



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wnioski o objęcie refundacją
leków Xtandi (enzalutamid)**
w ramach programu lekowego:
**„Leczenie opornego na kastrację
raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”**
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.43.2020

Data ukończenia: 16.12.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

AA	octanu abirateronu
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRReports	europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (European database of suspected adverse drug reaction reports)
ADT	deprywacja androgenowa (androgen deprivation therapy)
AE	analiza ekonomiczna
AESI	zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (adverse events of special interest)
AKL	analiza kliniczna
APTC	współpraca badaczy w zakresie leków przeciwplateletkowych (Antiplatelet Trialists' Collaboration)
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (American Society of Clinical Oncology)
AUA	Amerykańskie Stowarzyszenie Urologiczne (American Urological Association)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIA	analiza wpływu na budżet
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CRPC	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (castration-resistant prostate cancer)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EAU	Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne (European Association of Urology)
ECOG	Skala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ENZ	enzalutamid
EORTC QLQ-PR25	kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem u chorych na raka prostaty Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire)
EQ-5D-5L	pięciopoziomowy europejski kwestionariusz dotyczący pięciu wymiarów jakości życia (The European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels)
EQ-VAS	wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D-5L (Euroqol-Visual Analogue Scale)
ESTRO	Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii (European Society for Radiotherapy and Oncology)
FACT-P	kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (Functional Assessment Of Cancer Therapy-Prostate)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny

HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQR	rozstęp ćwiartkowy (interquartile range)
IS	istotność statystyczna
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (lactate dehydrogenase)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LHRH/GnRH	hormon uwalniający hormon luteinizujący (luteinizing hormone-releasing hormone) / gonadoliberyna (gonadotrophin releasing hormone)
LSM	średnia najmniejszych kwadratów (least squares mean)
LSMD	średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów (least squares mean difference)
LY	lata życia (life years)
MACE	poważne zdarzenia niepożądane o charakterze sercowo-naczyniowym (major adverse cardiovascular event)
MCID	minimalna klinicznie istotna różnica (minimal clinically important difference)
mCRPC	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (metastatic, castration-resistant prostate cancer)
MFS	czas przeżycia wolnego od przerzutów (metastasis-free survival)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
nmCRPC	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PCWG	grupa robocza ds. badań klinicznych dotyczących raka gruczołu krokowego (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PRES	zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (posterior reversible encephalopathy syndrome)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment-emergent adverse events)
Technologia	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
TTP PSA	czas do wystąpienia progresji PSA (time to PSA progression)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMIT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	41

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	42
4.3.	Komentarz Agencji	44
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	46
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	46
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	46
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	55
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	62
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	62
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	63
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	63
5.4.	Komentarz Agencji	63
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	64
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	64
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	64
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	70
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	70
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	72
6.4.	Komentarz Agencji	72
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	73
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	74
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	75
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	77
11.	Kluczowe informacje i wnioski	79
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	82
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	83
14.	Źródła.....	84
15.	Załączniki.....	87

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 12.10.2020
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.498.2020.15.MN,
PLR.4500.497.2020.16.MN

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Xtandi, enzalutamid, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kapsułek, EAN: 05909991080938
 - Xtandi, enzalutamid, tabletki powlekane, 40 mg, 112 tabl., EAN: 05909991415242
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Xtandi, kapsułki miękkie, 40 mg – ██████████
 - Xtandi, tabletki powlekane, 40 mg – ██████████
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego.
-

Podmiot odpowiedzialny

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holandia

Wnioskodawca

Astellas Pharma sp. z o.o.

ul. Osmańska 14

02-823 Warszawa

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12.10.2020 r., znak PLR.4500.498.2020.15.MN, PLR.4500.497.2020.16.MN (data wpływu do AOTMiT 12.10.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.11.2020 r., znak OT.4331.43.2020.KSM.6. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 04.12.2020 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1. Xtandi (enzalutamid) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 04.12.2020 r.
- Analiza kliniczna. Wersja 1.1. Xtandi (enzalutamid) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 04.12.2020 r.
- Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. Xtandi (enzalutamid) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 04.12.2020 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. Xtandi (enzalutamid) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 04.12.2020 r.
- Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.1. Xtandi (enzalutamid) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 04.12.2020 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Xtandi, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kapsułek, EAN: 05909991080938 Xtandi, tabletki powlekane, 40 mg, 112 tabl., EAN: 05909991415242
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści hormonów i ich pochodne, antyandrogeny, kod ATC: L02BB04
Substancja czynna	enzalutamid
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”
Dawkowanie	Zgodne z ChPL Xtandi
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i odpowiada na hamowanie przekazywania sygnałów przez receptory androgenowe. Pomimo małego lub nawet niewykrywalnego stężenia androgenów w osoczu, przekazywanie sygnałów przez receptory androgenowe powoduje dalszy postęp choroby. Pobudzenie wzrostu komórek nowotworowych poprzez receptor androgenowy wymaga jego umiejscowienia w jądrze komórkowym i związania z DNA. Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Enzalutamid kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, a tym samym 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.

Źródło: ChPL Xtandi (aktualizacja z 11.03.2020 r.) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi>

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	21.06.2013 r., Europejska Agencja Leków
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Xtandi jest wskazany w: <ul style="list-style-type: none"> leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (ang. castration-resistant prostate cancer, 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 depriacją 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 docetakselem nastąpiła progresja choroby.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) Zobowiązanie do przeprowadzenia działań po dopuszczeniu do obrotu

Źródło: ChPL Xtandi (aktualizacja z 11.03.2020 r.) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi>

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 rak gruczołu krokowego przypisany jest do kodu C61 Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego.

Rak gruczołu krokowego (rak stercza) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

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 PSA (ang. *prostate-specific antigen* – antygen gruczołu krokowego) z 1-tyg. przerwą, przy czym dwa wzrosty stężenia PSA o $>50\%$ ponad nadir (wartość wyjściową), gdzie PSA >2 ng/ml
lub
- badań radiologicznych – pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe).

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację bez przerzutów (nmCRPC, ang. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*) z wysokim ryzykiem przerzutów opisuje się jako stan kiedy choroba jest niewykrywalna oraz nie ma dowodów na obecność odległych przerzutów, utrzymywany jest kastracyjny poziom testosteronu, a mimo to czas podwojenia PSA (ang. PSA doubling time, PSADT) wynosi poniżej 10 miesięcy.

Klasyfikacja

Po ustaleniu zaawansowania klinicznego z uwzględnieniem badań dodatkowych można wyróżnić następujące grupy:

- dużego ryzyka – PSA >20 ng/ml, ocena w skali Gleasona >8 pkt., zaawansowanie kliniczne T2c/T3 (naciek obejmuje oba płaty lub wykracza poza torebkę gruczołu),
- małego ryzyka – PSA <10 ng/ml, ocena w skali Gleasona <6 pkt., zaawansowanie kliniczne T1c lub T2a (naciek zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata),
- pośredniego ryzyka – pozostali chorzy.

Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego stanowi 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. W 2014 roku standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 39/100 000 (2. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 12 343 przypadki), a współczynnik umieralności 12,63/100 000 (4 440 zgonów). Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50 r.ż. W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów.

Rokowanie

Przeżycie chorych zależy 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, a chorzy z rozsiewem 1-3 lata.

Źródło: AWA nr OT.4331.69.2019, AUA/ASTRO/SUO 2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

Do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano opinii od ekspertów.

Dane z bazy NFZ

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2015, 2016, 2017, 2018 i 2019 odnotowano odpowiednio 105 069, 113 953, 123 422, 132 653 i 142 804 pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: C61 rak gruczołu krokowego (wraz z kodami rozszerzającymi).

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Pacjenci wg rozpoznania ICD-10:	2015	2016	2017	2018	2019
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym: C61 rak gruczołu krokowego (wraz z kodami rozszerzającymi)	105 069	113 953	123 422	132 653	142 804

Źródło: AWA nr OT.4331.42.2020

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- European Association of Urology (EAU)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)
- National Health and Medical Research Council (NHMRC)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.11.2020 r.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
AUA/ASTRO/SUO 2020 (USA)	<u>nmCRPC</u> Rokowanie 1. U pacjentów z nmCRPC lekarze powinni wykonywać seryjne pomiary PSA w odstępach od trzech do sześciu mies. i obliczać PSADT, rozpoczynając od momentu wystąpienia oporności na kastrację. (Zasada kliniczna) 2. Lekarze powinni oceniać pacjentów z nmCRPC pod kątem rozwoju przerzutów za pomocą konwencjonalnego obrazowania w odstępach 6-12 mies. (Opinia eksperta) Leczenie 1. Klinicyści powinni oferować APA, DAR lub ENZ z kontynuacją ADT pacjentom z nmCRPC z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT >10 mies.). (Silne zalecenie; poziom dowodu klasa A) 2. Klinicyści mogą zalecać obserwację z kontynuacją ADT pacjentom z nmCRPC, zwłaszcza pacjentom z niższym ryzykiem (PSADT > 10 mies.) wystąpienia przerzutów. (Zasada kliniczna) 3. Lekarze nie powinni oferować systemowej chemioterapii lub immunoterapii pacjentom z nmCRPC poza kontekstem badania klinicznego. (Zasada kliniczna)		
	Poziom dowodów naukowych:		
	Poziom dowodów AUA	Poziom dowodów GRADE	Definicje

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																													
	A	Wysoki	Wysokie prawdopodobieństwo, że prawdziwe efekty są podobne do oszacowanych.																											
	B	Średni	Średnie prawdopodobieństwo, że prawdziwe efekty są podobne do oszacowanych. Prawdziwy efekt prawdopodobnie jest zbliżony do oszacowanego, ale istnieje ryzyko, że jest on zasadniczo różny.																											
	C	Niski	Zaufanie co do oszacowanego efektu jest ograniczone. Prawdziwe efekty mogą znacznie różnić się od oszacowanych.																											
		Bardzo niski	Zaufanie co do oszacowanego efektu jest bardzo niskie. Prawdziwe efekty prawdopodobnie znacznie różnią się od oszacowanych.																											
Siła rekomendacji:																														
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th data-bbox="371 544 598 584">Poziom dowodów</th> <th data-bbox="598 544 877 584">A (wysoka pewność)</th> <th data-bbox="877 544 1157 584">B (średnia pewność)</th> <th data-bbox="1157 544 1444 584">C (niska pewność)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="371 584 598 884">Zalecenie silne (znaczną korzyść lub szkodę)</td> <td data-bbox="598 584 877 884"> <ul style="list-style-type: none"> • korzyści > ryzyko/ obciążenia (lub odwrotnie); • zysk netto (lub szkoda netto) jest znaczny; • dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, a przyszłe badania prawdopodobnie nie zmienią zaleceń </td> <td data-bbox="877 584 1157 884"> <ul style="list-style-type: none"> • korzyści > ryzyko/ obciążenia (lub odwrotnie); • zysk netto (lub szkoda netto) jest znaczny; • dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie </td> <td data-bbox="1157 584 1444 884"> <ul style="list-style-type: none"> • korzyści > ryzyko/ obciążenia (lub odwrotnie); • zysk netto (lub szkoda netto) wydaje się znaczna; • dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie (rzadko używane do uzasadnienia silnego zalecenia) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 884 598 1162">Zalecenie średnie (umiarkowana korzyść lub szkodę)</td> <td data-bbox="598 884 877 1162"> <ul style="list-style-type: none"> • korzyści > ryzyko/ obciążenia (lub odwrotnie); • zysk netto (lub szkoda netto) jest umiarkowany; • dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, a przyszłe badania prawdopodobnie nie zmienią zaleceń </td> <td data-bbox="877 884 1157 1162"> <ul style="list-style-type: none"> • korzyści > ryzyko/ obciążenia (lub odwrotnie); • zysk netto (lub szkoda netto) jest umiarkowany; • dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie </td> <td data-bbox="1157 884 1444 1162"> <ul style="list-style-type: none"> • korzyści > ryzyko/ obciążenia (lub odwrotnie); • zysk netto (lub szkoda netto) wydaje się umiarkowany; • dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie </td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1162 598 1494">Zalecenie warunkowe (korzyść lub szkodę porównywalną z innymi opcjami)</td> <td data-bbox="598 1162 877 1494"> <ul style="list-style-type: none"> • korzyści = ryzyko/ obciążenia; • najlepsze działanie zależy od indywidualnych okoliczności pacjenta; • przyszłe badania raczej nie zmienią zaleceń </td> <td data-bbox="877 1162 1157 1494"> <ul style="list-style-type: none"> • korzyści = ryzyko/ obciążenia; • najlepsze działanie wydaje się zależeć od indywidualnych okoliczności pacjenta; • lepsze dowody mogą zmienić zalecenie </td> <td data-bbox="1157 1162 1444 1494"> <ul style="list-style-type: none"> • równowaga między korzyściami a ryzykiem/ obciążeniami jest niejasna; • zysk netto (lub szkoda netto) porównywalny z innymi opcjami; • alternatywne strategie mogą być równie rozsądne; • lepsze dowody prawdopodobnie mogą zmienić zalecenie </td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1494 598 1547">Praktyka kliniczna</td> <td colspan="4" data-bbox="598 1494 1444 1547">oświadczenie o świadczeniu, które zostało powszechnie uzgodnione przez urologów lub innych klinicystów, na które mogą istnieć dowody w literaturze medycznej</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1547 598 1632">Opinia ekspercka</td> <td colspan="4" data-bbox="598 1547 1444 1632">oświadczenie, osiągnięte w drodze konsensusu panelu, oparte na doświadczeniu klinicznym członków, wiedzy i ocenie, na które mogą istnieć dowody w literaturze medycznej</td> </tr> </tbody> </table>					Poziom dowodów	A (wysoka pewność)	B (średnia pewność)	C (niska pewność)	Zalecenie silne (znaczną korzyść lub szkodę)	<ul style="list-style-type: none"> • korzyści > ryzyko/ obciążenia (lub odwrotnie); • zysk netto (lub szkoda netto) jest znaczny; • dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, a przyszłe badania prawdopodobnie nie zmienią zaleceń 	<ul style="list-style-type: none"> • korzyści > ryzyko/ obciążenia (lub odwrotnie); • zysk netto (lub szkoda netto) jest znaczny; • dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie 	<ul style="list-style-type: none"> • korzyści > ryzyko/ obciążenia (lub odwrotnie); • zysk netto (lub szkoda netto) wydaje się znaczna; • dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie (rzadko używane do uzasadnienia silnego zalecenia) 	Zalecenie średnie (umiarkowana korzyść lub szkodę)	<ul style="list-style-type: none"> • korzyści > ryzyko/ obciążenia (lub odwrotnie); • zysk netto (lub szkoda netto) jest umiarkowany; • dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, a przyszłe badania prawdopodobnie nie zmienią zaleceń 	<ul style="list-style-type: none"> • korzyści > ryzyko/ obciążenia (lub odwrotnie); • zysk netto (lub szkoda netto) jest umiarkowany; • dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie 	<ul style="list-style-type: none"> • korzyści > ryzyko/ obciążenia (lub odwrotnie); • zysk netto (lub szkoda netto) wydaje się umiarkowany; • dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie 	Zalecenie warunkowe (korzyść lub szkodę porównywalną z innymi opcjami)	<ul style="list-style-type: none"> • korzyści = ryzyko/ obciążenia; • najlepsze działanie zależy od indywidualnych okoliczności pacjenta; • przyszłe badania raczej nie zmienią zaleceń 	<ul style="list-style-type: none"> • korzyści = ryzyko/ obciążenia; • najlepsze działanie wydaje się zależeć od indywidualnych okoliczności pacjenta; • lepsze dowody mogą zmienić zalecenie 	<ul style="list-style-type: none"> • równowaga między korzyściami a ryzykiem/ obciążeniami jest niejasna; • zysk netto (lub szkoda netto) porównywalny z innymi opcjami; • alternatywne strategie mogą być równie rozsądne; • lepsze dowody prawdopodobnie mogą zmienić zalecenie 	Praktyka kliniczna	oświadczenie o świadczeniu, które zostało powszechnie uzgodnione przez urologów lub innych klinicystów, na które mogą istnieć dowody w literaturze medycznej				Opinia ekspercka	oświadczenie, osiągnięte w drodze konsensusu panelu, oparte na doświadczeniu klinicznym członków, wiedzy i ocenie, na które mogą istnieć dowody w literaturze medycznej			
Poziom dowodów	A (wysoka pewność)	B (średnia pewność)	C (niska pewność)																											
Zalecenie silne (znaczną korzyść lub szkodę)	<ul style="list-style-type: none"> • korzyści > ryzyko/ obciążenia (lub odwrotnie); • zysk netto (lub szkoda netto) jest znaczny; • dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, a przyszłe badania prawdopodobnie nie zmienią zaleceń 	<ul style="list-style-type: none"> • korzyści > ryzyko/ obciążenia (lub odwrotnie); • zysk netto (lub szkoda netto) jest znaczny; • dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie 	<ul style="list-style-type: none"> • korzyści > ryzyko/ obciążenia (lub odwrotnie); • zysk netto (lub szkoda netto) wydaje się znaczna; • dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie (rzadko używane do uzasadnienia silnego zalecenia) 																											
Zalecenie średnie (umiarkowana korzyść lub szkodę)	<ul style="list-style-type: none"> • korzyści > ryzyko/ obciążenia (lub odwrotnie); • zysk netto (lub szkoda netto) jest umiarkowany; • dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, a przyszłe badania prawdopodobnie nie zmienią zaleceń 	<ul style="list-style-type: none"> • korzyści > ryzyko/ obciążenia (lub odwrotnie); • zysk netto (lub szkoda netto) jest umiarkowany; • dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie 	<ul style="list-style-type: none"> • korzyści > ryzyko/ obciążenia (lub odwrotnie); • zysk netto (lub szkoda netto) wydaje się umiarkowany; • dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie 																											
Zalecenie warunkowe (korzyść lub szkodę porównywalną z innymi opcjami)	<ul style="list-style-type: none"> • korzyści = ryzyko/ obciążenia; • najlepsze działanie zależy od indywidualnych okoliczności pacjenta; • przyszłe badania raczej nie zmienią zaleceń 	<ul style="list-style-type: none"> • korzyści = ryzyko/ obciążenia; • najlepsze działanie wydaje się zależeć od indywidualnych okoliczności pacjenta; • lepsze dowody mogą zmienić zalecenie 	<ul style="list-style-type: none"> • równowaga między korzyściami a ryzykiem/ obciążeniami jest niejasna; • zysk netto (lub szkoda netto) porównywalny z innymi opcjami; • alternatywne strategie mogą być równie rozsądne; • lepsze dowody prawdopodobnie mogą zmienić zalecenie 																											
Praktyka kliniczna	oświadczenie o świadczeniu, które zostało powszechnie uzgodnione przez urologów lub innych klinicystów, na które mogą istnieć dowody w literaturze medycznej																													
Opinia ekspercka	oświadczenie, osiągnięte w drodze konsensusu panelu, oparte na doświadczeniu klinicznym członków, wiedzy i ocenie, na które mogą istnieć dowody w literaturze medycznej																													
EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG 2019 aktualizacja 2020 (Europa)	<p>nmCRPC Pacjentom z M0 CRPC i wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA-DT < 10 mies.) należy zaoferować APA, DAR lub ENZ. (siła rekomendacji: silna)</p> <p><i>Siła rekomendacji: siłę rekomendacji określono przy użyciu dwóch słów „silna” i „słaba” i jest ona zależna m.in. od równowagi między jakością dowodów (w tym od pewności szacunków), charakteru i zmienności wartości i preferencji pacjentów. Formularze oceny siły rekomendacji są dostępne online na stronie www: https://uroweb.org/guidelines/</i></p>																													
ESMO 2020 (Europa)	<p>nmCRPC APA, DAR lub ENZ (w skojarzeniu z ADT) powinny być rozważone jako opcja dla mężczyzn z M0 (ocenionym w badaniach obrazowych) CRPC i wysokim ryzykiem progresji (I, B).</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i></p>																													

