z czym są to wyniki dla populacji mniej zbliżonej do wnioskowanej, niż wyniki z odnalezionych opracowań wtórnych (DOC → ABI → ENZ). Dodatkowo ekspert przedstawił wszystkie najważniejsze wyniki z tego abstraktu w opinii zacytowanej powyżej. W związku z czym odstąpiono od dodatkowego, szczegółowego opisywania niniejszej publikacji.

Informacje na podstawie ChPL

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.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

URPL

Na stronie URPL nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących enzalutamidu.

EMA

¹ Journal of Clinical oncology 35, no. 6_suppl (February 20, 2017) 165-165. Published online March 29,2017. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.165

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.

Źródło: Summary of risk management plan for XTANDI (enzalutamide)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/xtandi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

FDA

Na stronie FDA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących enzalutamidu.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję (dr n. med. Wiesław Bał) relację korzyści do ryzyka stosowania leku ocenił w następujący sposób: „Korzyść umiarkowana. Ryzyko niewielkie”.

Wskazanie, którego dotyczy wniosek zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Xtandi. W związku z tym relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA. Wydano ocenę pozytywną, można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie. Ocenę EMA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Ocena relacji korzyści do ryzyka terapii enzalutamidem u pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty przeprowadzona przez EMA (źródło: Xtandi: EPAR – Medicine overview)

| Korzyści | Ryzyko | Relacja korzyści do ryzyka stosowania |
|--|--|--|
| <p>Rak prostaty z przerzutami</p> <p>Lek Xtandi porównywano z placebo (leczenie pozorowane) w badaniu głównym z udziałem 1199 pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty z przerzutami, leczonych wcześniej docetakselem. W badaniu tym wykazano, że lek Xtandi był skuteczniejszy niż placebo pod względem przedłużenia życia pacjentów: długość życia pacjentów leczonych lekiem Xtandi wynosiła średnio 18 miesięcy, w porównaniu z 14 miesiącami w przypadku pacjentów, którym podano placebo.</p> <p>Xtandi porównywano również z placebo w drugim badaniu głównym z udziałem 1 717 pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty z przerzutami, u których nie powiodła się terapia hormonalna, ale u których nie występowały żadne objawy lub występowały tylko łagodne objawy i których nie leczono wcześniej chemioterapią. Średni czas przeżycia pacjentów leczonych produktem Xtandi wynosił około 32 miesięcy w porównaniu z 30 miesiącami w przypadku pacjentów leczonych placebo. Ponadto pacjenci leczeni produktem Xtandi żyli dłużej bez oznak nasilenia choroby wykazanych na zdjęciu rentgenowskim: 20 miesięcy w porównaniu z 5 miesiącami w przypadku pacjentów leczonych placebo.</p> <p>Rak prostaty bez przerzutów</p> <p>Lek Xtandi porównywano z placebo w badaniu z udziałem 1 401 pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty o wysokim stopniu ryzyka przerzutów. W przypadku pacjentów przyjmujących lek Xtandi czas przeżycia bez pojawienia się przerzutów wyniósł średnio 37 miesięcy, w porównaniu z 15 miesiącami u pacjentów przyjmujących placebo.</p> | <p>Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Xtandi (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów) to: zmęczenie, złamania (złamana kości), uderzenia gorąca i nadciśnienie (wysokie ciśnienie krwi). Inne istotne działania niepożądane obejmują upadki, zaburzenia poznawcze (problemy z myśleniem, uczeniem się i pamięcią) oraz neutropenię (niski poziom neutrofilów, rodzaju białych krwinek). Dodatkowo u około 4 na 1 000 pacjentów mogą wystąpić napady padaczkowe (drgawki). Pełny wykaz działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Xtandi znajduje się w ulotce dla pacjenta.</p> <p>Xtandi nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet; nie wolno podawać go kobietom, które są lub mogą być w ciąży. Pełny wykaz ograniczeń znajduje się w ulotce dla pacjenta.</p> | <p>Europejska Agencja Leków uznała, że działanie przeciwnowotworowe leku Xtandi zostało wyraźnie udowodnione i że korzyść z przedłużenia życia jest istotna dla pacjentów z rakiem z przerzutami. Lek Xtandi okazał się również skuteczny w opóźnianiu rozwoju przerzutów. Jeśli chodzi o bezpieczeństwo stosowania leku, działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Xtandi są z reguły łagodne i mogą być skutecznie kontrolowane.</p> <p>Dlatego też EMA uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Xtandi przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE.</p> |