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>I – dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</i></p>
<p>NCCN 2020 (USA)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące M0 CRPC</u></p> <p>Jeśli nie ma dowodów na obecność odległych przerzutów w badaniach obrazowych, należy kontynuować ADT, żeby utrzymać kastracyjny poziom testosteronu (<50 ng/dl).</p> <ul style="list-style-type: none"> • PSADT >10 mies – obserwacja (preferowana) lub inna HTH drugiej linii; • PSADT ≤10 mies – APA (kat. 1)/ DAR (kat. 1)/ ENZ (kat. 1)/ inna HTH drugiej linii. <p>Jeśli PSA nie wzrasta – należy utrzymać dotychczasową terapię i kontynuować monitoring.</p> <p>Jeśli PSA wzrasta – należy powtórzyć obrazowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak przerzutów (M0) – należy zmienić lub utrzymać dotychczasową terapię i kontynuować monitoring; • przerzuty (M1) – należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi CRPC z przerzutami. <p><u>Kategorie dowodów i konsensus NCCN:</u></p> <p><i>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</i></p> <p><i>2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</i></p> <p><i>2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji</i></p> <p><i>3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji</i></p> <p><i>Jeśli nie podano inaczej wszystkie rekomendacje mają poziom 2A.</i></p>
<p>PTOK 2013 (Polska)</p>	<p><u>Leczenie – ogólne zasady i rokowanie</u></p> <p>Wybór metody leczenia RGK zależy od stopnia jego zaawansowania oraz od oczekiwanej długości życia (wiek i choroby współistniejące). Leczenie radykalne (chirurgiczne) ma zastosowanie jedynie u chorych na raka ograniczonego do stercza (cT1–2 N0 M0), u których spodziewany czas przeżycia naturalnego nie jest krótszy niż 10 lat. Leczenie napromienianiem – teleterapia i/lub brachyterapia – ma zastosowanie u chorych na raka o zaawansowaniu cT1–T3 N0 M0 i w wybranych przypadkach T4 oraz N(+). Wybór metody radykalnej RTH powinien być poprzedzony przedstawieniem choremu wad i zalet każdej z metod. Zasadniczą metodą postępowania zachowawczego w przypadku choroby zaawansowanej (brak możliwości leczenia radykalnego) jest HTH, polegająca na eliminowaniu androgenów endogennych lub blokowaniu receptorów androgenowych w komórkach raka. Podstawą tego leczenia jest androgenozależność RGK. HTH ma zastosowanie u chorych, którzy nie kwalifikują się do terapii radykalnej – spowalnia rozwój choroby, ale nie prowadzi do wyleczenia. HTH jest stosowana także w skojarzeniu z RTH radykalną, ponieważ zwiększa jej skuteczność. Niektórych chorych można początkowo objąć ścisłą obserwacją (oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące, ocena DRE nie rzadziej niż co 6 mies.) i zastosować u nich leczenie radykalne lub paliatywną HTH po stwierdzeniu progresji raka, co nie pogarsza rokowania i przyczynia się do poprawy jakości życia. Po uniezależnieniu się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny, określane obecnie mianem raka opornego na wytrzebiecie, czyli kastrację, castration-resistant) występuje hormonooporność – wówczas stosuje się paliatywną CTH, leki hormonalne nowej generacji (np. abirateron) i/lub RTH przerzutów. W przypadku powikłań zaawansowanego RGK (np. złamania patologiczne, wodonercze, niedokrwistość, ból) podejmuje się staranne leczenie objawowe.</p> <p>Wraz z rozpowszechnieniem oznaczania stężenia PSA u mężczyzn bez objawów choroby zwiększył się odsetek wykrywania raków mogących nie mieć znaczenia klinicznego (nowotworów, które niewykryte nie wpłynęłyby na skrócenie życia). W celu uniknięcia wdrażania potencjalnie niepotrzebnego i wiążącego się powikłaniami leczenia u takich chorych można zastosować aktywną obserwację, a rozpoczęcie ewentualnej terapii radykalnej odroczyć. Aktywna obserwacja jest proponowana u chorych z najniższym ryzykiem progresji (cT1-2a, PSA <10 ng/ml, Gl.s. <7, maksymalnie 2 biopsje pozytywne z zajęciem <50% preparatu). Co 1-2 lata wykonuje się DRE, oznaczenie PSA i ponowną biopsję, a radykalne leczenie miejscowe jest podejmowane po stwierdzeniu progresji (np. krótki czas do podwojenia stężenia PSA, zwiększenie wskaźnika Gleasona, >2 biopsje pozytywne lub zajęcie >50% preparatu).</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>ASCO 2017 (USA)</p>	<p><u>HTH drugiej linii u mężczyzn nieotrzymujących CTH z CRPC: wstępna opinia kliniczna ASCO</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U mężczyzn, u których rozwija się CRPC pomimo kastracyjnego poziomu testosteronu, powinno się ciągle utrzymywać stan kastracyjny. • Nie ma danych przemawiających za stosowaniem HTH drugiej linii u mężczyzn z CRPC M0, którzy wcześniej nie otrzymywali CTH, u których występuje niskie ryzyko wystąpienia przerzutów (niskie ryzyko definiuje się jako niski poziom PSA i powolny czas podwojenia PSA). • Pacjentom nieleczonym wcześniej CTH z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (krótki czas lub prędkość podwojenia PSA) można zaproponować HTH drugiej linii obniżającą wartości PSA lub spowalniającą tempo wzrostu, najlepiej w ramach badań klinicznych, jeśli to możliwe, po dyskusji z pacjentem na temat ograniczonych dowodów naukowych, potencjalnych szkód, korzyści, kosztów i preferencji pacjentów.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Ocena PSA co 4-6 mies. powinna być przeprowadzana u mężczyzn, u których rozwinie się CRPC i nie mają radiograficznych dowodów przerzutów (M0 CRPC) oraz krótkiego czasu lub szybkości podwojenia PSA. Jeśli poziom PSA rośnie, należy rozważyć sprawdzenie poziomu testosteronu w surowicy. Ocena PSA co 3 mies. jest zalecana u mężczyzn, u których rozwija się CRPC z krótkim czasem podwojenia PSA, szybkością lub radiologicznymi cechami przerzutów (M1 CRPC). <p><i>Poziom dowodów: nie podano</i> <i>Siła rekomendacji: jeśli nie zaznaczono inaczej, rekomendacje są oparte na formalnym konsensusie Panelu Ekspertów</i></p>
APCCC 2019 (Świat)	<p><u>Pacjenci z M0 CRPC (nmCRPC)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Dla większości pacjentów z CRPC i rosnącym PSA bez przerzutów udokumentowanych w poprzednich obrazach, 58% panelistów głosowało za PSMA PET/TK, 39% głosowało za TK i/ lub scyntyografią kości, a 3% głosowało za MRI całego ciała bez PET. Nie było głosów wstrzymujących się. (Brak konsensusu dla żadnej opcji odpowiedzi) W przypadku bezobjawowych pacjentów z nmCRPC (M0 CRPC; brak przerzutów udokumentowanych w poprzednich badaniach obrazowych), którzy są na ADT, mają podwyższony poziom PSA i mają czas podwojenia PSA ≤10 mies., 14% panelistów głosowało za wykonaniem obrazowania, gdy PSA jest <1 ng/ml, 26% głosowało za wykonaniem obrazowania, gdy PSA wynosi ≥1, ale ≤2 ng/ml, 41% głosowało za wykonaniem obrazowania, gdy PSA wynosi >2, ale ≤10 ng/ml, a 19% nie używałoby bezwzględnych wartości PSA jako wskazówek do wykonywania obrazowania. Nie było głosów wstrzymujących się. (Brak konsensusu dla żadnej opcji odpowiedzi) Ogółem 60% panelistów stwierdziło, że nie jest właściwe ekstrapolowanie danych z badań SPARTAN, PROSPER i ARAMIS na zastosowanie abirateronu w nmCRPC (M0 CRPC), podczas gdy 40% stwierdziło, że jest to właściwe. Dwie osoby wstrzymały się od głosu. (Brak konsensusu dla żadnej opcji odpowiedzi) W leczeniu większości pacjentów z nmCRPC (M0 CRPC), u których PSA wynosi ≥2 ng/ml, a czas podwojenia PSA wynosi ≤10 mies., 4% panelistów głosowało na APA, 16% na DAR, 4% na ENZ, 62% głosowało na któregośkolwiek z tych trzech antagonistów AR, 5% głosowało na abirateron, 2% głosowało na sterydy, a 7% nie stosowałoby dodatkowej terapii, ale kontynuowałoby wyłącznie ADT. Nie było głosów wstrzymujących się. (Brak konsensusu dla żadnej opcji odpowiedzi, ale łącznie 86% głosowało na antagonistę AR [APA, DAR lub ENZ]) Ogółem 86% panelistów stwierdziło, że nie jest właściwe ekstrapolowanie danych z badań ARAMIS, PROSPER i SPARTAN na leczenie pacjentów z nmCRPC (M0 CRPC) i PSADT >10 mies., natomiast 14% stwierdziło, że jest to właściwe. Jedna osoba wstrzymała się od głosu. (Konsensus co do braku ekstrapolacji danych ARAMIS, PROSPER i SPARTAN na pacjentów z czasem podwojenia PSA >10 mies.) W przypadku pacjentów z nmCRPC (M0 CRPC), nieleczonym guzem pierwotnym, potwierdzoną miejscową chorobą i brakiem objawów choroby poza gruczołem krokowym, 46% panelistów głosowało za radykalną terapią miejscową zamiast terapii systemowej u większości pacjentów, 42% głosowało za radykalną terapią miejscową zamiast terapii systemowej u mniejszości (u wybranych) pacjentów, a 12% głosowało przeciw radykalnej terapii miejscowej zamiast terapii systemowej. Jedna osoba wstrzymała się od głosu. (Brak konsensusu dla żadnej opcji odpowiedzi) W przypadku pacjentów z nmCRPC (M0 CRPC), u których potwierdzono nawrót choroby w okolicy prostaty i brak objawów choroby poza okolicą prostaty oraz którzy przeszli wcześniej radykalną prostatektomię, ale nie poddali się wcześniej miejscowej radioterapii, 54% panelistów głosowało za radioterapią ratunkową nad terapią systemową u większości pacjentów 32% głosowało za radioterapią ratującą nad terapią systemową u mniejszości (u wybranych) pacjentów, a 14% przeciw radioterapii ratującej nad terapią systemową. Nie było głosów wstrzymujących się. (Brak konsensusu dla żadnej podanej odpowiedzi) Podczas leczenia pacjentów z nmCRPC (M0 CRPC) inhibitorem szlaku AR (APA, DAR lub ENZ), 49% panelistów głosowało za zmianą leczenia poza ADT (z wyłączeniem zmian leczenia z powodu toksyczności), gdy pacjenci spełniają co najmniej dwa z poniższych kryteria: wzrost PSA (zgodnie z kryteriami PCWG3), występowanie przerzutów i progresja objawów. Pozostali paneliści głosowali za zmianą leczenia na podstawie występowania samych przerzutów (34%), samego wzrostu PSA (7%), samej progresji objawowej (4%) lub tylko wtedy, gdy pacjenci spełniają wszystkie trzy kryteria (6%). Cztery osoby wstrzymały się od głosu. (Brak konsensusu dla żadnej opcji odpowiedzi) W przypadku monitorowania leczenia pacjentów z nmCRPC, którzy otrzymują leczenie inhibitorem szlaku AR (APA, DAR lub ENZ), 35% panelistów głosowało za obrazowaniem wyjściowym, a następnie monitorowaniem samego PSA z dalszym obrazowaniem przy progresji, 35% głosowało za obrazowaniem wyjściowym z obrazowaniem kontrolnym w 6–12 mies. lub najlepszą odpowiedzią, po którym następuje monitorowanie samego PSA z dalszym obrazowaniem przy progresji, a 30% głosowało za obrazowaniem wyjściowym i obrazowaniem kontrolnym co 3–6 mies. Dwie osoby wstrzymały się od głosu. (Brak konsensusu dla żadnej opcji odpowiedzi) <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: APCCC różni się od procesów opracowywania wytycznych, ponieważ nie narzuca ekspertom żadnych reguł dowodowych, gdy rozważają oni pytania. W związku z tym metodologia uwzględniła to, co myślą eksperci, a nie to, co wskazują dowody. Zauważono, że niektóre wyniki głosowania z APCCC 2019 wskazały obszary konsensusu, w których brakuje dowodów potwierdzających z aktualnej literatury. Ponieważ pytania zadawane w APCCC są bardzo istotne w codziennej praktyce klinicznej, zwrócono szczególną uwagę, że sam fakt, że eksperci są zgodni, nie oznacza, że mają rację. Chociaż niniejszy raport zawiera to, co myślą dziś eksperci w tej dziedzinie, powinien być interpretowany i włączany do praktyki</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>klinicznej z taką samą dokładnością, jaką otrzymałby każdy inny ważny artykuł, oraz ze świadomością, że konsensus nie stanowi ani nie zastępuje dowodów.</i>
CUA-CUOG 2019 (Kanada)	<p><u>Wytyczne dotyczące nmCRPC</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ADT należy kontynuować w nmCRPC. Stosowanie antagonistów receptora androgenowego pierwszej generacji (tj. bikalutamid, flutamid itp.) powinno zostać przerwane, jeśli pacjenci otrzymują te leki (poziom 3, zalecenie stanowcze). 2. Mężczyznom z nmCRPC wysokiego ryzyka, zdefiniowanym jako PSADT <10 mies., z szacowaną długością życia dłuższą niż pięć lat, należy zaproponować APA lub ENZ (poziom 1, zalecenie stanowcze). 3. U mężczyzn z nmCRPC wysokiego ryzyka, którzy nie mogą zostać poddani lub odmawiają zaakceptowanych terapii, można podjąć próbę obserwacji lub zastosowania antagonistów receptora androgenowego pierwszej generacji (poziom 3, słabe zalecenie). 4. W przypadku mężczyzn z nmCRPC, którzy nie są uważani za grupy wysokiego ryzyka, można podjąć próbę obserwacji lub wtórnego leczenia hormonalnego (poziom 3, słabe zalecenie). 5. Pacjentów nieleczonych z powodu nmCRPC należy poddawać regularnym badaniom obrazowym co 6-12 mies. w zależności od PSADT (poziom 3, słabe zalecenie). <p><i>Poziom dowodów: poziomy są wprowadzone przez International Consultation on Urologic Disease (ICUD)/zmodyfikowany przez WHO system klasyfikacji Oxford Center for Evidence-Based Medicine</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: każde zalecenie opisują słowa mocny lub słaby (w oparciu o zmodyfikowaną metodologię GRADE)</i></p>

ARAMIS – badanie RCT zastosowanie darolutamidu w nmCRPC; **PROSPER** – badanie RCT zastosowanie enzalutamidu w nmCRPC; **SPARNTAN** – badanie RCT zastosowanie apalutamidu w nmCRPC

ADT – terapia deprywacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy); **APA** – apalutamid; **APCCC** – Advanced Prostate Cancer Consensus Conference; **AR** – receptor androgenowy; **ASCO** – American Society of Clinical Oncology; **ASTRO** – American Society for Radiation Oncology; **AUA** – American Urological Association; **CRPC** – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. castration-resistant prostate cancer); **CTH** – chemioterapia; **CUA** – Canadian Urological Association; **CUOG** – Canadian Uro Oncology Group; **DAR** – darolutamid; **DRE** – badanie palcem przez odbytnicę (ang. digital rectal examination); **EANM** – European Association of Nuclear Medicine; **EAU** – European Association of Urology; **ENZ** – enzalutamid; **ESMO** – European Society for Medical Oncology; **ESTRO** – European Society for Radiotherapy & Oncology; **ESUR** – European Society of Urogenital Radiology; **Gl.s.** – skala Gleasona (ang. Gleason score); **GRADE** – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; **HTH** – hormonoterapia; **mies.** – miesiące; **NCCN** – National Comprehensive Cancer Network; **nmCRPC** – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (ang. non-metastatic castration-resistant prostate cancer); **PET** – pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography); **PSA** – antygen specyficzny dla prostaty (ang. prostate-specific antigen); **PSADT** – czas podwojenia antygenu specyficznego dla prostaty (ang. prostate-specific antigen doubling time); **PSMA** – antygen błony komórkowej komórek stercza (ang. prostate-specific membrane antigen); **PTOK** – Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej; **RGK** – rak gruczołu krokowego; **RTH** – radioterapia; **SIOG** – International Society of Geriatric Oncology; **SUO** – Society of Urologic Oncology; **TK** – tomografia komputerowa

We wszystkich aktualnych zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych po roku 2018, w przedmiotowej populacji docelowej, tj. u pacjentów z nmCRPC oraz wysokim ryzykiem przerzutów rekomendowane jest stosowanie niesteroidowych antyandrogenów drugiej generacji, do których należą DAR, APA oraz ENZ. Wytyczne nie określają, który z wymienionych leków stanowi opcję preferowaną. Ponadto wytyczne, w celu utrzymania kastracyjnego stężenia testosteronu, zalecają kontynuowanie farmakologicznej ADT (w przypadku pacjentów niepoddanych orchidektomii). Polskie wytyczne praktyki klinicznej (PTOK 2013) nie odnoszą się do leczenia populacji z nmCRPC.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano opinii od ekspertów.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.10.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 11), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach refundacji aptecznej:
 - agonści/analogi GnRH – goserelina, leuprorelina, triptorelina;
 - antagonści GnRH – degarelik;
 - antyandrogeny – octan cyproteronu, flutamid;

- w programie lekowym B.56. „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”:
 - enzalutamid;
 - octan abirateronu;
 - dichlorek radu Ra-223;
- w ramach katalogu chemioterapii:
 - antyandrogeny – bikalutamid.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
ADT (ang. androgen deprivation therapy), do której zaliczyć można agonistów LHRH (goserelina, leuprorelina, tryptorelina) oraz antagonistów LHRH (degareliks)	<i>„Biorąc pod uwagę zalecenia organizacji zajmujących się terapią chorych na nmCRPC oraz uwzględniając opcje terapeutyczne finansowane obecnie w Polsce w analizowanym wskazaniu, za komparatory dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlające aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowane ze środków publicznych są leki stosowane w ramach ADT, do których zaliczyć można agonistów LHRH (goserelina, leuprorelina, tryptorelina) oraz antagonistów LHRH (degareliks).”</i>	Wybór zasadny. Wymienione technologie stanowią aktualną praktykę kliniczną w analizowanym wskazaniu.

Komentarz Agencji:

Inne substancje zarejestrowane we wnioskowanym wskazaniu oraz zalecane w wytycznych klinicznych (tj. apalutamid i darolutamid) nie są obecnie refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, w związku z czym nie były rozpatrywane jako komparatory.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania Xtandi (enzalutamid) w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów.

Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy z przerzutami.	-
Interwencja	Enzalutamid stosowany zgodnie z ChPL Xtandi: 160 mg U chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).	Inna niż wymieniona w kryteriach włączenia.	-
Komparatory	Leki stosowane w ramach deprivacji androgenowej: goserelina, leuprorelina, tryptorelina, degarelik্স zgodnie z Charakterystykami produktów leczniczych danych leków, przedstawionymi szczegółowo w <i>Analizie problemu decyzyjnego Xtandi</i> . Komentarz wnioskodawcy: dopuszczano także włączenie badań, w których autorzy publikacji nie zdefiniowali konkretnie leków stosowanych w ramach ADT, gdyż praktyka kliniczna w innych krajach może różnić się od polskiej, przez co chorzy mogli stosować także innych agonistów/antagonistów LHRH.	Niezgodne z założonymi.	-
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	-	-
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	-	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> parametry związane z pojawieniem się przerzutów choroby (równoznaczne progresji choroby) lub zgonu (np. MFS); <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite chorych; progresja, odpowiedź PSA; zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego; ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, bólu); <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi.	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) 	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie 		
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje pełnotekstowe Publikacje w językach: polskim i angielskim 	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście Publikacje w językach innych niż polski lub angielski. 	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali trzy podstawowe bazy informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Elsevier) i The Cochrane Library (CENTRAL). Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>). Jako datę wyszukiwania podano 24.11.2019 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy dla badań skuteczności klinicznej zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji, komparatorów oraz przedmiotowej jednostki chorobowej, powtarzając strategię wnioskodawcy. Nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W przeglądzie systematycznym zidentyfikowano jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie PROSPER (publikacja Hussain 2018 z protokołem i suplementem, publikacja Tombal 2019 z suplementem, publikacja Sternberg 2020 z suplementem, dokument EMA AR 2019) porównująca skuteczność i bezpieczeństwo dwóch grup:

- enzalutamidu, w której chorzy kontynuowali także terapię ADT, w związku z czym grupę oznaczano ENZ+ADT
- komparatora, gdzie pacjentom podawano placebo, a w której chorzy także kontynuowali ADT, w związku z czym grupę oznaczano PLC+ADT.

Badanie pozwala na porównanie nowej technologii jaką jest dodanie z ENZ do ADT z kontynuacją stosowania samej terapii ADT.

W badaniu brali udział dorośli mężczyźni z nmCRPC wysokiego ryzyka (PSADT ≤ 10 miesięcy), ze stanem sprawności w skali ECOG równym 0 lub 1, co odpowiada charakterystyce populacji docelowej. W grupie badanej (N=933) chorym podawano ENZ w dawce 160 mg (4 kapsułki po 40 mg), raz dziennie, w trakcie lub bez posiłku. W podobny sposób chorym podawano PLC w grupie kontrolnej (N=468).

W badaniu dozwolone było rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej (z wyjątkiem chemioterapii cytotoksycznej, inhibitorów receptora androgenowego i leków stosowanych w ramach badań klinicznych) w momencie stwierdzenia progresji radiograficznej. Nie wskazywało to jednoznacznie na konieczność zaprzestania terapii badanym lekiem, jeśli badacz uznał, iż kontynuowanie danego leczenia niesie ze sobą korzyści.

Ponadto wnioskodawca zidentyfikował 12 przeglądów systematycznych (Hird 2020, Kretschmer 2020, Kumar 2020, Liu 2020, Mori 2020, Pyrgidis 2020, Di Nunno 2019, Mateo 2019, Nieto-Gómez 2019, Crawford 2018, Lorient 2018, Scott 2018). Uwzględnione opracowania mogą nie obejmować wszystkich wyników z badania PROSPER (publikacja najnowszych wyników w maju 2020 r. - Sternberg 2020), przez co mogą one w sposób ograniczony umożliwić wnioskowanie na temat zastosowania ENZ u chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka. Szczegóły przedstawiono w AKL wnioskodawcy.

Wnioskodawca nie odnalazł danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skrótowo charakterystykę głównego badania analizy.

Tabela 9. Charakterystyka głównego badania analizy wnioskodawcy

Badanie	PROSPER (publikacja Hussain 2018, Tombal 2019, Sternberg 2020) <u>Źródło finansowania:</u> Medivation (firma należąca do koncernu Pfizer) oraz Astellas Pharma
Metodyka	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, III fazy, wieloośrodkowe, międzynarodowe <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Okres obserwacji:</u> <ul style="list-style-type: none"> Publikacje Hussain 2018, Tombal 2019: od 26.11.2013 r. do 28.06.2017 r. (ok. 43 mies.) W publikacji Sternberg 2020 przedstawiono wyniki analizy dla której dane odcięto 15 października 2019 roku – mediana okresu obserwacji wynosiła 48 mies. <u>Interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> Interwencja badana: ENZ+ADT ENZ w dawce 160 mg (4 kapsułki po 40 mg). Dozwolona była redukcja dawki leku do 120 lub 80 mg/dobę. Interwencja kontrolna: PLC+ADT Placebo, w postaci 4 kapsulek. [REDAKOWANE] <u>Leczenie wspomagające:</u> Chorzy mogli stosować bisfosfoniary lub denosumab, w stabilnej dawce (stabilna dawka utrzymywana przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją). Chorzy ci musieli kontynuować terapię lekami działającymi na kości aż do potwierdzenia progresji choroby przerzutowej w centralnej ocenie radiologicznej. Chorych zachęcano do standardowej suplementacji wapniem i witaminą D.
Populacja	(wybrane) <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; patologicznie lub cytologicznie potwierdzony gruczolak prostaty bez zróżnicowania neuroendokrynogenne, cech komórek sygnetowatych (ang. signet cell) lub cech drobnokomórkowych (ang. small cell); trwająca terapia ADT z zastosowaniem agonisty/antagonisty GnRH lub przebyta obustronna orchidektomia (kastracja farmakologiczna lub chirurgiczna); rosnące stężenie PSA pomimo kastracyjnego stężenia testosteronu (stężenie testosteronu w osoczu $\leq 1,73$ nmol/l (0,50 ng/ml) w badaniach przesiewowych); bezobjawowy rak prostaty; progresja choroby mimo stosowania ADT definiowana jako uzyskanie minimum 3 rosnących wartości stężenia PSA (PSA1 < PSA2 < PSA3) w ocenie lokalnego laboratorium; ostatnie lokalne oznaczenie stężenia PSA oraz oznaczenie stężenia PSA w badaniach przesiewowych oceniane przez centralne laboratorium wynoszące ≥ 2 $\mu\text{g/l}$ (2 ng/ml). W przypadku wcześniejszego stosowania inhibitora receptora androgenowego, powyższe stężenia muszą być uzyskane w czasie co najmniej 4 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki inhibitora; PSADT ≤ 10 miesięcy (obliczony przez sponsora); brak wcześniejszych lub obecnych dowodów na obecność przerzutów choroby, ocenianych na podstawie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego w przypadku tkanek miękkich oraz na podstawie scyntygrafii radionuklidowej całego ciała w przypadku chorób kości. stan sprawności w skali ECOG równy 0 lub 1; oczekiwany czas życia ≥ 12 miesięcy; w przypadku chorych otrzymujących bisfosfoniary lub denosumab, dawka leku musiała być stabilna przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją. Chorzy ci musieli kontynuować terapię lekami działającymi na kości aż do potwierdzenia progresji choroby przerzutowej w centralnej ocenie radiologicznej. (uwybrane) <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie wymienionych terapii: chemioterapia cytotoksyczna stosowana w leczeniu raka prostaty, aminoglutetamid, ketokonazol, octan abirateronu, enzalutamid lub dowolny badany lek, który działa hamująco na receptor androgenowy lub syntezę androgenów; stosowanie następujących leków: inhibitorów receptora androgenowego (bikalutamidu, flutamidu, nilutamidu i octanu cyproteronu), estrogenów, inhibitorów 5-alfa reduktazy (finasterydu i dutasterydu), steroidów (prednizonu i innych) i terapii biologicznych stosowanych w terapii raka prostaty (szczepionek, immunoterapii i przeciwciał monoklonalnych) w czasie 4 tygodni przed randomizacją;

	<ul style="list-style-type: none"> • stwierdzenie lub podejrzenie przerzutów do mózgu lub aktywnej choroby mózgu i rdzenia kręgowego; • stwierdzone w wywiadzie drgawki lub stan predysponujący do wystąpienia napadu drgawek. Stwierdzone w wywiadzie przypadki utraty przytomności lub przejściowy atak niedokrwienny w czasie 12 miesięcy przed randomizacją; • stwierdzony w wywiadzie, w czasie 3 lat przed randomizacją, inny inwazyjny nowotwór, z wyjątkiem w pełni wyleczonego raka z niewielkim prawdopodobieństwem nawrotu (w opinii zarówno monitora badania, jak i badacza); • całkowita liczba neutrofilów <1000/μl, liczba płytek krwi <100000/μl lub stężenie hemoglobiny <10 g/dl (6,2 mmol/l) w badaniu skriningowym. Chory nie mógł otrzymywać czynników wzrostowych ani być poddany transfuzji krwi w czasie 7 dni przed badaniem krwi w ramach badań przesiewowych; • stężenie bilirubiny całkowitej $\geq 1,5$ x GGN (górną granicę normy; z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta), aktywność aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej $\geq 2,5$ x GGN w badaniu skriningowym; • stężenie kreatyniny >2 mg/dl (177 μmol/l) w badaniu skriningowym; • stężenie albuminy <3,0 g/dl (30 g/l) w badaniu skriningowym; • stwierdzona klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa: <ul style="list-style-type: none"> ○ zawał mięśnia sercowego w czasie 6 miesięcy przed badaniem skriningowym; ○ niekontrolowana dusznica w czasie 3 miesięcy przed badaniem skriningowym; ○ zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA lub stwierdzona w wywiadzie zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA, pod warunkiem stwierdzenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca $\geq 50\%$ na echokardiogramie (wykonany w ramach badań skriningowych) lub w angiografii radioizotopowej (ang. multigated acquisition scan; wykonana w czasie 3 miesięcy przed randomizacją); ○ stwierdzona w wywiadzie klinicznie istotna arytmia komorowa (np. utrzymująca się arytmia komorowa, migotanie komór, torsades de pointes); ○ stwierdzony w wywiadzie blok przewodnictwa typu Mobitz II lub III, bez obecności stałego stymulatora serca; ○ stwierdzone w badaniu skriningowym niedociśnienie, określone jako ciśnienie skurczowe krwi <86 mmHg; bradykardia określona przez częstość akcji serca <45 uderzeń na minutę w badaniu elektrokardiograficznym (wykonanym w ramach badań skriningowych) oraz w badaniu fizykalnym; ○ stwierdzone w badaniu skriningowym niekontrolowane nadciśnienie, określone jako ciśnienie skurczowe krwi >170 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi >105 mmHg; • zaburzenia żołądkowo-jelitowe wpływające na absorpcję (np. gastrektomia, czynna choroba wrzodowa w czasie 3 miesięcy przed randomizacją); • poważny zabieg chirurgiczny w czasie 4 tygodni przed randomizacją; • jakakolwiek współistniejąca choroba, zakażenie lub współwystępujące schorzenie, które zakłóca możliwość brania udziału w badaniu, które naraża chorego na zbędne ryzyko lub komplikuje interpretację danych (w opinii badacza lub monitora badania).
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od przerzutów (MFS); <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • progresja PSA; • odpowiedź PSA; • pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego; • pierwsze zastosowanie chemioterapii cytotoksycznej; • jakość życia związana ze zdrowiem; • przeżycie wolne od chemioterapii; • progresja bólu; • profil bezpieczeństwa.