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W niniejszym opracowaniu wykorzystano wytyczne kliniczne wyszukane w ramach opracowania RDTL Jevtana OT.422.24.2019. Wyszukiwanie aktualizacyjne przeprowadzono w dniu 15.06.2020 r. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<https://www.ptok.pl/>);
 - Polskie Towarzystwo Urologiczne (<https://pturol.org.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (<https://www.esmo.org/>);
 - European Association of Urology (<http://uroweb.org/>);
- Inne:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);
 - Guidelines International Network (GIN).

W wyniku przeszukania aktualizacyjnego nie odnaleziono dodatkowych rekomendacji klinicznych. W opracowaniu uwzględniono następujące wytyczne: PTOK 2013, NICE 2014 oraz EAU 2018.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| <p>PTOK 2013 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p> | <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego</u></p> <p>Chorzy z opornym na kastrację przerzutowym RGK mogą odnieść korzyść z zastosowania nowych leków hormonalnych. Należą do nich abirateron, będący inhibitorem CYP17 (enzym biorący udział w syntezie androgenów), i enzalutamid (antyandrogen nowej generacji, który poza blokowaniem samego receptora androgenowego hamuje także jego przemieszczanie się do jądra komórkowego i interakcję z DNA).</p> <p>Enzalutamid w porównaniu z placebo u chorych wcześniej leczonych docetaksem wydłużył czas przeżycia całkowitego (mediana: 18,4 i 13,6 miesiąca) oraz wpłynął na poprawę jakości życia i opóźnienie powstawania niepożądanych zdarzeń kostnych. Lek został zarejestrowany przez FDA w 2012 roku, a w kwietniu 2013 r. CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) zarekomendował European Medicines Agency rejestrację leku. Stosowanie enzalutamidu nie wymaga substytucji kortykosteroidowej.</p> <p><i>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</i></p> |
| <p>EAU 2018 (Europa) Konflikt interesów: Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> | <p><u>Wytyczne dotyczące raka gruczołu krokowego</u> <u>Leczenie kolejnych (dalszych niż II) linii mCRCP</u></p> <p>Wybór dalszego leczenia po docetakselu i jednej linii leczenia hormonalnego pozostaje kwestią otwartą. Uzasadnione jest stosowanie dichlorku radu-223 lub chemioterapia drugiej linii (kabazytaksel). Oczekuje się przy tym, że zastosowanie określonych leków w kolejnych liniach leczenia przyniesie mniej korzyści niż przy wcześniejszym ich stosowaniu. Istnieją dowody na oporność krzyżową między enzalutamidem i abirateronem</p> <p><i>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</i></p> |
| <p>NICE 2014 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: Brak*</p> | <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia enzalutamidem raka gruczołu krokowego z przerzutami po wcześniejszym leczeniem docetaksem</u></p> <p>Wytyczne zalecają stosowanie enzalutamidu jako jednej z opcji terapeutycznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po terapii docetaksem.</p> <p>W wytycznych zaznaczono, że nie odnoszą się one do stosowania enzalutamidu po terapii octanem abirateronu.</p> <p><i>W wytycznych nie określono poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</i></p> |

* Członkowie komitetu oceniającego są proszeni o zadeklarowanie potencjalnego konfliktu interesów względem ocenianej technologii. Przy uznaniu, że konflikt interesów istnieje, członkowie komitetu są wykluczani z dalszych prac nad wytycznymi.

Zgodnie ze zleceniem MZ niniejsze opracowanie dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) w ramach V linii leczenia. Jako wcześniejsze leczenie wskazano: docetaxel, abirateron, rad-223 (Alfaradin), kabazytaksel. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w ocenianym wskazaniu można zastosować

abirateron, rad-223 oraz kabazytaksel. Natomiast, wszystkie te opcje alternatywne zostały w ocenianym przypadku wykorzystane.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję (dr n. med. Wojciech Bal), jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazał: „leczenie objawowe”.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinię eksperta klinicznego można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Biorąc pod uwagę powyższy zapis oraz wytyczne kliniczne można stwierdzić, iż brak jest obecnie alternatywnych opcji leczenia (patrz. rozdz. 5. niniejszego opracowania).

W poniższej tabeli przedstawiono ceny i koszty ocenianej technologii lekowej na podstawie otrzymanego zlecenia od MZ oraz na podstawie obwieszczenia MZ [Xtandi, jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego: „LECZENIE OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10 C61)”, PL: B.56].

Tabela 10. Ceny i koszty produktu leczniczego Keytruda

| Źródła danych | Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN] | Koszt 3 cykli terapii ¹ (3 opakowania) [PLN] |
|---|--|---|
| według wniosku dołączonego do zlecenia MZ | ██████████ | ██████████ |
| według obwieszczeniu MZ z 18.02.2020 | 13 961,81 (brutto) | 41 885,43 (brutto) |

¹ na podstawie wnioskowanego dawkowania (160 mg na dobę, 84 dni (3 cykle po 28 dni)) można przyjąć, że jest to okres obejmujący 3 miesiące terapii

Według zlecenia załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii (3 opakowań) wynosi: ██████████, natomiast koszt 3 miesięcy terapii (3 opakowań) na podstawie obwieszczenia MZ wynosi 41 885,43 PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leków (w tym RSS).

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję wskazał, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie: 100 (dr n. med. Wojciech Bal).

Tabela 11. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

| Źródła danych | Koszt brutto 3 miesięcy terapii w populacji docelowej [PLN] | |
|---|---|------------------|
| | na 1 pacjenta | na 100 pacjentów |
| według wniosku dołączonego do zlecenia MZ | 41 885,43 | 4 188 543 |
| według obwieszczeniu MZ z 18.02.2020 | ██████████ | ██████████ |

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL przez 3 miesiące wyniesie:

- u 1 pacjenta: 41 885,43 PLN brutto (według zlecenia MZ) i ██████████ (według obwieszczenia);
- u 100 pacjentów 4 188 543 PLN brutto (według zlecenia MZ) i ██████████ (według obwieszczenia MZ);

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

| Badania pierwotne i wtórne | |
|-----------------------------|--|
| Lebdai 2015 | Lebdai, Souhil, et al. "What do we know about treatment sequencing of abiraterone, enzalutamide, and chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer?." <i>World journal of urology</i> 34.5 (2016): 617-624. |
| Maines 2015 | Maines, Francesca, et al. "Sequencing new agents after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer." <i>Critical reviews in oncology/hematology</i> 96.3 (2015): 498-506. |
| Petrelli 2015 | Petrelli, Fausto, et al. "Enzalutamide after docetaxel and abiraterone acetate treatment in prostate cancer: a pooled analysis of 10 case series." <i>Clinical genitourinary cancer</i> 13.3 (2015): 193-198. |
| Rekomendacje kliniczne | |
| EAU 2018 | http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/ |
| NICE 2014 | https://www.nice.org.uk/guidance/ta316 |
| PTOK 2013 | http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf |
| Pozostałe publikacje | |
| AWA Jevtana OT.4331.42.2018 | Analiza weryfikacyjna Agencji dotycząca leku Jevtana (kabazytaksel) nr OT.4331.42.2018 http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5790-210-2018-zlc |
| AWA Xtandi OT.4331.15.2018 | Analiza weryfikacyjna Agencji dotycząca leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana (nr OT.4331.15.2018) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/116/AWA/OT.4331.15.2018_XTANDI_BIP.pdf (data dostępu: 18.06.2019 r.) |
| AWA Xtandi OT.4351.1.2017 | Analiza weryfikacyjna Agencji dotycząca leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)” (nr OT.4351.1.2017) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/008/AWA/008_AWA_OT_4351_1_Xtandi_RGK_10.03_2017.pdf (data dostępu: 18.06.2019 r.) |
| ChPL Xtandi | Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi (data ostatniej aktualizacji: 21 stycznia 2019 r.) |
| Rynek Zdrowia listopad 2018 | http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/MZ-ws-braku-mozliwosci-leczenia-sekwencyjnego-raka-prostaty-lekami-abirateron-i-enzalutamid.189775,1013.html |
| WLR luty 2020 | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, |
| Shore 2017 | Shore, Neal, Axel Heidenreich, and Fred Saad. "Predicting response and recognizing resistance: improving outcomes in patients with castration-resistant prostate cancer." <i>Urology</i> 109 (2017): 6-18. |
| Lombard 2018 | Lombard, Alan P., et al. "Intra versus Inter Cross-resistance Determines Treatment Sequence between Taxane and AR-Targeting Therapies in Advanced Prostate Cancer." <i>Molecular cancer therapeutics</i> 17.10 (2018): 2197-2205. |