Poniżej przedstawiono dane demograficzne populacji pacjentów włączonych do badania PROSPER.

Tabela 10. Badanie PROSPER - dane demograficzne

Parametr		ENZ+ADT	PLC+ADT
Liczba chorych		933	468
Mężczyźni, n (%)		933 (100,0)	468 (100,0)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		74 (50; 95)	73 (53; 92)
Wiek, n (%)	<75 lat	489 (52,4)	267 (57,1)
	≥ 75 lat	444 (47,6)	201 (42,9)
Europa		458 (49,1)	232 (49,6)

Rejon geograficzny, n (%)	Ameryka Północna	141 (15,1)	63 (13,5)	
	Reszta świata	334 (35,8)	173 (37,0)	
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	747 (80,1)	382 (81,6)	
	1	185 (19,8)	85 (18,2)	
	Brak danych	1 (0,1)	1 (0,2)	
Stężenie PSA w surowicy, mediana (zakres) [ng/ml]		11,1 (0,8; 1071,1)	10,2 (0,2; 467,5)	
PSADT, mediana, (zakres) [mies.]		3,8 (0,4; 37,4)	3,6 (0,5; 71,8)	
PSADT, n (%)	<6 mies.	715 (76,6) [^] / 719 (77,1) ^{^^}	361 (77,1) [^] / 361 (77,1) ^{^^}	
	≥6 mies.	217 (23,3) [^] / 214 (22,9) ^{^^}	107 (22,9) [^] / 107(22,9) ^{^^}	
	Brak danych	1 (0,1)	0 (0,0)	
Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania, n (%) [*]	>1 terapia		901 (96,6)	444 (94,9)
	GKS systemowe	Ogółem	18 (1,9)	8 (1,7)
		Deksametazon	9 (1,0)	6 (1,3)
	Leki działające na kości	Ogółem	20 (2,1)	6 (1,3)
		Denosumab	11 (1,2)	3 (0,6)
	Terapie hormonalne	Ogółem	894 (95,8)	440 (94,0)
		Bikalutamid	513 (55,0)	270 (57,7)
		Buserelina	12 (1,3)	8 (1,7)
		Degarelik	68 (7,3)	36 (7,7)
		Dietylostilbestrol	15 (1,6)	8 (1,7)
		Flutamid	102 (10,9)	45 (9,6)
		Goserelina	337 (36,1)	185 (39,5)
		Leuprorelina	459 (49,2)	228 (48,7)
		Nilutamid	24 (2,6)	12 (2,6)
		Tryptorelina	185 (19,8)	100 (21,4)
	Hormony płciowe oraz modulatory układu rozrodczego	Ogółem	94 (10,1)	55 (11,8)
		Cyproteron	91 (9,8)	54 (11,5)
Leki urologiczne		17 (1,8)	16 (3,4)	
Tamsulozyna		7 (0,8)	9 (1,9)	

*dane z dokumentu EMA AR 2019

[^]według publikacji *Tombal 2019* przedstawione dane dotyczyły informacji zebranych na podstawie kart obserwacji klinicznej

^{^^}według publikacji *Tombal 2019* przedstawione dane dotyczyły informacji zebranych na podstawie systemu umożliwiającego interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę jakości badań wnioskodawca przeprowadził przy użyciu narzędzia Cochrane-Collaboration.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu RCT dla interwencji

Domena	Badanie PROSPER	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizację przeprowadzono centralnie z zastosowaniem systemu umożliwiającego interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej. Chorych przydzielono losowo do grupy badanej i grupy kontrolnej w stosunku 2:1. Stratyfikacja została przeprowadzona względem PSADT (<6 miesięcy vs ≥6 miesięcy) oraz wcześniejszego lub obecnego stosowania leków działających na kości na początku badania (tak vs nie).	Niskie ryzyko błędu.
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację przeprowadzono centralnie.	Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Badanie podwójnie zaślepienie. Zaślepieniu względem przydzielonego leczenia podlegali chorzy, personel badawczy (w tym badacze) i osoby zatrudnione przez sponsora badania. ENZ przypominało wyglądem PLC, podawane były w takim samym czasie i w taki sam sposób.	Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania	W badaniu zaślepieni byli chorzy, personel badawczy (w tym badacze) i osoby zatrudnione przez sponsora badania. W sposób zaślepiony dokonywano m.in. weryfikacji oceny radiologicznej (niezależna, centralna ocena wykonana przez firmę Parexel International).	Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie)	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT. Utrata chorych z badania oraz przyczyny ich utraty zostały przedstawione.	Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Wyniki dla zdefiniowanych w protokole punktów końcowych analizowano w publikacji Hussain 2018, Tombal 2019 lub EMA AR 2019.	Niskie ryzyko błędu.
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „nie odnaleziono badań obserwacyjnych dla ENZ stosowanego w docelowej populacji chorych, przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji;
- odnalezione przeglądy systematyczne mogą nie uwzględniać wszystkich danych dla ENZ, gdyż wyszukiwanie baz we włączonych opracowaniach wtórnych przeprowadzono w większości w 2018 lub 2019 roku (w przypadku analizowanych przeglądów systematycznych przeszukiwanie baz przeprowadzono najpóźniej w sierpniu 2020 roku);

- kryteria włączenia do badania PROSPER obejmowały chorych bez stwierdzonych przerzutów, natomiast wśród włączonych do badania chorych u 2,6% odnotowano przerzuty choroby. Jednakże, w odniesieniu do analizy MFS (także analizy wrażliwości), chorzy ci zostali cenzurowani w momencie randomizacji,

ponadto jak wskazano w dokumencie EMA AR 2019, tak niewielki odsetek chorych nie miałby znacznego wpływu na zmianę uzyskanych wyników;

- chorzy, u których w badaniu PROSPER wystąpiła progresja podczas stosowania badanego leku, mogli otrzymać terapię drugiego rzutu. Według danych z publikacji Sternberg 2020 (data odcięcia: 15.10.2019 r.) ok. 33% chorych z grupy badanej i ok. 65% chorych z grupy kontrolnej otrzymało co najmniej jedną terapię przeciwnowotworową po przerwaniu leczenia. Spośród najczęściej otrzymywanych przez chorych terapii, docetaxel i octan abirateronu mogą wpływać korzystnie na OS. Jednakże należy podkreślić, iż w czasie analizy końcowej OS leki te otrzymywał większy odsetek chorych z ramienia PLC niż ENZ. Nie można natomiast wykluczyć potencjalnego wpływu jakichkolwiek terapii otrzymanych po przerwaniu leczenia ENZ/PLC na OS;
- występowanie charakterystycznych dla ENZ działań niepożądanych w badaniu PROSPER mogło wpłynąć na zaślepienie, ze względu na możliwą identyfikację stosowanej interwencji przez niektórych chorych, czy personelu badawczego. Jednakże jest to spodziewane ograniczenie w badaniach zaślepionych z PLC, zatem można wnioskować, iż nie wpływa ono istotnie na uzyskane wyniki. Ponadto pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano na podstawie zaślepionej niezależnej oceny centralnej;
- w niniejszej analizie przedstawiono dane z tabeli 27. dokumentu EMA AR 2019, natomiast odsetki dla zdarzeń z danych kategorii ogółem przedstawione w tekście na s. 56 tegoż dokumentu nie zgadzają się z informacjami przedstawionymi w tabeli 27. (nieznana jest przyczyna rozbieżności), dlatego wyniki te należy traktować z ostrożnością.”

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Założenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „uwzględniano wyniki tylko dla najdłuższych okresów obserwacji w przypadku dostępnych analiz śródkresowych oraz wyniki analiz końcowych”;
- „przyjęto założenie o odstąpieniu od przedstawiania danych, na podstawie których nie było możliwości wnioskowania o istotności statystycznej różnicy (brak danych wystarczających do przeprowadzenia odpowiednich obliczeń a jednocześnie autorzy badania nie przedstawili danych o występowaniu lub braku istotności statystycznej danego wyniku, czy wyniki przedstawione wyłącznie dla jednej grupy chorych)”;
- „w związku z bardzo dużą różnicą w okresie obserwacji dla grupy badanej i kontrolnej w publikacji Sternberg 2020 odstąpiono od interpretacji istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami w przypadku oceny bezpieczeństwa”.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie odnaleziono.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Analizę skuteczności ENZ+ADT względem PLC+ADT przeprowadzono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania PROSPER (publikacja Hussain 2018, Tombal 2019, dokument EMA AR 2019, publikacja Sternberg 2020).

Badanie trwało od 26.11.2013 r. do 28.06.2017 r. (ok. 43 mies.). Informacje dotyczące szczegółowych danych na temat okresu obserwacji poszczególnych punktów końcowych przedstawiono na podstawie publikacji Hussain 2018, Tombal 2019, Sternberg 2020 lub dokumentu EMA AR 2019. W przypadku braku dokładnych informacji na temat okresu obserwacji dla pozostałych punktów końcowych, wskazywano jedynie datę odcięcia dla analizy danych. Ponadto w dokumencie EMA AR 2019 podano wyniki dla drugiej śródkresowej analizy OS – data odcięcia: 31.05.2018 r., w ramach której podano wyniki dotyczące m. in. przeżycia całkowitego.

W publikacji Sternberg 2020 przedstawiono natomiast wyniki analizy końcowej dla (m.in.) OS – okres obserwacji chorych wynosił 48 miesięcy dla danych odciętych 15 października 2019 roku.

Przeżycie całkowite (OS)

Ocena OS stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

Tabela 12. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania PROSPER

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	ENZ+ADT		PLC+ADT		HR* (95% CI)	IS**
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
OS [mies.] – pierwsza analiza śródkresowa							
PROSPER (Hussain 2018)	ENZ: 23,8; PLC: 23,0 Data odcięcia: 28.06.2017 r.^	n/o (n/o; n/o)	933	n/o (n/o; n/o)	468	0,80 (0,58; 1,09)***	NS p=0,15
OS [mies.] – druga analiza śródkresowa							
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: b/d; PLC: b/d Data odcięcia: 31.05.2018 r.	b/d (b/d)	933	b/d (b/d)	468	0,832 (0,654; 1,059)	NS p=0,13
OS [mies.] – analiza końcowa							
PROSPER (Sternberg 2020)	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	67,0 (64,0; n/o)	933	56,3 (54,4; 63,0)	468	0,73 (0,61; 0,89)	IS p=0,001

*HR dot. wystąpienia zgonu

**istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości podanej przez autorów badania

***komentarz wnioskodawcy „według danych przedstawionych w suplemencie do publikacji Hussain 2018, wynik wynosił 0,80 (95% CI: 0,06; 1,09), który można uznać za błędny biorąc pod uwagę spójność wyników przedstawionych w publikacji nadrzędnej i w dokumencie EMA AR 2019”

^okres obserwacji określony na podstawie dokumentu EMA AR 2019

Czas przeżycia całkowitego podany w publikacji Hussain 2018 oceniano w badaniu w ramach pierwszej zaplanowanej analizy śródkresowej. W żadnej z grup nie osiągnięto mediany OS, a analiza nie wykazała statystycznie istotnej różnicy między grupami. W dokumencie EMA AR 2019 podano również wyniki dla drugiej zaplanowanej analizy śródkresowej, w tym wypadku również nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy między grupami.

W publikacji Sternberg 2020 przedstawiono wyniki analizy końcowej dla OS. Dla populacji ogółem mediana OS była istotnie statystycznie dłuższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej i wynosiła odpowiednio 67 miesięcy i 56,3 miesiąca (HR=0,73 [0,61; 0,89], p=0,001).

Tabela 13. Częstość występowania zgonów na podstawie badania PROSPER

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT, N=933	PLC+ADT, N=468	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	n (%)				
Zgony – pierwsza analiza śródkresowa								
PROSPER (Hussain 2018)*		Zgony ogółem	103 (11,0)	62 (13,2)	0,81 (0,58; 1,14)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NS
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 23,8; PLC: 23,0 Data odcięcia: 28.06.2017 r. **	Zgon związany z progresją choroby	51 (5,5)	45 (9,6)	0,54 (0,36; 0,82)	-0,04 (-0,07; -0,01)	NNT=25 (15; 100)	IS
		Zgon z innej przyczyny	49 (5,3)	16 (3,4)	1,57 (0,88; 2,78)	0,02 (-0,004; 0,04)	n/d	NS
		Zgon z nieznanego przyczyny	3 (0,3)	1 (0,2)	1,51 (0,16; 14,52)	0,001 (-0,005; 0,007)	n/d	NS
Zgony – druga analiza śródkresowa								
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: b/d; PLC: b/d Data	Zgony ogółem	184 (19,7)	104 (22,2)	0,86 (0,66; 1,13)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NS
		Zgon związany	104 (11,1)	78 (16,7)	0,63 (0,46; 0,86)	-0,06 (-0,09; -0,02)	NNT=17 (12; 50)	IS

	odcinka: 31.05.2018 r.	z progresją choroby						
		Zgon z innej przyczyny	68 (7,3)	21 (4,5)	1,67 (1,01; 2,77)	0,03 (0,003; 0,05)	NNH=33 (20; 333)	IS
		Zgon z nieznanego przyczyny	12 (1,3)	5 (1,1)	1,21 (0,42; 3,45)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NS
Zgony – analiza końcowa								
PROSPER (Sternberg 2020)	48 mies. Data odcinka: 15.10.2019 r.	Zgony ogółem	288 (30,9)	178 (38,0)	0,73 (0,58; 0,92)	-0,07 (-0,12; -0,02)	NNT=15 (9; 50)	IS
		Zgon związany z rakiem gruczołu krokowego	178 (19,1)	136 (29,1)	0,58 (0,44; 0,74)	-0,10 (-0,15; -0,05)	NNT=10 (7; 20)	IS
		Zgon niezwiązany z rakiem gruczołu krokowego	110 (11,8)	42 (9,0)	1,36 (0,93; 1,97)	0,03 (-0,005; 0,06)	n/d	NS

*dane cenzurowane dla 830 (89,0%) chorych z grupy badanej i 406 (86,8%) chorych z grupy kontrolnej; przyczyną cenzurowania były: brak zgonu w momencie analizy (808 (86,6%) vs 387 (82,7%)), wycofanie zgody na udział w badaniu (19 (2,0%) vs 17 (3,6%)), utrata z okresu obserwacji (2 (0,2%) vs 0 (0,0%)) oraz inna przyczyna (1 (0,1%) vs 2 (0,4%)); dla chorych o nieznanym statusie zgonu do czasu odcinka danych, dane cenzurowano do ostatniej daty, kiedy wiadomo było, że u chorego nie wystąpił zgon lub do daty odcinka danych dla OS, w zależności co wystąpiło jako pierwsze [EMA AR 2019]

**okres obserwacji określony na podstawie dokumentu EMA AR 2019

W czasie pierwszej zaplanowanej analizy śródkresowej w badaniu PROSPER, zgony odnotowano u 11,0% chorych z grupy ENZ+ADT oraz 13,2% chorych z grupy PLC+ADT. W czasie drugiej analizy śródkresowej odsetki te wynosiły odpowiednio 19,7% oraz 22,2%. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Według danych przedstawionych w publikacji Sternberg 2020 w czasie 48 miesięcy obserwacji zgony ogółem odnotowano u 30,9% chorych stosujących ENZ i u 38,0% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej (OR = 0,73 [0,58; 0,92]).

Tabela 14. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego na podstawie badania PROSPER

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		Różnica % (95% CI)*
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
Prawdopodobieństwo OS [%]							
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 23,8; PLC: 23,0 Data odcinka: 28.06.2017 r.	Roczne prawdopodobieństwo	0,98 (0,96; 0,98)	933	0,97 (0,95; 0,98)	468	0,01 (b/d)
		2-letnie prawdopodobieństwo	0,91 (0,88; 0,93)	933	0,87 (0,82; 0,90)	468	0,04 (b/d)
		3-letnie prawdopodobieństwo**	0,77 (0,71; 0,81)	933	0,71 (0,62; 0,78)	468	0,06 (b/d)

*obliczenia własne wnioskodawcy

**w publikacji Sternberg 2020 wskazano, że odsetek chorych żyjących po 3 latach wynosił 80% (95% CI: 77; 83) w grupie ENZ i 73% (69; 77) w grupie PLC

Na podstawie dokumentu EMA AR 2019 wykazano, iż prawdopodobieństwo rocznego, 2- lub 3-letniego OS było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej.

Czas przeżycia wolnego od przerzutów (MFS) – pierwszorzędowy punkt końcowy badania

Ocena MFS stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu.

MFS definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji radiograficznej określonej centralnie w dowolnym okresie badania (ocena przez zaślepiiony niezależny komitet centralny) lub jako czas do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny w okresie od randomizacji do 112 dni od zaprzestania stosowania badanych schematów terapeutycznych bez oznak progresji radiograficznej, w zależności od tego, które ze zdarzeń wystąpiło jako pierwsze.

Oceny MFS dokonywano na podstawie oceny radiograficznej. Progresję radiograficzną definiowano jako obecność 1 lub więcej przerzutowych zmian patologicznych w otrzymanych skanach. W przypadku odnalezienia zmiany w pojedynczym regionie skanu kości, konieczne było potwierdzenie jej obecności za pomocą kolejnej metody obrazowania. Stwierdzenie obecności zmian przerzutowych w ≥ 2 z 5 regionów nie wymagało potwierdzenia za pomocą dodatkowej metody obrazowania. Radiograficzną progresję chorób tkanek miękkich oceniono na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1.

MFS stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny OS. Wnioskodawca przytacza, iż „według FDA zasadne jest jego zastosowanie w badaniach klinicznych u chorych na nmCRPC jako pierwszorzędowego punktu końcowego. U chorych na nmCRPC może upłynąć długi czas od wykrycia wzrostu stężenia PSA aż do dokumentacji odległych przerzutów lub zgonu. Taki przedłużony okres obserwacji (w którym chorzy mogą stosować wiele terapii) z niskim wskaźnikiem wystąpienia zdarzeń może sprawić, że ocena parametru OS nie będzie miała praktycznego zastosowania i jego ocena w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego nie będzie właściwa.”

Tabela 15. Czas przeżycia wolnego od przerzutów (MFS) na podstawie badania PROSPER

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Podgrupa	ENZ+ADT		PLC+ADT		HR* (95% CI)	IS [^]
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
MFS [mies.] – analiza pierwotna**								
PROSPER (Hussain 2018)	ENZ: 18,5; PLC: 15,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ogółem	36,6 (33,1; n/o)	933	14,7 (14,2; 15,0)	468	0,292 (0,241; 0,352)	IS p<0,001
MFS [mies.] – analiza wrażliwości***								
PROSPER (Hussain 2018)	ENZ: 18,5; PLC: 15,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ogółem	36,0 (b/d)	933	14,7 (b/d)	468	0,296 (0,246; 0,357)	IS
MFS [mies.] – analiza ad-hoc^^								
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,5; PLC: 15,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	MFS zależne od przerzutów do kości	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,35 (0,27; 0,46)	IS p<0,0001
		MFS zależne od przerzutów do tkanek miękkich	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,31 (0,25; 0,38)	IS p<0,0001

*HR dot. wystąpienia przerzutów lub zgonu

**analiza uwzględniająca wszystkie zgony bez oznak progresji radiograficznej w czasie 112 dni od zaprzestania stosowania badanych schematów terapeutycznych

***analiza uwzględniająca wszystkie zgony bez oznak progresji radiograficznej niezależnie od czasu, w jakim wystąpiły

[^]istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości lub 95% CI podanych przez autorów badania

^{^^}w dokumencie EMA AR 2019 przedstawiono również analizę ad-hoc, w celu wykazania wpływu rodzaju przerzutów na MFS

Zgodnie z danymi z publikacji Hussain 2018 mediana MFS wyniosła 36,6 (95% CI: 33,1; n/o) miesięcy w grupie badanej oraz 14,7 (95% CI: 14,2; 15,0) miesięcy w grupie PLC+ADT. W grupie chorych stosujących ENZ+ADT wykazano istotne statystycznie zmniejszenie (o 71%) ryzyka wystąpienia progresji radiograficznej lub zgonu bez oznak progresji radiograficznej w porównaniu z PLC+ADT (HR=0,292 [0,241; 0,352]; p<0,001).