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 15.6.2020)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| 1 | "Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh] | 2993 |
| 2 | castration resistant prostate cancer[Title/Abstract] | 5119 |
| 3 | hormone relapsed prostate cancer[Title/Abstract] | 16 |
| 4 | CRPC[Title/Abstract] | 2687 |
| 5 | ((("Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh]) OR castration resistant prostate cancer[Title/Abstract]) OR CRPC[Title/Abstract]) OR hormone relapsed prostate cancer[Title/Abstract] | 6412 |
| 6 | "MDV 3100" [Supplementary Concept] | 656 |
| 7 | ((((MDV3100[Title/Abstract]) OR MDV-3100[Title/Abstract]) OR Enzalutamide[Title/Abstract]) OR xtandi[Title/Abstract]) OR Enzalutamid*[Title/Abstract] | 1530 |
| 8 | ("MDV 3100" [Supplementary Concept]) OR (((((MDV3100[Title/Abstract]) OR MDV-3100[Title/Abstract]) OR Enzalutamide[Title/Abstract]) OR xtandi[Title/Abstract]) OR Enzalutamid*[Title/Abstract]) | 1613 |
| 9 | "Abiraterone Acetate"[Mesh] | 359 |
| 10 | ((((Abiraterone acetate[Title/Abstract]) OR 154229-18-2[Title/Abstract]) OR CB7630[Title/Abstract]) OR CB 7630[Title/Abstract]) OR Zytiga[Title/Abstract] | 828 |
| 11 | ("Abiraterone Acetate"[Mesh]) OR (((((Abiraterone acetate[Title/Abstract]) OR 154229-18-2[Title/Abstract]) OR CB7630[Title/Abstract]) OR Zytiga[Title/Abstract]) | 884 |
| 12 | ((("MDV 3100" [Supplementary Concept]) OR (((((MDV3100[Title/Abstract]) OR MDV-3100[Title/Abstract]) OR Enzalutamide[Title/Abstract]) OR xtandi[Title/Abstract]) OR Enzalutamid*[Title/Abstract]))) AND ((("Abiraterone Acetate"[Mesh]) OR (((((Abiraterone acetate[Title/Abstract]) OR 154229-18-2[Title/Abstract]) OR CB7630[Title/Abstract]) OR Zytiga[Title/Abstract]))) | 330 |
| 13 | Search (((("MDV 3100" [Supplementary Concept]) OR (((((MDV3100[Title/Abstract]) OR MDV-3100[Title/Abstract]) OR Enzalutamide[Title/Abstract]) OR xtandi[Title/Abstract]) OR Enzalutamid*[Title/Abstract]))) AND ((("Abiraterone Acetate"[Mesh]) OR (((((Abiraterone acetate[Title/Abstract]) OR 154229-18-2[Title/Abstract]) OR CB7630[Title/Abstract]) OR Zytiga[Title/Abstract]))) AND (((("Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh]) OR castration resistant prostate cancer[Title/Abstract]) OR CRPC[Title/Abstract]) OR hormone relapsed prostate cancer[Title/Abstract]) | 297 |
| 14 | ((((("MDV 3100" [Supplementary Concept]) OR (((((MDV3100[Title/Abstract]) OR MDV-3100[Title/Abstract]) OR Enzalutamide[Title/Abstract]) OR xtandi[Title/Abstract]) OR Enzalutamid*[Title/Abstract]))) AND ((("Abiraterone Acetate"[Mesh]) OR (((((Abiraterone acetate[Title/Abstract]) OR 154229-18-2[Title/Abstract]) OR CB7630[Title/Abstract]) OR Zytiga[Title/Abstract]))) AND (((("Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh]) OR castration resistant prostate cancer[Title/Abstract]) OR CRPC[Title/Abstract]) OR hormone relapsed prostate cancer[Title/Abstract]) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis | 19 |