Wyniki wcześniej zaplanowanej analizy wrażliwości były spójne z wynikami z analizy pierwotnej (HR=0,296 (95% CI: 0,246; 0,357)).

Również analiza ad-hoc, wykonana w celu wykazania wpływu rodzaju przerzutów na MFS wykazała znamienne statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną w odniesieniu do oceny MFS zależnego od przerzutów do kości oraz do tkanek miękkich.

Tabela 16. Częstość występowania przerzutów choroby lub zgonu bez oznak progresji radiograficznej na podstawie badania PROSPER – publikacja Hussain 2018§

Punkt końcowy		ENZ+ADT, N=933	PLC+ADT, N=468	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS	
		n (%)	n (%)					
Częstość występowania przerzutów choroby lub zgonu bez oznak progresji radiograficznej – analiza pierwotna*								
Przerzuty choroby lub zgon bez oznak progresji radiograficznej ogółem [§]		219 (23,5)	228 (48,7)	0,32 (0,25; 0,41)	-0,25 (-0,31; -0,20)	NNT=4 (4; 5)	IS	
Progresja radiograficzna ^{###}	Ogółem	187 (20,0)	224 (47,9)	0,27 (0,21; 0,35)	-0,28 (-0,33; -0,23)	NNT=4 (4; 5)	IS	
	Nowe przerzuty do kości	71 (7,6)	79 (16,9)	0,41 (0,29; 0,57)	-0,09 (-0,13; -0,05)	NNT=12 (8; 20)	IS	
	Nowe przerzuty do tkanek miękkich	Ogółem	109 (11,7)	132 (28,2)	0,34 (0,25; 0,45)	-0,17 (-0,21; -0,12)	NNT=6 (5; 9)	IS
		Przerzuty do węzłów chłonnych	79 (8,5)	116 (24,8)	0,28 (0,21; 0,38)	-0,16 (-0,21; -0,12)	NNT=7 (5; 9)	IS
		Przerzuty do narządów	34 (3,6)	27 (5,8)	0,62 (0,37; 1,04)	-0,02 (-0,05; 0,003)	n/d	NS
	Jednoczesne nowe przerzuty do kości oraz do tkanek miękkich	Ogółem	7 (0,8)	13 (2,8)	0,26 (0,10; 0,67)	-0,02 (-0,04; -0,004)	NNT=50 (25; 250)	IS
		Przerzuty do węzłów chłonnych	7 (0,8)	12 (2,6)	0,29 (0,11; 0,73)	-0,02 (-0,03; -0,003)	NNT=50 (34; 334)	IS
		Przerzuty do narządów	3 (0,3)	1 (0,2)	1,51 (0,16; 14,52)	0,001 (-0,005; 0,01)	n/d	NS
	Zgon bez oznak progresji radiograficznej ^{##}	Ogółem	32 (3,4)	4 (0,9)	4,12 (1,45; 11,72)	0,03 (0,01; 0,04)	NNH=33 (25; 100)	IS
Zdarzenie sercowo-naczyniowe ^{***}		11 (1,2)	1 (0,2)	5,57 (0,72; 43,29)	0,01 (0,002; 0,02)	NNH=100 (50; 500)	IS	
Częstość występowania przerzutów choroby lub zgonu bez oznak progresji radiograficznej – analiza wrażliwości**								
Przerzuty choroby lub zgon bez oznak progresji radiograficznej ogółem		230 (24,7)	234 (50,0)	0,33 (0,26; 0,41)	-0,25 (-0,31; -0,20)	NNT=4 (4; 5)	IS	

§ OBS, mediana: ENZ: 18,0 mies.; PLC: 11,1 mies. (data odcięcia: 28.06.2017 r.)

*analiza uwzględniająca wszystkie zgony bez oznak progresji radiograficznej w czasie 112 dni od zaprzestania stosowania badanych schematów terapeutycznych

**analiza uwzględniająca wszystkie zgony bez oznak progresji radiograficznej niezależnie od czasu, w jakim wystąpiły

***w tym ostry zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, nagły zgon sercowy, zatrzymanie akcji serca i płuc, arytmia komorowa, niewydolność lewej komory i choroba wieńcowa. U 6 chorych stwierdzono wcześniej chorobę sercowo-naczyniową

^w tym zapalenie płuc i zachyłkowe zapalenie płuc. U 1 chorego odnotowano dowody wskazujące na progresję choroby, które nie zostały potwierdzone przez niezależny, zaślepiiony, centralny komitet oceniający

^^w tym udar mózgowo-naczyniowy i udar niedokrwienny

^^^u 1 (0,1%) chorego z grupy ENZ+ADT zgon został uznany za związany z badanym lekiem

#w tym krwotok i krwotok z wrzodu (krwotok z wrzodu został uznany przez badacza za związany z badanym lekiem)

##1 chory nigdy nie otrzymał dawki leku z powodu niemożności jego połknięcia

###autorzy publikacji Hussain 2018 przedstawili wyniki w przeliczeniu na liczbę chorych w danej grupie, u których wystąpiły przerzuty lub zgon (219 w grupie ENZ+ADT vs 228 w grupie PLC+ADT), w niniejszej analizie, w celu zachowania spójności, przedstawiono wyniki dla populacji ITT (zgodnie z protokołem badania – wyniki dla analizy skuteczności przedstawiano dla populacji ITT, chyba że zaznaczono inaczej)

&dane cenzurowane dla 714 (76,5%) chorych z grupy badanej i 240 (51,3%) chorych z grupy kontrolnej; przyczyną cenzurowania były: wcześniejsza obecność choroby przerzutowej stwierdzona po randomizacji (23 (2,5%) vs 14 (3,0%) – chorzy cenzurowani w momencie randomizacji); dla pozostałych chorych dane cenzurowano dla daty analizy MFS: brak wyników po rozpoczęciu badania (37 (4,0%) vs 22 (4,7%)), brak wyników z 2 kolejnych skanów przed wystąpieniem progresji choroby (4 (0,4%) vs 2 (0,4%)), rozpoczęcie nowej terapii (chemioterapii cytotoksycznej, octanu abirateronu, leków działających na kości (z/bez chemioterapią/octanem abirateronu), radioterapii) przed wystąpieniem progresji choroby (35 (3,8%) vs 30 (6,4%)), wystąpienie zdarzeń kostnych (14 (1,5%) vs 3 (0,6%)), wystąpienie zdarzeń kostnych oraz rozpoczęcie radioterapii (2 (0,2%) vs 2 (0,4%)), brak przerzutów w momencie analizy danych (599 (64,2%) vs 167 (35,7%)). Dla chorych, u których nie odnotowano zdarzenia analizowanego w ramach MFS w czasie oceny danych, dane cenzurowano do daty ostatniej oceny punktu końcowego, natomiast u chorych zrandomizowanych, ale u których później stwierdzono przerzuty, obecne także przed randomizacją cenzurowano do daty randomizacji [EMA AR 2019]

Do momentu daty odcięcia w badaniu (28.06.2017 r.) [Hussain 2018] u 219 (23,5%) chorych z grupy ENZ+ADT oraz u 228 (48,7%) chorych z grupy PLC+ADT odnotowano przerzuty choroby lub zgon bez oznak progresji radiograficznej. Różnica między grupami była istotna statystycznie, wskazując na przewagę grupy badanej (OR = 0,32 [0,25; 0,41]; NNT=4).

Progresja radiograficzna występowała istotnie statystycznie rzadziej u chorych z grupy badanej niż z grupy kontrolnej (20,0% vs 47,9% chorych) (OR = 0,27 [0,21; 0,35]; NNT=4).

Z kolei, zgon bez oznak progresji radiograficznej odnotowano znamienne statystycznie częściej u chorych z grupy ENZ+ADT niż z grupy PLC+ADT (3,4% vs 0,9% chorych) (OR = 0,03 [0,01; 0,04]; NNH=33). Biorąc pod uwagę przyczyny wystąpienia zgonów bez oznak progresji radiograficznej, istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy kontrolnej (PLC+ADT) odnotowano w przypadku zgonów z powodu wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wystąpiły one u 1,2% chorych z grupy ENZ+ADT i 0,2% chorych z grupy PLC+ADT (OR = 0,01 [0,002; 0,02]; NNH=100). Zdarzenia te były najczęstszą przyczyną zgonów w grupie ENZ+ADT. W grupie PLC+ADT nie odnotowano trendu dot. najczęstszych przyczyn zgonów.

Wśród zgonów bez oznak progresji radiograficznej odnotowanych w grupie ENZ+ADT, 2 zgony zostały uznane przez badacza za związane z badanym lekiem. Przyczyną jednego ze zgonów było ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego, a drugiego – krwotok.

Tabela 17. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od przerzutów lub zgonu bez oznak progresji radiograficznej na podstawie badania PROSPER

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		Różnica % (95% CI)*
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
Prawdopodobieństwo MFS [%]							
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,5; PLC: 15,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Roczne prawdopodobieństwo	0,86 (0,83; 0,88)	933	0,56 (0,51; 0,61)	468	0,30 (b/d)
		2-letnie prawdopodobieństwo	0,70 (0,66; 0,74)	933	0,34 (0,28; 0,39)	468	0,36 (b/d)
		3-letnie prawdopodobieństwo	0,52 (0,45; 0,59)	933	0,19 (0,11; 0,28)	468	0,33 (b/d)

*obliczenia własne wnioskodawcy

Wykazano, iż prawdopodobieństwo rocznego, 2- lub 3-letniego MFS było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej.

Jakość życia

Ocena jakości życia stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.

Jakość życia oceniano na podstawie kwestionariusza FACT-P (ang. Functional Assessment Of Cancer Therapy-Prostate – kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego).

Kwestionariusz FACT-P (wersja 4.) jest wielowymiarowym, samodzielnie wypełnianym przez chorych instrumentem, zaprojektowanym specjalnie dla chorych na raka prostaty. Kwestionariusz zawiera 27 głównych pozycji, pozwalających na ocenę funkcjonowania chorych w obrębie 4 domen w czasie poprzedzających 7 dni: fizycznej, społeczno-rodzinnej, emocjonalnej i życia codziennym. Kwestionariusz zawiera dodatkowo 12 pozycji, umożliwiających ocenę dolegliwości związanych z chorobą. Każdy element kwestionariusza jest oceniany w skali 0-4. Punkty są sumowane w obrębie poszczególnych domen oraz dla całego kwestionariusza łącznie w celu oceny ogólnej jakości życia. Wynik ogółem zawierał się w przedziale 0-156 punktów, przy czym wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

Jakość życia oceniano także na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ-PR25 (ang. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem u chorych na raka prostaty Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka) i EQ-5D-5L (ang. The European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels – pięciopoziomowy europejski kwestionariusz dotyczący pięciu wymiarów jakości życia) [Tombal 2019].

Kwestionariusz EORTC QLQ-PR25 został opracowany w celu oceny jakości życia chorych na raka prostaty. Kwestionariusz zawiera pytania dot. oceny wpływu objawów ze strony układu moczowego (osiem pozycji), objawów jelitowych (cztery pozycje) i objawów związanych z leczeniem hormonalnym (sześć pozycji) w ciągu ostatniego tygodnia. Każda pozycja w podskali jest oceniana w zakresie od 1 do 4 (1 – brak; 4 – bardzo duży), gdzie wyższe wyniki odzwierciedlają większy wpływ objawów na chorych.

Skala EQ-VAS (ang. Euroqol-Visual Analogue Scale – wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D-5L) stanowi wystandaryzowany kwestionariusz służący do pomiaru ogólnego stanu zdrowia. Chorzy oceniają swój obecny stan zdrowia w skali pionowej od 0 (najgorszy do wyobrażenia stan zdrowia) do 100 (najlepszy do wyobrażenia stan zdrowia).

Istotną klinicznie zmianę (MCID) dla łącznego wyniku kwestionariusza FACT-P określono jako zmianę wyniku o 6-10 punktów. W badaniu, za istotną klinicznie zmianę, przyjęto natomiast górną wartość tego zakresu, tj. 10 punktów.

MCID w kwestionariuszu EORTC QLQ-PR25 określono na 4 (objawy i funkcjonowanie jelit), 6 (objawy związane z leczeniem hormonalnym) i 9 (objawy i problemy związane z układem moczowym) punktów (progi te stanowią 0,5 SD), a w kwestionariuszu EQ-5D-5L (EQ-VAS) na 7 punktów [Tombal 2019].

Tabela 18. Zmiana wyników dot. jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania PROSPER – publikacja Tombal 2019[^]

Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		LSMD (95% CI)	IS*
	LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Zmiana wyniku FACT-P względem wartości początkowych [punkty]						
Samopoczucie fizyczne	-2,26 (-2,71; -1,81)	933	-2,00 (-2,71; -1,29)	468	-0,26 (-1,00; 0,49)	NS p=0,499
Samopoczucie społeczne	0,30 (-0,25; 0,85)	933	-0,64 (-1,51; 0,24)	468	0,94 (0,02; 1,85)	IS p=0,045
Samopoczucie emocjonalne	-0,24 (-0,63; 0,14)	933	-0,58 (-1,19; 0,03)	468	0,34 (-0,30; 0,98)	NS p=0,303
Samopoczucie związane z funkcjonowaniem	-2,44 (-2,98; -1,90)	933	-2,57 (-3,44; -1,70)	468	0,13 (-0,78; 1,05)	NS p=774
Podskala dla raka prostaty	-2,61 (-3,24; -1,99)	933	-3,32 (-4,31; -2,32)	468	0,70 (-0,35; 1,75)	NS p=0,189
Podskala dla raka prostaty – ocena bólu	-0,93 (-1,28; -0,59)	933	-1,06 (-1,62; -0,51)	468	0,13 (-0,46; 0,71)	NS p=0,668
Wynik ogółem	-7,17 (-8,98; -5,35)	933	-9,20 (-12,05; -6,36)	468	2,04 (-0,97; 5,04)	NS p=0,184
Zmiana wyniku EORTC QLQ-PR25 względem wartości początkowych [punkty]						
Objawy i funkcjonowanie jelit	2,28 (1,34; 3,23)	933	1,42 (-0,14; 2,99)	468	0,86 (-0,80; 2,52)	NS p=0,309
Objawy związane z leczeniem hormonalnym	1,55 (0,26; 2,83)	933	-1,83 (-3,86; 0,20)	468	3,38 (1,24; 5,51)	IS p=0,0020
Objawy i problemy związane z układem moczowym	3,07 (1,31; 4,83)	933	3,93 (1,08; 6,77)	468	-0,86 (-3,89; 2,18)	NS p=0,579
Zmiana wyniku EQ-5D-5L względem wartości początkowych [punkty]						
EQ-VAS	-4,57 (-6,36; -2,77)	933	-5,29 (-8,17; -2,41)	468	0,72 (-2,30; 3,75)	NS p=639

[^] OBS, mediana: ENZ: 18,5 mies.; PLC: 15,1 mies.; data odcięcia: 28.06.2017 r.

*istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem oceniana na podstawie kwestionariusza FACT-P utrzymywała się na stabilnym poziomie w obu grupach w czasie 97-tygodniowego okresu obserwacji. Analiza wykazała istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną w odniesieniu do oceny samopoczucia społecznego. W czasie 97 tygodni badania nie odnotowano znamienych statystycznie zmian między grupami w odniesieniu do oceny łącznego wyniku FACT-P, jednak istotne statystycznie różnice wskazujące na korzyść ENZ+ADT względem grupy kontrolnej zaobserwowano w 81. tygodniu badania (p=0,018).

Również zmiany wyników w kwestionariuszu EORTC QLQ-PR25 utrzymywały się na stabilnym poziomie w obu grupach w czasie 97-tygodniowego okresu obserwacji. Znamienne statystycznie, jednak nie klinicznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy kontrolnej odnotowano w przypadku oceny zmian w objawach związanych z leczeniem hormonalnym. W przypadku oceny zmian w objawach i problemach związanych z układem moczowym różnice istotne statystycznie wskazujące na korzyść ENZ+ADT odnotowano w 49. (brak przedstawionej p-wartości dla różnic między grupami), 65. (p=0,028) i 81. (p=0,0251) tygodniu badania, natomiast

nie w 97. tygodniu badania. Nie odnotowano natomiast znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do oceny objawów i funkcjonowania jelit.

Utrzymujące się wyniki dotyczące oceny jakości życia odnotowano także na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L. W 97. tygodniu badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dot. zmian w ocenie EQ-VAS, jednak według autorów publikacji Tombal 2019 znamienne statystycznie różnice wskazujące na przewagę terapii ENZ+ADT nad PLC+ADT zaobserwowano w 33. (brak p-wartości), 65. i 81. tygodniu badania PROSPER (p-wartości wynoszące odpowiednio p=0,024 i p=0,022).

Progresja PSA

Ocena TTP PSA (ang. time to PSA progression – czas do wystąpienia progresji PSA) stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.

TTP PSA zdefiniowano jako czas jaki upłynął od randomizacji do wystąpienia pierwszej wartości stężenia PSA świadczącego o progresji, potwierdzonej w kolejnym badaniu.

W przypadku chorych, u których zaobserwowano spadek stężenia PSA w 17. tygodniu, datę wystąpienia progresji PSA zdefiniowano jako czas, w którym udokumentowano wzrost o $\geq 25\%$ i bezwzględny wzrost o $\geq 2 \mu\text{g/l}$ (2 ng/ml) powyżej nadiru (lub wartości początkowej, dla chorych, u których nie zaobserwowano spadku stężenia PSA do 17. tygodnia badania), który potwierdzono w drugim, kolejnym badaniu wykonanym co najmniej 3 tygodnie później. Dla chorych bez spadku PSA w 17. tygodniu, datę progresji PSA zdefiniowano jako datę udokumentowania $\geq 25\%$ wzrostu i bezwzględnego wzrostu o $\geq 2 \mu\text{g/l}$ (2 ng/ml) powyżej wartości wyjściowej, co zostało potwierdzone przez drugą kolejną wartość co najmniej 3 tygodnie później.

Progresja PSA została zdefiniowana według wytycznych PCWG2 (ang. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group – grupa robocza ds. badań klinicznych dotyczących raka gruczołu krokowego). Definiowaną ją jako wzrost o $\geq 25\%$ i bezwzględny wzrost o $\geq 2 \text{ ng/ml}$ powyżej najniższej wartości, co zostało następnie potwierdzone przez drugą kolejną wartość uzyskaną co najmniej 3 tygodnie później. Chorzy bez potwierdzonej progresji PSA w czasie analizy byli prawidłowo ocenieni w dniu ostatniej oceny PSA przed odcięciem danych analizy.

Tabela 19. Czas do progresji PSA na podstawie badania PROSPER

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	ENZ+ADT		PLC+ADT		HR (95% CI)	IS*
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
TTP PSA [mies.]							
PROSPER (Hussain 2018)	ENZ: 18,4; PLC: 11,1** Data odcięcia: 28.06.2017 r.	37,2 (33,1; n/o)	933	3,9 (3,8; 4,0)	468	0,07 (0,05; 0,08)	IS p<0,001

*istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości podanej przez autorów badania

**okres obserwacji określony na podstawie dokumentu EMA AR 2019

Mediana czasu do wystąpienia progresji PSA (TTP PSA) wyniosła 37,2 miesiąca (95% CI: 33,1; n/o) w grupie badanej w porównaniu z 3,9 miesiąca (95% CI: 3,8; 4,0) w grupie kontrolnej. W grupie ENZ+ADT wykazano istotną statystycznie redukcję (o 93%) ryzyka progresji PSA w porównaniu z PLC+ADT (HR=0,07 [0,05; 0,08]; p<0,001).

Tabela 20. Częstość występowania progresji PSA na podstawie badania PROSPER

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Częstość występowania progresji PSA									
PROSPER (Hussain 2018)	ENZ: 18,4; PLC: 11,1* Data odcięcia: 28.06.2017 r.**	208 (22,3)	933	324 (69,2)	468	0,13 (0,10; 0,16)	-0,47 (-0,52; -0,42)	3 (2; 3)	IS

*okres obserwacji określony na podstawie dokumentu EMA AR 2019

**dane cenzurowane dla 725 (77,7%) chorych z grupy badanej i 144 (30,8%) chorych z grupy kontrolnej (dane cenzurowano dla daty ostatniej oceny, podczas której nie stwierdzono progresji PSA w przypadku chorych, którzy nie mieli potwierdzonej progresji PSA w czasie analizy tego punktu końcowego) [EMA AR 2019]

W badaniu PROSPER istotnie statystycznie częściej w grupie PLC+ADT (69,2%) niż w grupie ENZ+ADT (22,3%) obserwowano progresję PSA (OR= 0,13 [0,10; 0,16]; NNT=3).

Tabela 21. Prawdopodobieństwo braku progresji PSA na podstawie badania PROSPER

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		Różnica % (95% CI)*
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
Prawdopodobieństwo braku progresji PSA [%]							
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,4; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Roczne prawdopodobieństwo	0,86 (0,83; 0,88)	933	0,12 (0,09; 0,16)	468	0,74 (b/d)
		2-letnie prawdopodobieństwo	0,67 (0,63; 0,71)	933	0,06 (0,03; 0,10)	468	0,61 (b/d)
		3-letnie prawdopodobieństwo	0,50 (0,42; 0,58)	933	0	468	0,50 (b/d)

*obliczenia własne wnioskodawcy

Na podstawie dokumentu EMA AR 2019 wykazano, iż prawdopodobieństwo rocznego, 2- lub 3-letniego braku progresji PSA było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej.

Odpowiedź PSA

Ocena odpowiedzi PSA stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.

Odpowiedź PSA obliczano jako spadek względem wartości początkowych stężenia PSA [ng/ml] do uzyskania maksymalnej odpowiedzi PSA na poziomie 50% i 90% (tj. odsetek chorych, u których odnotowano zmniejszenie stężenia początkowego PSA o ≥ 50 lub 90%). Dodatkowo, odpowiedź PSA definiowano jako spadek do wartości niewykrywalnych (tj. poniżej granicy oznaczalności centralnie oznaczanych wyników PSA). Odpowiedź PSA musiała zostać potwierdzona w kolejnym pomiarze wykonanym co najmniej 3 tygodnie później.

Tabela 22. Częstość występowania odpowiedzi PSA na podstawie badania PROSPER

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N*	n (%)	N*				
Odpowiedź PSA (zmniejszenie wartości początkowej o $\geq 50\%$)									
PROSPER (Hussain 2018)	ENZ: b/d; PLC: b/d Data odcięcia: 28.06.2017 r.	712 (76,3)	933*	11 (2,4)	468*	133,85 (72,24; 248,01)	0,74 (0,71; 0,77)	2 (2; 2)	IS
Odpowiedź PSA (zmniejszenie wartości początkowej o $\geq 90\%$)									
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: b/d; PLC: b/d Data odcięcia: 28.06.2017 r.	522 (55,9)	933	2 (0,4)	468	295,93 (73,35; 1193,91)	0,56 (0,52; 0,59)	2 (2; 2)	IS
Odpowiedź PSA (zmniejszenie wartości do poziomu niewykrywalnego)									
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: b/d; PLC: b/d Data odcięcia: 28.06.2017 r.	90 (9,6)	933	0 (0,0)	468	4,97 (3,16; 7,82)	0,10 (0,08; 0,12)	10 (9; 13)	IS

*odsetki chorych przeliczono dla populacji ITT; według EMA AR 2019 liczba chorych, z dostępnym wynikiem oceny PSA na początku badania oraz co najmniej 1 wynikiem po rozpoczęciu badania wynosiła 887 chorych w grupie badanej i 439 chorych w grupie kontrolnej

Odpowiedź PSA (zmniejszenie stężenia początkowego PSA o $\geq 50\%$) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (76,3%) niż kontrolnej (2,4%). Znamienne istotnie statystycznie wyniki uzyskano również w ocenie odpowiedzi PSA definiowanej jako zmniejszenie stężenia początkowego PSA o $\geq 90\%$ (55,9% vs 0,4%) oraz zmniejszenie stężenia początkowego PSA do poziomu niewykrywalnego (9,6% vs 0,0%).

Zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego

Czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego stanowił drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.

Tabela 23. Częstość występowania pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania PROSPER

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego – pierwsza analiza śródkresowa[^]									
PROSPER (Hussain 2018)	ENZ: 22,1; PLC: 22,0* Data odcięcia: 28.06.2017 r.	142 (15,2)	933	226 (48,3)	468	0,19 (0,15; 0,25)	-0,33 (-0,38; -0,28)	4 (3; 4)	IS
Pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego – druga analiza śródkresowa									
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: b/d; PLC: b/d Data odcięcia: 31.05.2018 r.	231 (24,8)	933	286 (61,1)	468	0,21 (0,17; 0,27)	-0,36 (-0,42; -0,31)	3 (3; 4)	IS

*okres obserwacji określony na podstawie dokumentu EMA AR 2019

[^]dane cenzurowane dla 791 (84,8%) chorych z grupy badanej i 242 (51,7%) chorych z grupy kontrolnej (dla chorych, którzy nie rozpoczęli nowego leczenia przeciwnowotworowego na raka prostaty w czasie analizy danych, dane cenzurowano w dniu ostatniej oceny punktu końcowego przed datą odcięcia danych) [EMA AR 2019]

Odsetek chorych, u których po raz pierwszy zastosowano nowe leczenie przeciwnowotworowe w ramach pierwszej analizy śródkresowej (publikacja Hussain 2018) wyniósł ogółem 15,2% w grupie badanej i 48,3% w grupie kontrolnej. W ramach drugiej analizy śródkresowej [dokument EMA AR 2019] odsetki wyniosły odpowiednio 24,8% i 61,1%. Różnice między grupami były znamienne statystycznie na korzyść grupy badanej i w pierwszej (OR = 0,19 [0,15; 0,25]; NNT = 4) i drugiej (OR = 0,21 [0,17; 0,27], NNT = 3) analizie śródkresowej.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono także wyniki dotyczące:

- czasu do progresji bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF
- częstości występowania progresji bólu
- prawdopodobieństwa braku wystąpienia progresji bólu
- zmian wyniku w kwestionariuszu BPI-SF
- czasu przeżycia wolnego od chemioterapii
- czasu do pierwszego zastosowania chemioterapii cytotoksycznej
- prawdopodobieństwa niezastosowania pierwszej chemioterapii cytotoksycznej
- częstości występowania pierwszego zastosowania chemioterapii cytotoksycznej
- częstości rozpoczęcia pierwszej terapii cytotoksycznej lub zgonu.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa ENZ+ADT względem PLC+ADT przeprowadzono na podstawie badania PROSPER (publikacja Hussain 2018, dokument EMA AR 2019, publikacja Sternberg 2020) względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane (w tym związane z badanym lekiem) prowadzące do zgonu;
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

Mediana okresu obserwacji dla analizy bezpieczeństwa wynosiła 18,0 mies. w grupie ENZ+ADT i 11,1 mies. W grupie PLC+ADT (publikacja Hussain 2018, dokument EMA AR 2019). W publikacji Sternberg 2020 przedstawiono natomiast wyniki analizy w której okres obserwacji chorych wynosił 48 miesięcy (dla danych odciętych 15 października 2019 roku), a mediana czasu leczenia w grupie badanej i kontrolnej wyniosła odpowiednio 33,9 i 14,2 miesiąca.

Wnioskodawca zwraca uwagę iż autorzy badania wskazują, że „podczas interpretacji wyników dla analizy końcowej należy wziąć po uwagę dłuższy czas leczenia oraz bardziej zaawansowany wiek chorych w grupie

badanej w porównaniu z grupą kontrolną, a także stwierdzone w wywiadzie czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie leczonej enzalutamidem. W związku z bardzo dużą różnicą w okresie obserwacji w publikacji Sternberg 2020 odstąpiono od interpretacji istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.”

Zdarzenia niepożądane (w tym związane z badanym lekiem) prowadzące do zgonu

Tabela 24. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu na podstawie badania PROSPER

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu									
PROSPER (Hussain 2018)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	32 (3,4)	930	3 (0,6)	465	5,49 (1,67; 18,02)	0,03 (0,01; 0,04)	33 (25; 100)	IS
PROSPER (Sternberg 2020)	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	51 (5,5)		3 (0,6)		8,94 (2,77; 28,78)	0,05 (0,03; 0,06)	n/d	n/d
Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem prowadzące do zgonu									
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	2 (0,2)*	930	0 (0,0)	465	4,49 (0,24; 84,95)	0,002 (-0,002; 0,01)	n/d	NS

*zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem prowadzące do zgonu obejmowały: ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego oraz krwawienie z wrzodów dwunastnicy

Jak wskazano w Hussain 2018, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu obserwowano istotnie statystycznie częściej u chorych z grupy badanej niż z grupy kontrolnej (3,4% vs 0,6% chorych).

Według danych przedstawionych w publikacji Sternberg 2020 w badaniu PROSPER zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu ogółem odnotowano u 5,5% chorych w grupie badanej i 0,6% chorych w grupie kontrolnej. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń prowadzących do zgonu u chorych w grupie badanej najczęściej występowały zaburzenia sercowo-naczyniowe (1,5% chorych), drugi nowotwór pierwotny (0,8% chorych) i nagły zgon oraz udar mózgu (po 0,4% chorych).

W dokumencie EMA AR 2019 podano, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem prowadzących do zgonu, była niewielka i zbliżona w obu grupach (0,2% w grupie ENZ+ADT i 0,0% w grupie PLC+ADT). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Wnioskodawca argumentuje, iż powyższe wyniki „należy interpretować wyniki w kontekście czasu leczenia, dla którego mediana w przypadku enzalutamidu była ponad dwukrotnie dłuższa niż w grupie kontrolnej (tj. 33,9 mies. vs 14,2 miesiąca). Częstość zdarzeń prowadzących do zgonu w przeliczeniu na pacjentolata jest zbliżona w grupie ENZ + ADT i PLC + ADT (2 vs <1).”

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem

Tabela 25. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem na podstawie badania PROSPER

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N					
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem										
PROSPER (EMA AR 2019) [^]	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem	32 (3,4)	930	12 (2,6)	465	1,35 (0,69; 2,64)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NS	
PROSPER (Hussain 2018) [^]	Ciężkie konwulsje – AESI	Ogółem	3 (0,3)*	930	0 (0,0)	465	4,49 (0,41; 49,62)	0,003 (-0,002; 0,01)	n/d	NS
		≥3. stopnia nasilenia	2 (0,2)	930	0 (0,0)	465	4,49 (0,24; 84,95)	0,002 (-0,002; 0,01)	n/d	NS

*zdarzenia te wystąpiły w czasie 180 dni od rozpoczęcia stosowania badanego leku. 1 (0,1%) chory, u którego odnotowano konwulsje zaprzestał stosowania ENZ, u innego chorego z konwulsjami wystąpiły komplikacje, które doprowadziły do jego zgonu

[^] OBS, mediana: ENZ: 18,0 mies.; PLC: 11,1 mies. (data odcięcia: 28.06.2017 r.)

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem wystąpiły ogółem u 3,4% chorych z grupy badanej i 2,6% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Do przedstawionych w publikacji Hussain 2018 ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem zaliczono konwulsje (zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania), które wystąpiły u 0,3% chorych z grupy ENZ+ADT (zdarzenie w ≥ 3 . stopniu nasilenia odnotowano u 0,2% chorych) oraz u żadnego z chorych z grupy PLC+ADT. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem

Tabela 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem na podstawie badania PROSPER – na podstawie publikacji EMA AR 2019[^]

Punkt końcowy		ENZ+ADT, N=930	PLC+ADT, N=465	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	n (%)				
Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem							
AE związane z badanym lekiem	Ogółem	581 (62,5)	211 (45,4)	2,00 (1,60; 2,51)	0,17 (0,12; 0,23)	5 (4; 8)	IS
	≥ 3 . stopnia nasilenia	113 (12,2)	25 (5,4)	2,43 (1,55; 3,81)	0,07 (0,04; 0,10)	14 (10; 25)	IS
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
Zmniejszenie łaknienia		74 (8,0)	7 (1,5)	5,66 (2,58; 12,38)	0,06 (0,04; 0,09)	16 (11; 25)	IS
Obrzęk obwodowy		20 (2,2)	7 (1,5)	1,44 (0,60; 3,43)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NS
Zaburzenia psychiczne							
Bezsenna		14 (1,5)	6 (1,3)	1,17 (0,45; 3,06)	0,002 (-0,01; 0,02)	n/d	NS
Zaburzenia poznawcze i zaburzenia pamięci – AESI		28 (3,0)	5 (1,1)	2,86 (1,10; 7,45)	0,02 (0,005; 0,03)	50 (33; 200)	IS
Zaburzenia układu nerwowego							
Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>) – AESI*		54 (5,8)	13 (2,8)	2,14 (1,16; 3,97)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	IS
Ból głowy		54 (5,8)	14 (3,0)	1,99 (1,09; 3,61)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	IS
Zaburzenia smaku		15 (1,6)	1 (0,2)	7,61 (1,00; 57,76)	0,01 (0,005; 0,02)	100 (50; 200)	IS
Zaburzenia naczyniowe							
Uderzenia gorąca		97 (10,4)	28 (6,0)	1,82 (1,18; 2,81)	0,04 (0,01; 0,07)	25 (14; 100)	IS
Nadciśnienie tętnicze – AESI*		61 (6,6)	14 (3,0)	2,26 (1,25; 4,09)	0,04 (0,01; 0,06)	25 (16; 100)	IS
Zaburzenia żołądka i jelit							
Zaburzenia żołądka i jelit ogółem		189 (20,3)	77 (16,6)	1,29 (0,96; 1,72)	0,04 (-0,005; 0,08)	n/d	NS
Nudności		74 (8,0)	25 (5,4)	1,52 (0,95; 2,43)	0,03 (-0,001; 0,05)	n/d	NS
Biegunka		45 (4,8)	22 (4,7)	1,02 (0,61; 1,73)	0,001 (-0,02; 0,02)	n/d	NS
Zaparcia		27 (2,9)	12 (2,6)	1,13 (0,57; 2,25)	0,003 (-0,01; 0,02)	n/d	NS
Wymioty		4 (0,4)	4 (0,9)	0,50 (0,12; 2,00)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NS
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
Ból stawów		21 (2,3)	9 (1,9)	1,17 (0,53; 2,58)	0,003 (-0,01; 0,02)	n/d	NS
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem		333 (35,8)	84 (18,1)	2,53 (1,93; 3,32)	0,18 (0,13; 0,22)	5 (4; 7)	IS
Zmęczenie		262 (28,2)	54 (11,6)	2,99 (2,17; 4,10)	0,17 (0,12; 0,21)	5 (4; 8)	IS
Astenia		62 (6,7)	19 (4,1)	1,68 (0,99; 2,84)	0,03 (0,002; 0,05)	33 (20; 500)	IS
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych							
Spadek masy ciała		34 (3,7)	2 (0,4)	8,78 (2,10; 36,73)	0,03 (0,02; 0,05)	33 (20; 50)	IS

[^] OBS, mediana: ENZ: 18,0 mies.; PLC: 11,1 mies. (Data odcięcia: 28.06.2017 r.)

* komentarz wnioskodawcy „biorąc pod uwagę, iż zdarzenia zaklasyfikowane jako zawroty głowy, czy nadciśnienie tętnicze wymieniono w dokumencie EMA AR 2019 jako AESI, uznano iż zdarzenia te również można zaliczyć do tej kategorii, mimo że nie wskazano tego bezpośrednio na s. 61-68 dokumentu EMA AR 2019”

W dokumencie EMA AR 2019 podano, iż zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem raportowano u 62,5% chorych w grupie ENZ+ADT i u 45,4% chorych w grupie PLC+ADT (zdarzenia w co najmniej 3. stopniu nasilenia wystąpiły odpowiednio u 12,2% i 5,4% chorych). Różnice między grupami były znamienne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej.

W grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą PLC+ADT istotnie statystycznie częściej odnotowano występowanie zdarzeń z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania ogółem (35,8% vs 18,1%) oraz zdarzeń tj.: zmęczenie (28,2% vs 11,6%), uderzenia gorąca (10,4% vs 6,0%), zmniejszone łaknienie (8,0% vs 1,5%), nadciśnienie tętnicze (6,6% vs 3,0%), astenia (6,7% vs 4,1%), zawroty głowy (5,8% vs 2,8%), ból głowy (5,8% vs 3,0%), spadek masy ciała (3,7% vs 0,4%), zaburzenia poznawcze i zaburzenia pamięci (3,0% vs 1,1%) oraz zaburzenia smaku (1,6% vs 0,2%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 27. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania PROSPER

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT	PLC+ADT	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			N=930	N=465				
			n (%)	n (%)				
PROSPER (Hussain 2018)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	226 (24,3)	85 (18,3)	1,44 (1,09; 1,90)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	IS
PROSPER (Sternberg 2020)	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.		372 (40,0)	100 (21,5)	2,43 (1,88; 3,15)	0,18 (0,14; 0,23)	n/d	n/d
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ciężkie zapalenie płuc	9 (1,0)	1 (0,2)	4,53 (0,57; 35,90)	0,01 (-0,0000; 0,02)	n/d	NS
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ciężki gruczolakorak jelita grubego	5 (0,5)	2 (0,4)	1,25 (0,24; 6,47)	0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NS
		Ciężki ból związany z przerzutami	0 (0,0)	0 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NS
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ciężka niedokrwistość	5 (0,5)	1 (0,2)	2,51 (0,29; 21,53)	0,003 (-0,003; 0,01)	n/d	NS
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ciężkie zaburzenia poznawcze i zaburzenia pamięci – AESI	1 (0,1)	0 (0,0)	4,48 (0,07; 286,49)	0,001 (-0,003; 0,01)	n/d	NS
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ciężka kompresja rdzenia kręgowego	2 (0,2)	1 (0,2)	1,00 (0,09; 11,06)	0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NS
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zaburzenia serca ogółem	45 (4,8)	11 (2,4)	2,10 (1,08; 4,10)	0,02 (0,01; 0,04)	50 (25; 100)	IS
		Ciężkie MACE – AESI	36 (3,9)	8 (1,7)	2,30 (1,06; 4,99)	0,02 (0,004; 0,04)	50 (25; 250)	IS
		Ciężkie migotanie przedsionków	6 (0,6)	3 (0,6)	1,00 (0,25; 4,02)	0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NS
		Ciężki ostry zawał mięśnia sercowego	6 (0,6)	2 (0,4)	1,50 (0,30; 7,48)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NS

		Ciężki zawał mięśnia sercowego	6 (0,6)	0 (0,0)	4,51 (0,82; 24,68)	0,01 (0,0003; 0,01)	100 (100; 3333)	IS
		Ciężka niewydolność serca	6 (0,6)	0 (0,0)	4,51 (0,82; 24,68)	0,01 (0,0003; 0,01)	100 (100; 3333)	IS
		Ciężka choroba wieńcowa	5 (0,5)	0 (0,0)	4,50 (0,70; 28,97)	0,01 (-0,0004; 0,01)	n/d	NS
		Ciężki ból w klatce piersiowej	5 (0,5)	1 (0,2)	2,51 (0,29; 21,53)	0,003 (-0,003; 0,01)	n/d	NS
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ciężka zatorowość płucna	3 (0,3)	3 (0,6)	0,50 (0,10; 2,48)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NS
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ciężkie zapalenie kości i stawów	2 (0,2)	3 (0,6)	0,33 (0,06; 1,99)	-0,004 (-0,01; 0,004)	n/d	NS
		Ból pleców	1 (0,1)	3 (0,6)	0,17 (0,02; 1,60)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NS
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ciężki krwimocz	20 (2,2)	11 (2,4)	0,91 (0,43; 1,91)	-0,002 (-0,02; 0,01)	n/d	NS
		Ciężkie zatrzymanie moczu	7 (0,8)	8 (1,7)	0,43 (0,16; 1,20)	-0,01 (-0,02; 0,003)	n/d	NS
		Ciężka ostra niewydolność nerek	4 (0,4)	7 (1,5)	0,28 (0,08; 0,97)	-0,01 (-0,02; 0,001)	n/d	NS
		Ciężkie zakażenie dróg moczowych	5 (0,5)	6 (1,3)	0,41 (0,13; 1,36)	-0,01 (-0,02; 0,004)	n/d	NS
		Ciężkie wodonercze	1 (0,1)	3 (0,6)	0,17 (0,02; 1,60)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NS
		Ciężkie zwężenie cewki moczowej	1 (0,1)	3 (0,6)	0,17 (0,02; 1,60)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NS
		Ciężka uropatia obturacyjna	0 (0,0)	3 (0,6)	0,05 (0,005; 0,55)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NS
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ciężkie zdarzenia związane ze zmęczeniem ogółem – AESI	3 (0,3)	1 (0,2)	1,50 (0,16; 14,48)	0,001 (-0,005; 0,01)	n/d	NS
		Ciężkie ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	2 (0,2)	0 (0,0)	4,49 (0,24; 84,95)	0,002 (-0,002; 0,01)	n/d	NS
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ciężki upadek* – AESI	7 (0,8)	2 (0,4)	1,76 (0,36; 8,48)	0,003 (-0,005; 0,01)	n/d	NS

* komentarz wnioskodawcy: „biorąc pod uwagę, iż zdarzenie zaklasyfikowane jako upadek wymieniono w dokumencie EMA AR 2019 jako AESI uznano, iż zdarzenie to również można zaliczyć do tej kategorii, mimo że nie wskazano tego bezpośrednio na s. 61-68 dokumentu EMA AR 2019”

Według danych przedstawionych w publikacji Hussain 2018 ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 24,3% chorych z grupy badanej i 18,3% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie wskazując na korzyść PLC+ADT.

W dokumencie EMA AR 2019 spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawionych dla poszczególnych kategorii zaburzeń, znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść grupy kontrolnej raportowano

wyłącznie w ocenie ciężkich zaburzeń serca ogółem (4,8% vs 2,4%), ciężkich MACE (3,9% vs 1,7%), ciężkiego zawału mięśnia sercowego i ciężkiej niewydolności serca (0,6% vs 0,0%). Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach.

Według danych dostępnych dla 48 miesięcy obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 40% chorych w grupie badanej i u 21,5% chorych w grupie kontrolnej. Wnioskodawca podkreśla, że „wyniki takie nie powinny być interpretowane w oderwaniu od okresu obserwacji, który był znacznie dłuższy w grupie badanej niż kontrolnej. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych skorygowana o ekspozycję na lek, była wyższa w grupie kontrolnej (16/100 pacjento-lat) niż w grupie badanej (14/100 pacjento-lat).”

Zdarzenia niepożądane

Według danych odciętych w czerwcu 2017 roku ogółem zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia odnotowano u 86,9% chorych z grupy ENZ+ADT oraz 77,4% chorych z grupy PLC+ADT, natomiast zdarzenia niepożądane o co najmniej 3. stopniu nasilenia wystąpiły u 31,4% chorych z grupy badanej i u 23,4% chorych z grupy kontrolnej. W obu przypadkach różnice między grupami były znamienne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej (NNH wynosiło odpowiednio 11 i 12). Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia ogółem wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ+ADT (9,4%) niż kontrolnej (6,0%). Wartość NNH wyniosła 33. W dokumencie EMA AR 2019 podano również częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania podawania leku (15,4% vs 8,6%) oraz do redukcji dawki leku (10,1% vs 2,8%). Również w tym wypadku wyniki były istotne statystycznie na niekorzyść grupy badanej.

Do najczęściej obserwowanych kategorii zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie ENZ+ADT i PLC+ADT należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (40,0% vs 19,6%), zaburzenia żołądka i jelit ogółem (25,3% vs 20,9%) oraz zaburzenia naczyniowe ogółem (22,5% vs 12,5%).

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożadnym w obu grupach było zmęczenie. Odnotowano je ogółem u 32,6% chorych (o ≥ 3 . stopniu nasilenia – 2,9% chorych) z grupy ENZ+ADT i 13,8% chorych (o ≥ 3 . stopniu nasilenia – 0,6% chorych) z grupy PLC+ADT. Zarówno dla zmęczenia o dowolnym stopniu nasilenia, jak i o ≥ 3 . stopniu nasilenia różnice między grupami były znamienne statystycznie wskazując na korzyść grupy kontrolnej (NNH odpowiednio 5 i 50). Zgodnie z danymi z dokumentu EMA AR 2019 zdarzenia związane ze zmęczeniem (AESI) raportowano u 41,4% chorych w grupie badanej i u 20,2% w grupie kontrolnej (parametr NNH=4).

Istotne statystycznie różnice wskazujące na korzyść ENZ+ADT względem PLC+ADT odnotowano w przypadku zatrzymania moczu o dowolnym stopniu nasilenia (odpowiednio 2,2% vs 6,0% chorych), a także (wg dokumentu EMA AR 2019) w przypadku zaburzeń nerek (AESI) (1,7% vs 4,1%). Natomiast, znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść grupy kontrolnej względem badanej odnotowano w przypadku zaburzeń metabolizmu i odżywiania ogółem (NNH=16, w tym zmniejszenia łaknienia (NNH=16)), zaburzeń układu nerwowego ogółem (NNH=11, w tym bólu głowy (NNH=20)), uderzeń gorąca (NNH=20), nadciśnienia tętniczego (NNH=14, w tym o ≥ 3 . stopniu nasilenia – NNH=50), zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych ogółem (NNH=25, w tym spadku masy ciała – NNH=25), urazów, zatruc i powikłań po zabiegach ogółem (NNH=14, w tym upadku i złamania patologicznego (NNH=11)).

Poza zmęczeniem analizowanym w ramach AESI, w badaniu oceniano także inne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania. Istotnie statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy kontrolnej odnotowano w przypadku drugiego nowotworu pierwotnego (NNH=50), zaburzeń poznawczych i zaburzeń pamięci (NNH=33), zaburzeń uwagi (NNH=100), zawrotów głowy (NNH=20), stanu przedmdeńniowego (NNH=100), MACE o dowolnym i co najmniej 3. stopniu nasilenia oraz APTC MACE¹ (dla wszystkich trzech zdarzeń NNH=50), nadciśnienia o dowolnym i co najmniej 3. stopniu nasilenia (NNH odpowiednio równe 14 i 50), a także zdarzeń związanych ze zmęczeniem prowadzących do zaprzestania leczenia (NNH=50), astenii ≥ 3 . stopnia nasilenia (NNH=100), ospałości (NNH=100), upadku (NNH=14) i złamań (NNH=16).

Według danych zaprezentowanych w publikacji Sternberg 2020, w czasie 48 miesięcy obserwacji zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u około 94% chorych w grupie badanej i około 82% chorych w grupie kontrolnej. Zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia odnotowano zaś u 48% chorych w grupie badanej i około 27% chorych w grupie kontrolnej. Należy jednak podkreślić, że częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję na lek, była wyższa w grupie kontrolnej (60/100 pacjento-lat) niż w grupie badanej (34/100 pacjento-lat). Z kolei częstość występowania zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia ≥ 3 , była również wyższa w grupie stosującej PLC + ADT w porównaniu z grupą ENZ + ADT i wyniosła odpowiednio 20/100 pacjento-lat i 17/100 pacjento-lat.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy.

¹ poważne zdarzenia niepożądane o charakterze sercowo-naczyniowym (major adverse cardiovascular event) określone zgodnie z APTC (Antiplatelet Trialists' Collaboration)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

[REDACTED] Biorąc pod uwagę, iż wskazanie dla ENZ dot. terapii chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka zostało zarejestrowane pod koniec 2018 r., wnioskodawca w celu uzupełnienia informacji dotyczących także tej populacji chorych, przedstawił także dane z dokumentu EMA AR 2019.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

EMA AR 2019

W dokumencie EMA AR 2019 przedstawiono wnioski płynące z badania PROSPER przeprowadzonego u chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka. Wskazano, że terapia ENZ+ADT w porównaniu z PLC+ADT znamienne statystycznie poprawia MFS oraz wpływa korzystnie na większość ocenianych w badaniu drugorzędowych

punktów końcowych, takich jak m.in. czas do progresji PSA, czy czas do pierwszego zastosowania nowej terapii przeciwnowotworowej. Wyniki dot. OS były niedojrzałe w momencie analizy, dlatego nie można jednoznacznie wyciągnąć wniosków dot. wpływu ENZ na ten punkt końcowy. Enzalutamid był dobrze tolerowany przez chorych. Odsetek chorych, którzy zaprzestali terapii oraz u których konieczna była modyfikacja dawki był stosunkowo niski. Profil bezpieczeństwa enzalutamidu był zgodny z dotąd poznanym. Nie stwierdzono większych różnic w porównaniu z poprzednimi badaniami klinicznymi pod względem częstości występowania i stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych.

Ze względu na niepewny wpływ ENZ na OS podczas długoterminowej terapii, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi zalecił Podmiotowi odpowiedzialnemu przedstawienie wyników porejestacyjnego badania skuteczności (ang. post-authorisation efficacy study) w celu oceny długoterminowego wpływu enzalutamidu na przeżycie całkowite i istotne drugorzędowe punkty końcowe u dorosłych mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów wysokiego ryzyka. Podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wyniki skuteczności z badania PROSPER.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Xtandi u chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka oceniono jako korzystny.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Poniżej zamieszczono działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wg. częstości występowania. Częstość określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 28. Działania niepożądane zidentyfikowane w kontrolowanych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane i częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często: leukopenia, neutropenia Częstość nieznana*: trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana*: obrzęk twarzy, obrzęk języka, obrzęk warg, obrzęk gardła
Zaburzenia psychiczne	Często: lęk Niezbyt często: omamy wzrokowe
Zaburzenia układu nerwowego	Często: ból głowy, zaburzenia pamięci, utrata pamięci, zaburzenia uwagi, zespół niespokojnych nóg Niezbyt często: zaburzenia funkcji poznawczych, napady drgawkowe Częstość nieznana*: zespół tylnej odwracalnej encefalopatii
Zaburzenia serca	Często: choroba niedokrwienna serca Częstość nieznana*: wydłużenie odstępu QT
Zaburzenia naczyńiowe	Bardzo często: udarzenia gorąca, nadciśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Częstość nieznana*: nudności, wymioty, biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: suchość skóry, świąd Częstość nieznana*: wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często: złamania* Częstość nieznana*: ból mięśni, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból pleców
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często: ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często: astenia, zmęczenie
Urazy, zatrucia i pow. kłania po zabiegach	Często: upadek

* Zgłoszenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu

Komunikaty bezpieczeństwa

URPL

Na stronie URPL nie zidentyfikowano nowych doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu Xtandi.

EMA

Na stronie EMA odnaleziono 11 dokumentów PRAC.

W 3 dokumentach PRAC z 2014 roku zwracano uwagę na przypadki bólu mięśni u chorych stosujących lek Xtandi. Ból mięśni dotyczył 33 przypadków raportowanych w bazie EudraVigilance. Komisja zdecydowała o przedstawieniu przez podmiot odpowiedzialny informacji na temat innych przypadków bólu mięśni raportowanych podczas badań klinicznych i odnalezionych w literaturze. Podkreślono także, iż skurcze mięśni, drżenie mięśni, a także osłabienie mięśni mogą być również objawami pochodzenia neurologicznego, przez co zdarzenia te także powinny być wzięte pod uwagę rozpatrując zdarzenia związane z bólem mięśni [PRAC 2014]. W odpowiedzi na prośbę PRAC, podmiot odpowiedzialny przedstawił wymagane informacje, z których wynikało, iż niektóre zidentyfikowane przypadki występowania bólu mięśni, skurczu mięśni, osłabienia mięśni, czy bólu pleców były wiarygodnie skojarzone czasowo ze stosowaniem ENZ. PRAC zalecił aktualizację ChPL w odniesieniu do raportowanych zdarzeń oraz zwrócił uwagę na konieczność uwzględnienia przypadków rhabdomyolizy w kolejnym okresowym raporcie dotyczącym bezpieczeństwa ENZ [PRAC 2014a, PRAC 2014b]. Ostatecznie informacje dot. bólu mięśni i powiązanych zdarzeń zostały uwzględnione w ChPL Xtandi.

Z kolei w 3 dokumentach z 2016 [PRAC 2016] i 2017 roku [PRAC 2017, PRAC 2017a] zwrócono uwagę na ryzyko hepatotoksyczności podczas stosowania ENZ u chorych. Na podstawie dostępnych danych niemożliwe było przeprowadzenie wiarygodnej oceny leku pod kątem ryzyka wystąpienia tego zdarzenia, dlatego też komisja uznała, że należy ocenić przypadki hepatotoksyczności w kolejnym okresowym raporcie dotyczącym bezpieczeństwa leku oraz zaproponować zmiany w zapisach dot. informacji na temat produktu leczniczego. Dane dot. dawkowania, czy specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania ENZ u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby uwzględniono w aktualnym ChPL Xtandi.

Dwa dokumenty PRAC z 2015 roku dotyczyły ewaluacji procedury PSUSA (ang. Periodic Safety Update Report single assessment – procedura jednej wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie). W obu dokumentach stosunek korzyści do ryzyka ENZ oceniono jako pozytywny. W publikacji PRAC 2015 zwrócono uwagę na konieczność aktualizacji informacji na temat raportowanych reakcji nadwrażliwości o nieznanej częstości występowania, takich jak: wysypka, obrzęk języka, obrzęk warg, obrzęk krtani, nudności oraz wymioty. Dodatkowo podmiot odpowiedzialny powinien dostarczyć szczegółowe informacje na temat 7 przypadków chorych z badania CRPC2 (AFFIRM), u których zaobserwowano trombocytopenię, dostarczyć dane dotyczące bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem terapii skojarzonych z badań obserwacyjnych oraz dane dotyczące występowania obrzęku obwodowego, astenii oraz zmęczenia, wraz z propozycją zmian w zapisach ChPL. Co więcej podmiot odpowiedzialny powinien dostarczyć dane na temat terapii skojarzonych opartych na zastosowaniu antagonistów androgenów (antagonistów GnRH) z doustnymi antyandrogenami w celu weryfikacji wystąpienia ryzyka ostrego uszkodzenia nerek. W dokumencie PRAC 2015a zwrócono uwagę na konieczność uaktualnienia informacji o produkcie leczniczym na temat występowania w trakcie leczenia zdarzeń niepożądanych o nieznanej częstości takich jak trombocytopenia oraz biegunka. Co więcej zalecono uwzględnienie w kolejnym okresowym raporcie dotyczącym bezpieczeństwa szczegółów dotyczących przypadków przedawkowania leku (w tym zaproponowanie zapisu w informacji produktu leczniczego). Zlecono również wykonanie przez podmiot odpowiedzialny zestawienia przypadków występowania zaburzeń związanych z niedokrwinną chorobą wieńcową oraz depresji / depresji z myślami samobójczymi oraz samobójstw, wraz z aktualizacją planu zarządzania ryzykiem na temat potencjalnego ryzyka ich wystąpienia, a także dostarczenia przeglądu nowych przypadków skórnych zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia. Ponadto zgodnie z wymaganiami zalecono zmienić częstość dostarczania dokumentu PSUR z 6-miesiący na okres jednego roku.

Zidentyfikowano również 3 dokumenty PRAC z 2018 roku zawierające informacje dla ENZ związane z koniecznością uaktualnienia ChPL Xtandi oraz ulotki do leku. Aktualizacja powinna dotyczyć dodania nowego wskazania: leczenie opornego na kastrację nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego. Co więcej zalecono aktualizację ChPL Xtandi o informacje na temat występowania drgawek i wpływu na prowadzenie pojazdów oraz o dane z badań PROSPER, STRIVE i PREVAIL.

FDA

Na stronie FDA odnaleziono 1 dokument i 1 komunikat dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Xtandi.

W dokumencie z 2019 roku odnalezionym na stronie FDA zamieszczono następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem enzalutamidu:

- drgawki: raportowane u 0,5% chorych w 7 badaniach klinicznych. Należy przerwać terapię ENZ w przypadku wystąpienia drgawek w czasie leczenia;
- PRES: należy przerwać terapię ENZ w przypadku wystąpienia PRES;
- nadwrażliwość: obserwowano w 7 badaniach klinicznych (w tym obrzęk twarzy (0,5%), języka (0,1%) lub warg (0,1%)). Należy przerwać terapię ENZ w przypadku wystąpienia nadwrażliwości;
- choroba niedokrwienna serca: w 4 badaniach klinicznych zdarzenie obserwowano u 2,9% stosujących ENZ. Wymagane jest dostosowanie terapii do ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz przerwanie leczenia ENZ w przypadku wystąpienia zdarzeń o 3.-4. stopniu nasilenia;
- upadki i złamania: odnotowano je odpowiednio u 11% i 10% chorych leczonych ENZ. Należy ocenić ryzyko złamań i upadków u chorego, a także wdrożyć terapię celowaną na kości zgodnie z wytycznymi klinicznymi;
- toksyczny wpływ na płód: ENZ może prowadzić do uszkodzenia płodu i utraty ciąży. Zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji u kobiet i u mężczyzn w wieku rozrodczym.

Jako najczęściej raportowane ($\geq 10\%$ chorych) zdarzenia niepożądane podczas stosowania ENZ ($\geq 2\%$ względem chorych stosujących PLC) wymieniono: astenie/zmęczenie, ból pleców, uderzenia gorąca, zaparcia, ból stawów, zmniejszenie łaknienia, biegunkę, nadciśnienie.

W komunikacie opublikowanym w maju 2020 roku wskazano, że stosowanie leku Xtandi może być związane z wystąpieniem skórnych reakcji niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia. FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Xtandi (ENZ, enzalutamid) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC, ang. nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer) wysokiego ryzyka.

Ocena efektywności enzalutamidu została przeprowadzona na podstawie podwójnie zaślepionego badania RCT III fazy (PROSPER). W grupie ENZ chorzy kontynuowali terapię ADT, natomiast w ramieniu komparatora do terapii ADT chorym podawano placebo (PLC). Z tego powodu grupy oznaczono odpowiednio jako ENZ+ADT i PLC+ADT. Okres obserwacji wynosił ok. 43 mies. [pierwsza i druga analiza śródkresowa] (dla wyników z publikacji Hussain 2018, Tombal 2019, EMA AR 2019) oraz 48 mies. [analiza końcowa] (wyniki z publikacji Sternberg 2020).

Nie odnaleziono żadnych badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej.

Skuteczność kliniczna

Terapia z zastosowaniem enzalutamidu z ADT (ENZ+ADT) związana jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia progresji radiograficznej lub zgonu (MFS, przeżycie wolne od przerzutów) w porównaniu z PLC+ADT (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu) (HR = 0,292 [0,241; 0,352], $p < 0,001$; 36,6 vs 14,7 mies.).

Częstość występowania przerzutów choroby lub zgonu bez oznak progresji radiograficznej była istotnie statystycznie mniejsza w grupie ENZ+ADT w porównaniu do PLC+ADT (23,5% vs 48,7%; OR = 0,32 [0,25; 0,41], NNT=4). Progresja radiograficzna (ogółem) wystąpiła u 20% pacjentów z grupy ENZ+ADT vs 47,9% z grupy PLC+ADT (istotna statystycznie różnica między grupami: OR = 0,27 [0,21; 0,35]; NNT=4).

Czas przeżycia całkowitego oceniano w ramach dwóch zaplanowanych analiz śródkresowych (brak istotnych różnic pomiędzy grupami) [Hussain 2018, EMA AR 2019] oraz w ramach analizy końcowej – dla populacji ogółem mediana OS była istotnie statystycznie dłuższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej i wynosiła odpowiednio 67 miesięcy i 56,3 miesiąca (HR = 0,73 [0,61; 0,89]; $p = 0,001$) [dane z publikacji Sternberg 2020].

W czasie 48 miesięcy obserwacji [Sternberg 2020] zgony ogółem odnotowano u 30,9% chorych stosujących ENZ i u 38% chorych w grupie kontrolnej (OR = 0,73 [0,58; 0,92]; NNT=15).

W grupie ENZ+ADT wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji PSA w porównaniu grupy PLC+ADT. Mediana czasu do wystąpienia progresji PSA wyniosła 37,2 miesiąca w grupie badanej w porównaniu z 3,9 miesiąca w grupie kontrolnej (HR = 0,07 [0,05; 0,08]; $p < 0,001$). Odsetek chorych z progresją PSA był

znamiennie statystycznie niższy w grupie ENZ+ADT w porównaniu z PLC+ADT (odpowiednio 22,3% vs 69,2%; OR = 0,13 [0,10; 0,16]; NNT = 3). Odpowiedź PSA definiowana jako zmniejszenie stężenia początkowego PSA o $\geq 50\%$, $\geq 90\%$ lub do poziomu niewykrywalnego występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej.

Odsetek chorych, u których po raz pierwszy zastosowano nowe leczenie przeciwnowotworowe oraz chemioterapię cytotoksyczną był istotnie statystycznie niższy w grupie badanej niż kontrolnej – zarówno w pierwszej (15,2% vs 48,3%; OR = 0,19 [0,15; 0,25]; NNT = 4), jak i drugiej analizie śródkresowej (24,8% vs 61,1%, OR = 0,21 [0,17; 0,27]; NNT = 3).

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano częściej u chorych z grupy ENZ+ADT (5,5% chorych) niż z grupy PLC+ADT (0,6% chorych). Częstość zdarzeń prowadzących do zgonu w przeliczeniu na pacjenta-lata (mediana czasu leczenia w grupie ENZ+ADT wynosiła 33,9 mies. vs 14,2 miesiąca w grupie PLC+ADT) jest zbliżona w grupie ENZ + ADT i PLC + ADT (2 vs <1). Różnic znamienych statystycznie nie odnotowano natomiast w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem prowadzących do zgonu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem wystąpiły ogółem u 3,4% chorych z grupy badanej i 2,6% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Z kolei, zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem raportowano u 62,5% chorych w grupie ENZ+ADT i u 45,4% chorych w grupie PLC+ADT (zdarzenia w co najmniej 3. stopniu nasilenia wystąpiły odpowiednio u 12,2% i 5,4% chorych). Różnice między grupami były znamienne statystycznie na korzyść grupy PLC+ADT. W grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą PLC+ADT istotnie statystycznie częściej wystąpiły zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania ogółem oraz zdarzenia takie jak zmęczenie, uderzenia gorąca, zmniejszone łaknienie, nadciśnienie tętnicze, astenia, zawroty głowy, ból głowy, spadek masy ciała, zaburzenia poznawcze i zaburzenia pamięci oraz zaburzenia smaku.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 40% chorych z grupy ENZ+ADT i 21,5% chorych z grupy PLC+ADT. Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawionych dla poszczególnych kategorii zaburzeń, znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść grupy kontrolnej raportowano wyłącznie w ocenie ciężkich zaburzeń serca ogółem, ciężkich MACE, ciężkiego zawału mięśnia sercowego i ciężkiej niewydolności serca. Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach.

Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia raportowano ogółem u 94% chorych z grupy ENZ+ADT oraz 82% chorych z grupy PLC+ADT, natomiast zdarzenia niepożądane o co najmniej 3. stopniu nasilenia wystąpiły u 48% chorych z grupy badanej i u 27% chorych z grupy kontrolnej. W obu przypadkach różnice między grupami były znamienne statystycznie na korzyść grupy PLC+ADT. Także zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia, przerwania podawania leku oraz do redukcji dawki leku wystąpiły częściej w grupie ENZ+ADT niż PLC+ADT.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych w Polsce leku Xtandi (enzalutamidu) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC, ang. nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer) wysokiego ryzyka w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA, ang. cost-utility analysis). Ponadto wnioskodawca przedstawił także wyniki analizy kosztów i konsekwencji (CCA, ang. cost-consequences analysis).

Porównywane interwencje

Oceny dokonano w porównaniu do deprywacji androgenowej (ADT): agonistów LHRH (gosereliny, leuproreliny, tryptoreliny) oraz antagonistów LHRH (degareliksu). Komparatory są obecnie refundowane we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo patrz komentarz w rozdziale 3.6 „Technologie medyczne wskazane przez wnioskodawcę” a także w rozdziale 5.3 „Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy” niniejszej AWA.

Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni (20-letni) horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę ekstrapolację krzywych OS z badania PROSPER wnioskodawca uznał, że 20-letni horyzont czasowy będzie wystarczający dla uchwycenia efektów terapii.

Dyskontowanie

Oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Model

W celu porównania opłacalności stosowania ENZ+ADT vs ADT w rozpatrywanym wskazaniu wnioskodawca wykorzystał dostosowany do warunków polskich niejednorodny model Markowa, gdzie większość wykorzystanych danych pochodziła z badania PROSPER.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Dane kliniczne wykorzystane w modelu

Opisywany model analizy użyteczności kosztów wykorzystuje dane z badania klinicznego PROSPER. Głównym punktem końcowym badania PROSPER mówiącym o skuteczności terapii jest PFS², czyli czas wolny od progresji. W modelu, został on wykorzystany do określenia czasu przejścia między stanem PFS a stanem PD1.

² wnioskodawca w analizie zaznaczył, iż MFS (ang. Metastasis-Free Survival) może być używane zamiennie z PFS (ang. Progression-Free Survival)

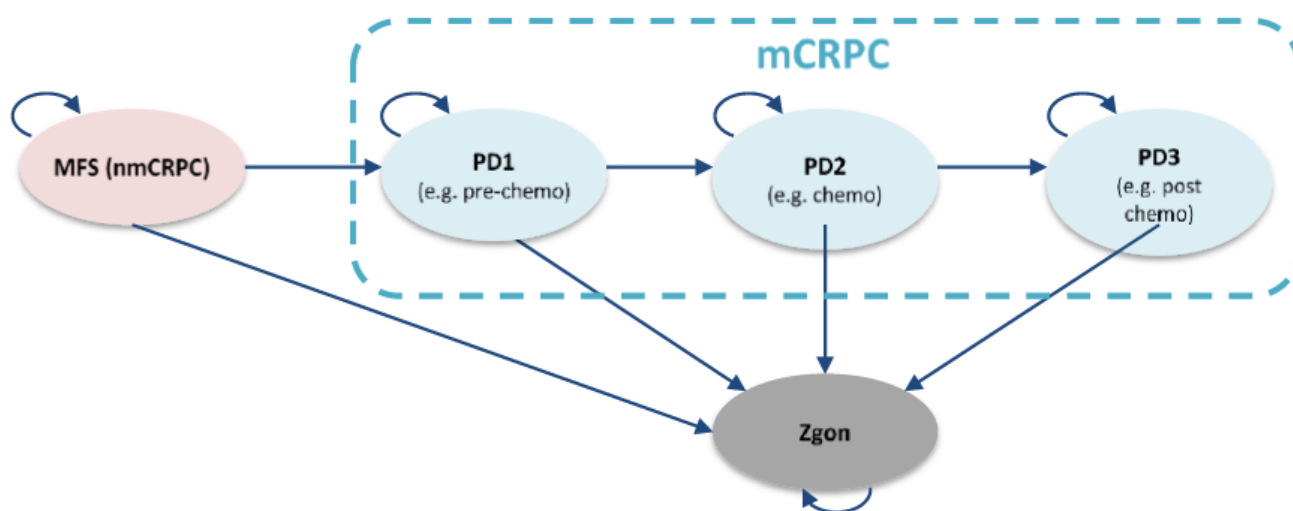
(szczegółowy opis w AE Wnioskodawcy rozdział 7.5).

Model

W modelu uwzględniono trzy stany:

1. stabilna choroba (MFS, ang. *Metastasis-Free Survival*) – chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów (nmCRPC);
2. progresja choroby, w ramach której rozważano 3 podstany:
 - PD1 – chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed zastosowaniem chemioterapii;
 - PD2 - chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w trakcie chemioterapii;
 - PD3 - chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po zastosowaniu chemioterapii;
3. zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach miesięcznych (co odpowiada długości jednego cyklu podawania leków w analizowanych schematach leczenia) w horyzoncie 20-letnim. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej. Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.



Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu dla poszczególnych interwencji bazują na danych MFS, OS oraz średniej długości leczenia. Prawdopodobieństwo pozostania chorego (otrzymującego leczenie za pomocą ENZ lub ADT) w stanie MFS bazuje na wynikach badania PROSPER. Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PD1 do PD2 uzyskano na podstawie badania PREVAIL oraz COU-AA-302³, natomiast prawdopodobieństwo przejścia chorego ze stanu PD2 do PD3 bazuje na wynikach badania TAX 327⁴.

W analizie brano pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

³ badanie PREVAIL ocenia skuteczność leczenia enzalutamidem chorych na przerzutowego CRPC, badanie COU-AA-302 ocenia skuteczność leczenia pacjentów z przerzutowym CRPC octanem abirateronu.

⁴ badanie TAX 327 oceniało skuteczność terapii docetakselem u pacjentów z mCRPC.

⁵ badanie AFFIRM ocenia skuteczność leczenia enzalutamidem chorych na CRPC uprzednio leczonych docetakselem.

Użyteczności

Tabela 29. Użyteczności w analizie podstawowej i analizie wrażliwości

Koszty

Uwzględniono:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty kolejnych linii leczenia;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty opieki paliatywnej i terminalnej;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ (*Obwieszczenie MZ z 21 października 2020 r.*), sprawozdania NFZ (*Sprawozdanie NFZ, II kwartał 2020*) oraz komunikatu DGL (*Komunikat DGL, I kwartał 2019*). Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna wnioskodawca przyjął w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie chemioterapia, Zarządzenie leczenie szpitalne (a) i (b), Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie rehabilitacja lecznicza*].