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 15.6.2020)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| 1 | castration resistant prostate cancer/ | 11282 |
| 2 | castration resistant prostate cancer.ab,kw,ti. | 16609 |
| 3 | hormone relapsed prostate cancer.ab,kw,ti. | 44 |
| 4 | CRPC.ab,kw,ti. | 9491 |
| 5 | 1 or 2 or 3 or 4 | 22143 |
| 6 | MDV-3100.ab,kw,ti. | 116 |
| 7 | MDV3100.ab,kw,ti. | 631 |
| 8 | "Enzalutamid*".ab,kw,ti. | 5099 |
| 9 | xtandi.ab,kw,ti. | 66 |
| 10 | "abirateron*".ab,kw,ti. | 6409 |
| 11 | CB7630.ab,kw,ti. | 15 |
| 12 | CB 7630.ab,kw,ti. | 7 |
| 13 | zytiga.ab,kw,ti. | 107 |
| 14 | 6 or 7 or 8 or 9 | 5594 |
| 15 | 10 or 11 or 12 or 13 | 6424 |
| 16 | 14 and 15 | 3107 |
| 17 | 5 and 16 | 2559 |
| 18 | "systematic review"/ | 313556 |
| 19 | "systematic* ".ab,kw,ti. | 1044695 |
| 20 | "review* ".ab,kw,ti. | 5086101 |

| | | |
|----|--|--------|
| 21 | 19 and 20 | 498118 |
| 22 | 18 or 21 | 581487 |
| 23 | meta analysis/ | 265107 |
| 24 | (metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kw,ti. | 360180 |
| 25 | 23 or 24 | 432552 |
| 26 | 22 or 25 | 802698 |
| 27 | 17 and 26 | 135 |

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 15.6.2020)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| 1 | MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant] explode all trees | 189 |
| 2 | (MDV 3100):ti,ab,kw OR (MDV-3100):ti,ab,kw OR (Enzalutamide):ti,ab,kw OR (Enzalutamid*):ti,ab,kw OR (xtandi):ti,ab,kw | 486 |
| 3 | (Abiraterone Acetate):ti,ab,kw OR (Abirateron*):ti,ab,kw OR (CB7630):ti,ab,kw OR (CB 7630):ti,ab,kw OR (Zytiga):ti,ab,kw | 600 |
| 4 | (CRPC):ti,ab,kw OR (hormone relapsed prostate cancer):ti,ab,kw OR (castration refractory prostate | 1189 |
| 5 | #1 or #4 | 1270 |
| 6 | #2 and #3 | 233 |
| 7 | #5 and #6 | 184 |
| 8 | MeSH descriptor: [Meta-Analysis as Topic] explode all trees | 289 |
| 9 | ("meta-analysis"):ti,ab,kw OR ("meta analysis"):ti,ab,kw OR ("metaanalysis"):ti,ab,kw | 22236 |
| 10 | #8 or #9 | 22236 |
| 11 | (systematic*):ti,ab,kw AND (review*):ti,ab,kw | 17472 |
| 12 | („systematic review”):ti.ab.kw | 13816 |
| 13 | #11 or #12 | 17472 |
| 14 | #10 or #13 | 30932 |
| 15 | #7 and #14 | 5 |