Koszt podania

- **I linia leczenia**

Wnioskowany produkt Xtandi (enzalutamid) występuje w postaci kapsułek/tabletek. W związku z tym nie zachodzi potrzeba przyjmowania chorego w ambulatorium w celu podania leku. W ramieniu interwencji koszt podania został uwzględniony w ramach kosztu ryczałtowego diagnostyki programu lekowego. W przypadku terapii ADT chorzy mogą stosować leki występujące w różnych postaciach: implant w ampułko-strzykawce, implant podskórny, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań. W ramach analizy wnioskodawca dla I linii leczenia w ramieniu ADT przyjął, iż koszt podania leków w wymienionych wyżej postaciach będzie rozliczany w ramach świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, którego koszt wynosi 71,00 PLN.

- **II linia leczenia**

Zgodnie z zapisami aktualnie finansowanego programu lekowego B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” chorzy stosujący w I linii leczenia enzalutamid w II linii leczenia nie mogą zastosować octanu abirateronu (AA). Przyjęto, iż chorzy ci będą stosować leczenie przeciwandrogenowe (ADT).

Natomiast chorzy stosujący w ramach I linii leczenia ADT mogą przyjmować w ramach II linii leczenia AA lub ENZ. AA występuje w formie tabletek powlekanych. W związku z tym nie zachodzi potrzeba przyjmowania chorego w ambulatorium w celu podania leku.

- **III linia leczenia**

W ramach III linii leczenia chorzy otrzymują terapię docetakselem, koszt poddania chemioterapii wyceniono jako świadczenie: hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie, którego koszt wynosi 557,02 PLN.

Koszty terapii

- **Koszty terapii w I linii leczenia – enzalutamid i ADT**

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych poszczególnych prezentacji leków. Dawkowanie ENZ określono na podstawie ChPL Xtandi i Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Dawkowanie leuproreliny, gosereliny oraz tryptoreliny ustalono na podstawie ChPL poszczególnych leków, natomiast DDD degareliksu przyjęto na podstawie dawkowania WHO (szczegółowy opis w AE wnioskodawcy rozdział 8.2.1 i 8.2.2).

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wnioskodawca uwzględnił, że ENZ po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

Goserelina, leuprorelina, tryptorelina i degareliks są obecnie finansowane w aptece na receptę i wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Udziały rynkowe poszczególnych substancji uwzględnione w analizie podstawowej wnioskodawca oszacował na podstawie danych refundacyjnych NFZ (*Komunikat DGL, styczeń-marzec 2019 r.*).

Tabela 30. Udziały rynkowe substancji składających się na terapię ADT

W oparciu o dawkowanie oraz ceny leków wnioskodawca wyznaczył koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na opakowanie oraz w cyklu leczenia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 31. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

- **Koszty terapii w II linii leczenia**

Koszt enzalutamidu w II linii leczenia jest zgodny z kosztem w pierwszej linii, natomiast octan abirateronu jest obecnie finansowany w ramach Wykazu leków refundowanych i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Charakterystykę kosztową tego leku przedstawiono w tabeli poniżej, natomiast koszt enzalutamidu przedstawiono w rozdziale dotyczącym kosztów terapii w I linii leczenia. Wycenę leku Zytiga (octan abirateronu) opracowano na podstawie komunikatu DGL (*Komunikat DGL, I kwartał 2019*). Dawkowanie obu leków przyjęto zgodnie z zapisami programu lekowego, tj. w przypadku enzalutamidu - 160 mg (cztery tabletki/kapsułki po 40 mg) dziennie, natomiast w przypadku AA – 1000 mg podawane raz na dobę.

W analizie podstawowej przyjęto, że 50% chorych w drugiej linii leczenia po ADT będzie stosowało enzalutamid i 50% octan abirateronu. Dodatkowo, w analizie wrażliwości testowano wariant 33,3% i 100% udziałów enzalutamidu.

Tabela 32. Charakterystyka kosztowa octanu abirateronu - Zytiga (PLN)

Substancja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
Octan abirateronu	6 042,33	6 525,71	6 852,00

- Koszty terapii w III linii leczenia**

Po niepowodzeniu terapii ENZ/AA oraz ADT, przyjęto założenie, że chorzy mogą otrzymać kolejną linię leczenia, tj. terapię docetaksemem. Ta chemioterapia jest podawana w dawce 75 mg/m² raz na trzy tygodnie. Zgodnie z wytycznymi NICE docetaksel przyjęto, że leczenie docetaksemem może trwać maksymalnie 10 cykli 21-dniowych.

W oszacowaniach uwzględniono koszt ważony udziałem leków na rynku refundacyjnym w przeliczeniu na 1 mg substancji. Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. Z tego względu w analizie uwzględniono koszty hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie, której wysokość oszacowano na 557,02 PLN zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ chemioterapia.

Tabela 33. Koszt docetakselu uwzględniony w analizie (PLN)

Substancja	Koszt 1 mg (PLN)	Koszt dzienny (PLN)	Koszt w cyklu (miesięcznym) (PLN)
Docetaksel	0,79	5,64	171,76

- Koszt leczenia wspomagającego**

Leczenie wspomagające stosowane przez chorych określono na podstawie publikacji Robertson 2014 oraz NICE 2019. Chorzy w badaniu stosowali leki przeciwhistaminowe, blokery receptora H₂, leki przeciwwymiotne, kortykosteroidy, czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) oraz bifosfoniany. Odsetki chorych stosujących odpowiednie leczenie wspomagające zaczerpnięto z publikacji NICE 2013 oraz NICE 2019. Koszt wszystkich leków wchodzących w skład leczenia wspomagającego zaprezentowano w AE wnioskodawcy rozdział 8.4.1. Miesięczne koszty terapii BSC uwzględnione w analizie w perspektywie NFZ oraz wspólnej przedstawia poniższa tabela.

Tabela 34. Miesięczne koszty leczenia wspomagającego w zależności od etapu terapii chorego

- Koszt monitorowania związanego ze stanem choroby**

Tabela 35. Miesięczne koszty monitorowania chorych związane ze stanem choroby (analiza podstawowa)

- **Koszt opieki terminalnej**

Wnioskodawca przyjął, że chorzy przez ostatnie 3 miesiące życia będą otrzymywać opiekę terminalną związaną z zaawansowanym stanem ich choroby. Świadczenia z zakresu opieki terminalnej i hospicyjnej wyceniono zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ opieka paliatywna i hospicyjna. Na podstawie raportu NICE 2019 przyjęto, że 50% chorych średnio przebywa 14 dni w hospicjum stacjonarnym, a 50% w oddziale medycyny paliatywnej. W Polsce oba pobytu rozliczane są tak samo, natomiast koszt jest zróżnicowany ze względu na sposób żywienia chorych. Dlatego ostatecznie w analizie jako dzienny koszt opieki paliatywnej uznano średnią z 3 świadczeń: osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo i jej wartość wynosi 421,14 PLN.

- **Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych**

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane, wynikające zarówno ze stosowanego leczenia jak i związane bezpośrednio z chorobą. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie badania PROSPER oraz badań uwzględnianych w kolejnych liniach leczenia.

Tabela 36. Średnie koszty działań niepożądanych

Podsumowanie danych wejściowych do modelu

Podsumowanie danych wejściowych do modelu znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 37. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

[Redacted]			
[Redacted]			

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Parametry kosztowe			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Tabela 38. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności

Wyniki analizy kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te przedstawiono w rozdziale 5.2.3 Wyniki analizy wrażliwości.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te przedstawiono w rozdziale 5.2.3 Wyniki analizy wrażliwości.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu

Tabela 40. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej wnioskodawcy randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości ENZ wraz z kontynuacją terapii ADT względem uwzględnionych technologii opcjonalnych (PLC+ADT) dla większości ocenianych punktów końcowych, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Cenę progową wyznaczono jako maksymalną cenę zbytu netto, przy której oszacowany ICUR nie przekracza progu opłacalności (155 514 PLN).

Tabela 41. Cena progowa leku Xtandi

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Założenia

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych wnioskodawca przeprowadził analizę wartości skrajnych (ang. extreme value analysis), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. Parametry użyte w analizie wrażliwości przedstawiono w Tabeli 37 (Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia) niniejszej AWA.

Scenariusze analizy wrażliwości wykorzystane przy modelowaniu zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 42. Scenariusze analizy wrażliwości wykorzystane przy modelowaniu kosztów i wyników zdrowotnych

Wyniki

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, wnioskodawca przeprowadził dla wyników analizy kosztów-żyteczności oraz kosztów-konsekwencji

Lp.	Nazwa	Wzrost		Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała			Ciężar ciała	Ciężar ciała
		kg	cm			kg	kg	kg		
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22
23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27
28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28
29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31
32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33
34	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34
35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35
36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41
42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43
44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44
45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46
47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47
48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48
49	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49
50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
51	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
52	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
53	53	53	53	53	53	53	53	53	53	53
54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54
55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56
57	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58
59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59
60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
61	61	61	61	61	61	61	61	61	61	61
62	62	62	62	62	62	62	62	62	62	62
63	63	63	63	63	63	63	63	63	63	63
64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
66	66	66	66	66	66	66	66	66	66	66
67	67	67	67	67	67	67	67	67	67	67
68	68	68	68	68	68	68	68	68	68	68
69	69	69	69	69	69	69	69	69	69	69
70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
71	71	71	71	71	71	71	71	71	71	71
72	72	72	72	72	72	72	72	72	72	72
73	73	73	73	73	73	73	73	73	73	73
74	74	74	74	74	74	74	74	74	74	74
75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76
77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77
78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78
79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
81	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81
82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82
83	83	83	83	83	83	83	83	83	83	83
84	84	84	84	84	84	84	84	84	84	84
85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
86	86	86	86	86	86	86	86	86	86	86
87	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87
88	88	88	88	88	88	88	88	88	88	88
89	89	89	89	89	89	89	89	89	89	89
90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90
91	91	91	91	91	91	91	91	91	91	91
92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92
93	93	93	93	93	93	93	93	93	93	93
94	94	94	94	94	94	94	94	94	94	94
95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95
96	96	96	96	96	96	96	96	96	96	96
97	97	97	97	97	97	97	97	97	97	97
98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98
99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99
100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

1	2	3		4	5	6			7		8
						6.1	6.2	6.3	7.1	7.2	
1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	1.10	1.11	1.12

2. Wyniki oceny

1	2	3		4	5	6			7		8
						6.1	6.2	6.3	7.1	7.2	
2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8	2.9	2.10	2.11	2.12
2.11	2.12	2.13	2.14	2.15	2.16	2.17	2.18	2.19	2.20	2.21	2.22
2.21	2.22	2.23	2.24	2.25	2.26	2.27	2.28	2.29	2.30	2.31	2.32
2.31	2.32	2.33	2.34	2.35	2.36	2.37	2.38	2.39	2.40	2.41	2.42
2.41	2.42	2.43	2.44	2.45	2.46	2.47	2.48	2.49	2.50	2.51	2.52
2.51	2.52	2.53	2.54	2.55	2.56	2.57	2.58	2.59	2.60	2.61	2.62
2.61	2.62	2.63	2.64	2.65	2.66	2.67	2.68	2.69	2.70	2.71	2.72
2.71	2.72	2.73	2.74	2.75	2.76	2.77	2.78	2.79	2.80	2.81	2.82
2.81	2.82	2.83	2.84	2.85	2.86	2.87	2.88	2.89	2.90	2.91	2.92
2.91	2.92	2.93	2.94	2.95	2.96	2.97	2.98	2.99	3.00	3.01	3.02
3.01	3.02	3.03	3.04	3.05	3.06	3.07	3.08	3.09	3.10	3.11	3.12
3.11	3.12	3.13	3.14	3.15	3.16	3.17	3.18	3.19	3.20	3.21	3.22
3.21	3.22	3.23	3.24	3.25	3.26	3.27	3.28	3.29	3.30	3.31	3.32
3.31	3.32	3.33	3.34	3.35	3.36	3.37	3.38	3.39	3.40	3.41	3.42
3.41	3.42	3.43	3.44	3.45	3.46	3.47	3.48	3.49	3.50	3.51	3.52
3.51	3.52	3.53	3.54	3.55	3.56	3.57	3.58	3.59	3.60	3.61	3.62
3.61	3.62	3.63	3.64	3.65	3.66	3.67	3.68	3.69	3.70	3.71	3.72
3.71	3.72	3.73	3.74	3.75	3.76	3.77	3.78	3.79	3.80	3.81	3.82
3.81	3.82	3.83	3.84	3.85	3.86	3.87	3.88	3.89	3.90	3.91	3.92
3.91	3.92	3.93	3.94	3.95	3.96	3.97	3.98	3.99	4.00	4.01	4.02

Lp.	Nazwa leku	Wzrost		Ciężar ciała	Ciepłota ciała	Ciężar ciała		Ciężar ciała		Ciężar ciała
		Wzrost	Wzrost			Ciepłota ciała	Ciepłota ciała			
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										
25										
26										
27										
28										
29										
30										
31										
32										
33										
34										
35										
36										
37										
38										
39										
40										
41										
42										
43										
44										
45										
46										
47										
48										
49										
50										
51										
52										
53										
54										
55										
56										
57										
58										
59										
60										
61										
62										
63										
64										
65										
66										
67										
68										
69										
70										
71										
72										
73										
74										
75										
76										
77										
78										
79										
80										
81										
82										
83										
84										
85										
86										
87										
88										
89										
90										
91										
92										
93										
94										
95										
96										
97										
98										
99										
100										

Wnioskodawca przedstawił także wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). Jednakże w związku z tym, iż wydatki świadczeniobiorców ograniczały się jedynie do niewielkiego współpłacenia pacjentów za leki ADT, a ADT stosowano ciągle we wszystkich ramionach, przez co nie stanowią one znaczących kosztów różniących. W związku z tym pominięto prezentację wyników dla perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

Na podstawie jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości

Założenia

Wnioskodawca przeprowadził także wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładów: beta, log-normalny, normalny, wielowymiarowy-normalny. O wyborze rozkładu zdecydowała charakterystyka testowanych zmiennych. Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel). Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 45. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia lepszych efektów zdrowotnych, przy wyższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową.

Tabela 46. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Analizowano populację dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Wybór deprywacji androgenowej (ADT, goserelinę, leuprorelinę, tryptorelinę oraz degarel ks) jako komparatora, uznano za zasadny. Wybrany komparator stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych. Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”. Jednakże należy zaznaczyć, iż w analizie klinicznej przedstawiono wyniki badania PROSPER, w którym porównano ENZ+ADT vs PLC+ADT. [redacted]
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił także wyniki analizy kosztów i konsekwencji (CCA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca wykonał przegląd systematyczny. W ramach przeglądu odnaleziono 1 randomizowane badanie bezpośrednio porównujące ENZ+ADT vs PLC+ADT, w którym dla większości analizowanych punktów wykazano IS przewagę.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Z uwagi na charakter choroby, w analizie przyjęto 20-letni horyzont czasowy (dożywni).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Dyskontowanie przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. Ponadto w analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych (0%) i wpływ przyjęcie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych na poziomie 5%.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizach wnioskodawcy [redacted]
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Ponadto przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Model ekonomiczny odpowiada założeniom uzgodnionego programu lekowego.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność

Opisywany model analizy użyteczności kosztów wykorzystuje dane z badania klinicznego PROPSEER. Głównym punktem końcowym badania PROSPER mówiącym o skuteczności terapii jest MFS (zamiennie stosowany z PFS). W modelu, został on wykorzystany do określenia czasu przejścia między stanem PFS a stanem PD1.

Ponadto dane pochodzą z badania PROSPER, w modelu stanowią podstawową informację wykorzystaną do modelowania parametrów OS chorych stosujących ENZ oraz ADT.

Należy przy tym podkreślić, że zarówno mediany PFS jak i OS są parametrami niepewnymi, a rzeczywisty przebieg krzywych PFS i OS jest nieznan ze względu na brak długookresowych danych, przez co konieczna była ekstrapolacja danych klinicznych ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji na 20-letni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę powyższe, w opinii analityków Agencji wyniki analizy wnioskodawcy należy interpretować z ostrożnością.

Komparator

Oceny dokonano w porównaniu do deprywacji androgenowej (ADT): agonistów LHRH (gosereliny, leuproreliny, tryptoreliny) oraz antagonistów LHRH (degarelikstu). Komparatory są obecnie refundowane we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo patrz komentarz w rozdziale 3.6 „Technologie medyczne wskazane przez wnioskodawcę”.

Należy zaznaczyć, iż w analizie klinicznej przedstawiono wyniki badania PROSPER, w którym porównano ENZ+ADT vs PLC+ADT.

Ocena wyboru techniki analitycznej

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów-użyteczności (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Ponadto wnioskodawca przedłożył także analizę kosztów i konsekwencji.

Koszty

Wnioskodawca przedstawił wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Oprócz kosztów wnioskowanego schematu terapeutycznego i kosztów podania oraz technologii stosowanych w leczeniu I, II i III linii pacjentów uwzględniono również koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, a także koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

„W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Przyjęcie parametrów klinicznych (masa ciała) dla chorych na podstawie badania PROSPER związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

”

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Testowano wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podczas walidacji wewnętrznej błędy nie zostały wykryte (AE wnioskodawcy: rozdz. 13.1).

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 1 analizę ekonomiczną [NICE 2019], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji, której wyniki porównano z wynikami niniejszego modelu (AE wnioskodawcy rozdz. 13.2).

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazał, iż walidacja zewnętrzna w przypadku niniejszej analizy nie jest wskazana, z uwagi na częstą zmianę linii leczenia przez chorych, co nie pozwala na porównanie krzywych PFS (MFS) oraz OS z długoterminowymi wynikami innych badań.

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych w Polsce leku Xtandi (enzalutamidu) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC) wysokiego ryzyka w ramach w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

W analizie klinicznej wykazano, iż ENZ+ADT wykazuje istotną statystycznie przewagę nad komparatorem (PLC+ADT) w odniesieniu do większości pierwszorzędowych punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną, w związku z tym przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił także wyniki analizy kosztów i konsekwencji. Jednakże należy zaznaczyć, iż w badaniu PROSPER, w którym porównano ENZ+ADT vs PLC+ADT chorzy w obu grupach stosowali ADT lub byli poddani kastracji chirurgicznej.

W analizie przyjęto dożywotni (20-letni) horyzont czasowy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego.

Populacja docelowa

Populacja docelowa obejmuje dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC, ang. nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer) wysokiego ryzyka spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Porównywane scenariusze

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji enzalutamidu w analizowanym wskazaniu; w scenariuszu nowym założono objęcie refundacją preparatu Xtandi w ramach programu lekowego. [redacted]

Koszty

W analizie oprócz kosztów wnioskowanego leku oraz technologii opcjonalnych uwzględniono: koszty podania leków. Koszty kolejnych linii leczenia; koszty leczenia wspomagającego; koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty opieki paliatywnej i terminalnej oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Oszacowanie wnioskowanej populacji pacjentów

Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej na podstawie [redacted]

[redacted] Pozostałe oszacowania dostępne są w rozdziale 2.5 Analizy wpływu na system ochrony zdrowia wnioskodawcy.

Oszacowanie populacji leczonej technologią wnioskowana

Wielkość populacji, która w przyszłości będzie stosowała wnioskowaną terapię, wnioskodawca oszacował na podstawie

W trakcie oszacowań wnioskodawca przyjął następujące założenia:

Koszty

Wnioskodawca uwzględnił następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty leków; koszty podania leków; koszty kolejnych linii leczenia; koszty leczenia wspomagającego; koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia; koszty opieki paliatywnej i terminalnej; koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszty diagnostyki wnioskodawca uznał za koszty nieróżniące (koszty diagnostyki zostały zakwalifikowane jako diagnostyka w *Programie lekowym leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego* – zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ programy lekowe roczny ryczałt takiej diagnostyki wynosi 2 758,08 PLN).

Charakterystyka i kalkulacje dla poszczególnych kategorii kosztowych zostały przedstawione w Analizie Ekonomicznej.

Dawkowanie

Według informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Xtandi oraz wnioskowanym programie lekowym: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”, dawkowanie w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów, enzalutamid podawany jest w dawce dobowej wynoszącej 160 mg (cztery tabletki/kapsułki po 40 mg).

Ceny poszczególnych prezentacji enzalutamidu

Udział substancji wykorzystywanych w ADT

W deprywacji androgenowej wykorzystywane są produkty zawierające substancje: goserelina, leuprorelina, tryptorelina lub degareliks. Wszystkie z powyższych są refundowane i wydawane w aptece za odpłatnością ryczałtową. W analizie podstawowej wykorzystano udziały rynkowe poszczególnych substancji oszacowane na podstawie danych refundacyjnych NFZ (Komunikat DGL, I kwartał 2019).

Substancja	Udział	
	2019	2020
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Geny substancji wykorzystywanych w ADT

W analizie wykorzystanie średnie ważone ceny za DDD substancji wykorzystywanych w ADT obliczonych na podstawie: sprawozdania NFZ (Sprawozdanie NFZ, II kwartał 2020), Obwieszczenia MZ (Obwieszczenie MZ z 21 października 2020 r.) oraz komunikatu DGL (Komunikat DGL, I kwartał 2019).

Substancja	Cena		
	2019	2020	2021
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty podania

Xtandi występuje w postaci tabletek oraz kapsułek w związku z czym nie zachodzi potrzeba przyjmowania pacjenta w ambulatorium w celu podania leku, przyjęto zatem zerowy koszt podania.

Dla terapii ADT w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął koszt podania wynikający ze świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu”, którego koszt wynosi 71,00 PLN.

Koszty terapii

W trakcie oszacowań wnioskodawca przyjął następujące założenia:

- Przyjęto że przeciętny rok trwa dokładnie 365,24 dnia.
- Przyjęto cykl modelu trwający 30,44 dnia.
- „W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku. W ramieniu wnioskowanej technologii medycznej oraz w ramieniu komparatora uwzględnionego przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w kolejnych miesiącach. W ten sposób 1/12 rocznej populacji docelowej chorych rozpocznie leczenie w pierwszym miesiącu horyzontu czasowego, 1/12 po upływie miesiąca itd. Choremu, który rozpocznie terapię w pierwszym miesiącu horyzontu czasowego, pierwszego roku refundacji, przypisany zostanie koszt odpowiadający 2. latom leczenia (koszty do progresji i po progresji zgodnie z modelowanym PFS/TTD dla poszczególnych terapii), przy czym w pierwszym roku analizy wpływu na budżet przypisany zostanie koszt pierwszych 12 miesięcy, w drugim roku koszt terapii od 13 do 24 miesiąca itd. Z kolei choremu, który rozpocznie leczenie np. w 6 miesiącu roku horyzontu czasowego, w pierwszym roku analizy wpływu na budżet zostanie przyporządkowany koszt pierwszych 7 miesięcy leczenia, w drugim roku analizy wpływu

na budżet koszt od 8 do 19 miesiąca leczenia itd. Należy przy tym pamiętać, że terapia wnioskowaną technologią medyczną oraz komparatorem trwa kilkanaście miesięcy w związku z czym, przyjęty sposób kalkulacji nie powoduje zniekształcenia wyników w kolejnych latach analizy, ale pozwala uchwycić koszty kalkulacji leczenia po progresji.”

- Średni koszt leczenie chorego został policzony jako średnia ważona odsetka (udziału) i kosztu dla odpowiedniego roku terapii.

[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]									
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W tabeli poniżej przedstawiono całkowite koszty różniące terapie uwzględnione w analizie w perspektywie płatnika publicznego.

[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]									
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Perspektywa NFZ

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Perspektywa wspólna

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 59. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	[REDACTED]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	[REDACTED]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Ograniczenia wnioskodawcy:

- „W niniejszej analizie jako koszty różniące oceniane technologie medyczne przyjęto zgodnie z Analizą ekonomiczną koszt leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia, koszt przepisania i podania leków, koszt leczenia wspomagającego, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszt opieki paliatywnej i terminalnej oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.”

Dodatkowe ograniczenia:

Oszacowanie populacji docelowej

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wpływu na budżet, wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano zmienność parametrów dotyczących:

[Redacted text]

		[Redacted]					
		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]						
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]						
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]						
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

		[Redacted]					
		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]						
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]						
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]						
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku Xtandi (substancja czynna enzalutamid) finansowaniem w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C 61)” na wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia).

W analizie założono horyzont 2-letni. Finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej.



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted]

W wyniku zastosowania przedstawionego przez wnioskodawcę rozwiązania wykazano pokrycie wydatków

[Redacted]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Xtandi (enzalutamid) we analizowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11 grudnia 2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Xtandi, enzalutamide. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną, 1 pozytywną warunkowo oraz 2 rekomendacje negatywne. W pozytywnej rekomendacji (HAS 2019) skazano korzyści kliniczne wynikające ze stosowania leku (korzyść kliniczną wynikającą z korzystania ENZ+ADT określono jako ważną). Rekomendacja CADTH 2019 jako warunek wydania pozytywnej decyzji przedstawia poprawę efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu oraz wykonalność przyjętego wpływu na budżet. W negatywnych decyzjach (NICE 2019, SMC 2019) przedstawia się niejasny stosunek skuteczności terapii do jej kosztów.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 62. Rekomendacje refundacyjne dla Xtandi (enzalutamid)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2019	<p><u>Rekomendacja: pozytywna z ograniczeniami</u></p> <p>Rekomendowane jest finansowanie leku Xtandi(enzalutamid) stosowanego w skojarzeniu z ADT w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów.</p> <p>Warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu oraz wykonalność przyjętego wpływu na budżet.</p> <p>Uzasadnienie: w opinii Komitetu terapia ENZ+ADT wykazuje znaczącą korzyść kliniczną w porównaniu do ADT stosowanej w monoterapii. Dla ocenianej terapii wykazano istotną statycznie i klinicznie poprawę czasu przeżycia wolnego od przerzutów, akceptowalny profil bezpieczeństwa i brak istotnego wpływu na pogorszenie jakości życia chorych. U chorych z rozpatrywanej populacji istnieje niezaspokojona potrzeba odnośnie finansowania nowych opcji terapeutycznych, gdyż istnieje u nich wysokie ryzyko rozwoju przerzutów. ENZ wpływa na opóźnienie progresji choroby i jej objawów, nie powoduje pogorszenia jakości życia chorych oraz stanowi dodatkową opcję terapeutyczną dla analizowanej populacji chorych.</p>
HAS 2019	<p><u>Rekomendacja: pozytywna</u></p> <p>Rzeczywista korzyść kliniczna (fr. service médical rendu) na poziomie ważny (fr. important).</p> <p>Uznano, iż rzeczywista korzyść ze stosowania enzalutamidu w skojarzeniu z ADT jest ważna w kontekście terapii dorosłych mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów, określonym na podstawie PSADT równego 10 miesięcy.</p> <p>Poprawa rzeczywistych korzyści klinicznych (fr. amélioration du service médical rendu): poziom III (umiarkowany).</p> <p>Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wykazanie przewagi enzalutamidu nad placebo (w skojarzeniu z ADT) pod względem wydłużenia czasu przeżycia wolnego od przerzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy), uzyskując znaczącą dodatkową korzyść odpowiadającą absolutnemu zyskowi wynoszącemu około 22 miesiące; • udowodnioną przewagę analizowanej interwencji pod względem czasu do wystąpienia progresji PSA i mediany czasu do zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego; • brak wykazania korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego, ze względu na ograniczoną liczbę zdarzeń w tym stadium choroby; • profil bezpieczeństwa ENZ+ADT w porównywaniu do PLC+ADT wynoszący w przypadku zdarzeń niepożądanych o 3. stopniu nasilenia odpowiednio 31,4% i 23,4%. <p>Komisja uznała, iż lek Xtandi podobnie jak lek Erleada (apalutamid) w skojarzeniu z ADT zapewnia umiarkowaną poprawę rzeczywistych korzyści w strategii leczenia chorych z populacji docelowej.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	Komisja wydała pozytywną opinię dot. włączenia/podtrzymania decyzji dot. włączenia produktu leczniczego na listę leków refundowanych stosowanych w ramach ubezpieczenia społecznego i/lub listę leków zatwierdzonych do stosowania w jednostkach publicznych.
NICE 2019	<p><u>Rekomendacja: negatywna</u></p> <p>Finansowanie enzalutamidu stosowanego w ramach zarejestrowanego wskazania u dorosłych chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów nie jest rekomendowane.</p> <p>Zalecenie to nie ma na celu wpłynięcia na terapię ENZ rozpoczętą w ramach NHS przed opublikowaniem niniejszych wytycznych. Osoby, które poddane są terapii ENZ poza tym zaleceniem, mogą kontynuować leczenie bez zmian w istniejących dla nich zasadach finansowania, zanim niniejsze wytyczne zostaną opublikowane, aż do momentu, gdy oni i lekarze prowadzący uznają to za stosowne.</p> <p>Uzasadnienie: obecnie, gdy rak prostaty nie reaguje już na leczenie hormonalne (ADT), ale jeszcze nie rozprzestrzenił się poza gruczoł krokowy, jedyną opcją terapeutyczną jest kontynuacja leczenia hormonalnego. W powyższej sytuacji Wnioskodawca proponuje zastosowanie ENZ. Dowody z badań klinicznych wskazują, że dodanie ENZ do terapii wydłuża czas, po którym nowotwór zaczyna rozprzestrzeniać się do innych części ciała. Jednakże nie ma dowodów na to, że ENZ wydłuża czas przeżycia chorych. Szacowana efektywność kosztowa ENZ względem terapii ADT jest niepewna, czego przyczyną jest brak możliwości dokładnego oszacowania czasu przeżycia chorych stosujących ENZ oraz fakt, iż koszty i korzyści terapii stosowanych po leczeniu ENZ przedstawione w analizie ekonomicznej nie odzwierciedlają praktyki NHS. Szacowane wartości nie mieszczą się w zakresie, który NICE zazwyczaj uważa za opłacalne wykorzystanie zasobów NHS. W związku z powyższym ENZ nie jest rekomendowany w leczeniu analizowanej populacji chorych w ramach NHS.</p>
SMC 2019	<p><u>Rekomendacja: negatywna</u></p> <p>Nie rekomenduje się finansowania enzalutamidu w ramach systemu służby zdrowia w Szkocji.</p> <p>W badaniu III fazy z udziałem mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów enzalutamid wykazał przewagę nad placebo pod względem czasu przeżycia wolnego od przerzutów. Wysokie ryzyko zdefiniowano jako PSADT ≤ 10 miesięcy i stężenie PSA ≥ 2 ng/ml. Obie grupy otrzymywały równocześnie ADT lub przeszły obustronną orchidektomię. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego są niedojrzałe.</p> <p>Uzasadnienie wnioskodawcy dot. kosztów leczenia w odniesieniu do korzyści zdrowotnych było niewystarczające, a ponadto nie przedstawiono wystarczającej analizy ekonomicznej, aby uzyskać akceptację SMC.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 63. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (tabletki)

Państwo			
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■
Włochy	■	■	■

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita

Tabela 64. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (kapsułki)

Państwo			
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■

Państwo			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.10.2020 r., znak PLR.4500.498.2020.15.MN, PLR.4500.497.2020.16.MN (data wpływu do AOTMiT 12.10.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC) 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 PSA z 1-tyg. przerwą, przy czym dwa wzrosty stężenia PSA o $>50\%$ ponad nadir (wartość wyjściową), gdzie PSA >2 ng/ml
lub
- badań radiologicznych – pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów RECIST.

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację bez przerzutów (nmCRPC) z wysokim ryzykiem przerzutów opisuje się jako stan kiedy choroba jest niewykrywalna oraz nie ma dowodów na obecność odległych przerzutów, utrzymywany jest kastracyjny poziom testosteronu, a mimo to czas podwojenia PSA wynosi poniżej 10 miesięcy.

Przeżycie chorych zależy 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.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako główny komparator wskazał terapię deprivacji androgenowej (ADT).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ocena efektywności enzalutamidu została przeprowadzona na podstawie podwójnie zaślepionego badania RCT III fazy (PROSPER). W grupie ENZ chorzy kontynuowali terapię ADT, natomiast w ramieniu komparatora do terapii ADT chorym podawano placebo (PLC). Z tego powodu grupy oznaczono odpowiednio jako ENZ+ADT i PLC+ADT. Okres obserwacji wynosił ok. 43 mies. [pierwsza i druga analiza śródkresowa] (dla wyników z publikacji Hussain 2018, Tombal 2019, EMA AR 2019) oraz 48 mies. [analiza końcowa] (wyniki z publikacji Sternberg 2020).

Nie odnaleziono żadnych badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej.

Skuteczność kliniczna

Terapia z zastosowaniem enzalutamidu z ADT (ENZ+ADT) związana jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia progresji radiograficznej lub zgonu (MFS, przeżycie wolne od przerzutów) w porównaniu z PLC+ADT (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu) (HR = 0,292 [0,241; 0,352], $p<0,001$; 36,6 vs 14,7 mies.).

Częstość występowania przerzutów choroby lub zgonu bez oznak progresji radiograficznej była istotnie statystycznie mniejsza w grupie ENZ+ADT w porównaniu do PLC+ADT (23,5% vs 48,7%; OR = 0,32 [0,25; 0,41], NNT=4). Progresja radiograficzna (ogółem) wystąpiła u 20% pacjentów z grupy ENZ+ADT vs 47,9% z grupy PLC+ADT (istotna statycznie różnica między grupami: OR = 0,27 [0,21; 0,35]; NNT=4).

Czas przeżycia całkowitego oceniano w ramach dwóch zaplanowanych analiz śródkresowych (brak istotnie statycznych różnic pomiędzy grupami) [Hussain 2018, EMA AR 2019] oraz w ramach analizy końcowej – dla populacji ogółem mediana OS była istotnie statystycznie dłuższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej i wynosiła odpowiednio 67 miesięcy i 56,3 miesiąca (HR = 0,73 [0,61; 0,89]; $p=0,001$) [Sternberg 2020].

W czasie 48 miesięcy obserwacji [Sternberg 2020] zgonu ogółem odnotowano u 30,9% chorych stosujących ENZ i u 38% chorych w grupie kontrolnej (OR = 0,73 [0,58; 0,92]; NNT=15).

W grupie ENZ+ADT wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji PSA w porównaniu grupy PLC+ADT. Mediana czasu do wystąpienia progresji PSA wyniosła 37,2 miesiąca w grupie badanej w porównaniu z 3,9 miesiąca w grupie kontrolnej (HR = 0,07 [0,05; 0,08]; p<0,001). Odsetek chorych z progresją PSA był znamienne statystycznie niższy w grupie ENZ+ADT w porównaniu z PLC+ADT (odpowiednio 22,3% vs 69,2%; OR = 0,13 [0,10; 0,16]; NNT = 3). Odpowiedź PSA definiowana jako zmniejszenie stężenia początkowego PSA o $\geq 50\%$, $\geq 90\%$ lub do poziomu niewykrywalnego występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej.

Odsetek chorych, u których po raz pierwszy zastosowano nowe leczenie przeciwnowotworowe oraz chemioterapię cytotoksyczną był istotnie statystycznie niższy w grupie badanej niż kontrolnej – zarówno w pierwszej (15,2% vs 48,3%; OR = 0,19 [0,15; 0,25]; NNT = 4), jak i drugiej analizie śródkresowej (24,8% vs 61,1%, OR = 0,21 [0,17; 0,27]; NNT = 3).

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano częściej u chorych z grupy ENZ+ADT (5,5% chorych) niż z grupy PLC+ADT (0,6% chorych). Częstość zdarzeń prowadzących do zgonu w przeliczeniu na pacjenta-leta (mediana czasu leczenia w grupie ENZ+ADT wynosiła 33,9 mies. vs 14,2 miesiąca w grupie PLC+ADT) jest zbliżona w grupie ENZ + ADT i PLC + ADT (2 vs <1). Różnic znamienych statystycznie nie odnotowano natomiast w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem prowadzących do zgonu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem wystąpiły ogółem u 3,4% chorych z grupy badanej i 2,6% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Z kolei, zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem raportowano u 62,5% chorych w grupie ENZ+ADT i u 45,4% chorych w grupie PLC+ADT (zdarzenia w co najmniej 3. stopniu nasilenia wystąpiły odpowiednio u 12,2% i 5,4% chorych). Różnice między grupami były znamienne statystycznie na korzyść grupy PLC+ADT. W grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą PLC+ADT istotnie statystycznie częściej wystąpiły zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania ogółem oraz zdarzenia takie jak zmęczenie, uderzenia gorąca, zmniejszone łaknienie, nadciśnienie tętnicze, astenia, zawroty głowy, ból głowy, spadek masy ciała, zaburzenia poznawcze i zaburzenia pamięci oraz zaburzenia smaku.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 40% chorych z grupy ENZ+ADT i 21,5% chorych z grupy PLC+ADT. Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawionych dla poszczególnych kategorii zaburzeń, znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść grupy kontrolnej raportowano wyłącznie w ocenie ciężkich zaburzeń serca ogółem, ciężkich MACE, ciężkiego zawału mięśnia sercowego i ciężkiej niewydolności serca. Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach.

Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia raportowano ogółem u 94% chorych z grupy ENZ+ADT oraz 82% chorych z grupy PLC+ADT, natomiast zdarzenia niepożądane o co najmniej 3. stopniu nasilenia wystąpiły u 48% chorych z grupy badanej i u 27% chorych z grupy kontrolnej. W obu przypadkach różnice między grupami były znamienne statystycznie na korzyść grupy PLC+ADT. Także zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia, przerwania podawania leku oraz do redukcji dawki leku wystąpiły częściej w grupie ENZ+ADT niż PLC+ADT.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W analizie przyjęto dożywotni (20-letni) horyzont czasowy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku Xtandi (substancja czynna enzalutamid) finansowaniem w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C 61)” na wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia).

W analizie założono horyzont 2-letni. Finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej.



Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną, 1 pozytywną warunkowo oraz 2 rekomendacje negatywne. W pozytywnej rekomendacji (HAS 2019) skazano korzyści kliniczne wynikające ze stosowania leku (korzyść kliniczną wynikającą z korzystania ENZ+ADT określono jako ważną). Rekomendacja CADTH 2019 jako warunek wydania pozytywnej decyzji przedstawia poprawę efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu oraz wykonalność przyjętego wpływu na budżet. W negatywnych decyzjach (NICE 2019, SMC 2019) przedstawia się niejasny stosunek skuteczności terapii do jej kosztów.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie odnaleziono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne		
PROSPER	Hussain 2018	Hussain M., Fizazi K., Saad F. i in., Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer, <i>The New England Journal of Medicine</i> 2018, 378 (26): 2465-2474
	Tombal 2019	Tombal B., Saad F., Penson D. i in., Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial, <i>Lancet Oncol</i> 2019, 20 (4): 556-569
	EMA AR 2019	European Medicines Agency, Assessment report. Xtandi, EMA/41918/2019, 1-90
	Sternberg 2020	Sternberg C., Fizazi K., Saad F., Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer, <i>The New England Journal of Medicine</i> 2020, 382:2197-206
Rekomendacje kliniczne		
APCCC 2019	Gillesen S, Attard G, Beer TM, et al., Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. <i>Eur Urol.</i> 2020 Apr;77(4):508-547. doi: 10.1016/j.eururo.2020.01.012. Epub 2020 Jan 27. PMID: 32001144.	
ASCO 2017	Virgo KS, Basch E, Loblaw DA, et al., Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naïve, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. <i>J Clin Oncol.</i> 2017 Jun 10;35(17):1952-1964. doi: 10.1200/JCO.2017.72.8030. Epub 2017 Apr 25. Erratum in: <i>J Clin Oncol.</i> 2017 Aug 1;35(22):2591. Erratum in: <i>J Clin Oncol.</i> 2017 Dec 20;35(36):4096. PMID: 28441112.	
AUA/ASTRO/SUO 2020	Lowrance W., Breau R., Chou R., et al., Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline 2020 https://www.auanet.org/guidelines/advanced-prostate-cancer (data dostępu 17.11.2020 r.)	
CUA-CUOG 2019	Saad F, Aprikian A, Finelli A, et al., 2019 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). <i>Can Urol Assoc J.</i> 2019 Oct;13(10):307-314. doi: 10.5489/auj.6136. PMID: 31603409; PMCID: PMC6788916.	
EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG 2019 aktualizacja 2020	Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N., et al., EAU - EANM - ESTRO - ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2020, https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/ (data dostępu 17.11.2020 r.)	
ESMO 2020	Parker C, Castro E, Fizazi K, et al., Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2020 Sep;31(9):1119-1134. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.011. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32593798.	
NCCN 2020	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Prostate Cancer. Version 2.2020 – May 21, 2020. https://www.nccn.org/	
PTOK 2013	Stelmach A., Potemski P., Borówka A., Chłosta P.L., Demkow T., Fijuth J., Jaszczynski J., Wysocki P.J. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2013, 319-383.	
Rekomendacje refundacyjne		
HAS 2019	Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence, Avis 12 juin 2019, enzalutamide, 1-20; https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/compte_rendu_ct_12062019.pdf	
CADTH 2019	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Final Recommendation for Enzalutamide (Xtandi) for non-metastatic Castration Resistant Prostate Cancer – pERC Meeting, 2019, 1-14; https://www.cadth.ca/xtandi-non-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-details	
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence, Enzalutamide for hormone-relapsed nonmetastatic prostate cancer, Technology appraisal guidance, ta 580, 15 May 2019, 1-21; https://www.nice.org.uk/guidance/ta580	
SMC 2019	Scottish Medicines Consortium, enzalutamide 40 mg soft capsules (Xtandi), SMC2195, 06 September 2019, 1-12; https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4779/enzalutamide-xtandi-final-sept-2019-for-website.pdf	
Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet		
Sprawozdanie NFZ, II kwartał 2020	Uchwała Rady NFZ Nr 11/2020/IV, https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa-uchwaly-rady-nfz-uchwala-nr-112020iv,6543.html	
Komun kat DGL, I kwartał 2019	NFZ, Komun katy DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-marzec 2019 r.)	
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 r.	
Badanie AFFIRM	Safety and Efficacy Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Been Previously Treated With Docetaxel-based Chemotherapy (AFFIRM) – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00974311	
Badanie COU-AA-302	Abiraterone Acetate in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (COU-AA-302) – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00887198	

Badanie PREVAIL	A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer (PREVAIL) – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01212991
Badanie PROSPER	Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROSPER) – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02003924
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komun katy DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-marzec 2019 r.)
Dawkowanie WHO degareliks	World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L02BX02
Färkkilä 2013	Färkkilä N., Torvinen S., Roine R.P. i in., Health-related quality of life among breast, prostate, and colorectal cancer patients with end-stage disease, Quality of Life Research, 2013; 23(4):1387–1394.
Lloyd 2006	Lloyd A., Nafees B., Narewska J. i in., Health state utilities for metastatic breast cancer, British Journal of Cancer, 2006; 95(6): 683–690.
Lloyd 2015	Lloyd AJ, Kerr C., Penton J. i in., Health-Related Quality of Life and Health Utilities in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Survey Capturing Experiences from a Diverse Sample of UK Patients, Value in health, 2015; 18(8):1152-7.
Murasawa 2019	Murasawa H., Sugiyama T., Matsuoka Y. i in., Health utility and health-related quality of life of Japanese prostate cancer patients according to progression status measured using EQ-5D-5L and FACT-P, Quality of Life Research, 2019.
NICE 2013	NICE, <i>Enzalutamide (XTANDI) for the treatment of adult men with metastatic castrate-resistant prostate cancer whose disease has progressed on or after docetaxel therapy</i> , Single Technology Assessment, 2013
NICE 2019	NICE technology appraisals [TA580], Enzalutamide for hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer, https://www.nice.org.uk/guidance/ta580 , 2019.
NICE Docetaxel	NICE technology appraisals [TA101], Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer, http://www.nice.org.uk/guidance/ta101 , 2006.
Robertson 2014	Robertson C., Cummins E., Fielding S. i in., Enzalutamide for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer not previously treated with chemotherapy: a single technology appraisal, Aberdeen HTA Group, 2014.
Sandblom 2004	Sandblom G., Carlsson P., Sennfält K. i in., A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer, British journal of cancer, 2004; 90(6):1163-8
Wolff 2012	Wolff J.M., Donatz V., Klier J. i in., Quality of life among german patients with metastatic castration-resistant prostate cancer, Value In Health 15, 2012; A431.
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia wraz z późniejszą aktualizacją z dnia 6 listopada 2020.
Zarządzenie leczenie szpitalne (a)	Zarządzenie Nr 23/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
Zarządzenie leczenie szpitalne (b)	Zarządzenie Nr 155/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 października 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna	Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 16/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Zarządzenie rehabilitacja lecznicza	Zarządzenie Nr 85/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie zmiany zarządzenia zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń – leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką
Pozostałe publikacje	
Xtandi ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi
Raport nr OT.4331.69.2019	Analiza Weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Erleada (apalutamid) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” (nr w BIP 297/2019) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6477-297-2019-zlc

Komunikaty bezpieczeństwa	
PRAC 2014	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 3-6 February 2014, EMA/158631/2014, 1-72
PRAC 2014a	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 10-13 June 2014, EMA/PRAC/438418/2014, 1-75
PRAC 2014b	European Medicines Agency, PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 10-13 June 2014, EMA/PRAC/337405/2014, 1-9
PRAC 2015	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 09-12 March 2015, EMA/PRAC/257790/2015, 1-89
PRAC 2015a	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 07-10 September 2015, EMA/PRAC/722174/2015, 1-153
PRAC 2016	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 24-27 October 2016, EMA/PRAC/127425/2017, 1-89
PRAC 2017	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 6-9 March 2017, EMA/PRAC/287540/2017, 1-97
PRAC 2017a	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes for the meeting on 3-6 July 2017, EMA/PRAC/631448/2017, 1-107
PRAC 2018	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 14-17 May 2018, EMA/PRAC/394603/2018, 1-113
PRAC 2018a	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 09-12 July 2018, EMA/PRAC/576790/2018, 1-122
PRAC 2018b	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 03-06 September 2018, EMA/PRAC/675727/2018, 1-137
FDA 2019	Food and Drug Administration, Highlights of Prescribing Information, Xtandi (enzalutamide) capsules, for oral use, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/203415s015.bl.pdf (data dostępu 24.11.2020 r.)
FDA 2020	Food and Drug Administration, April - June 2020 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event (data dostępu 24.11.2020 r.)

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1. Xtandi (enzalutamid) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 04.12.2020 r.
- Zał. 2. Analiza kliniczna. Wersja 1.1. Xtandi (enzalutamid) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 04.12.2020 r.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. Xtandi (enzalutamid) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 04.12.2020 r.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. Xtandi (enzalutamid) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 04.12.2020 r.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.1. Xtandi (enzalutamid) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 04.12.2020 r.