

## Rekomendacja nr 98/2020

z dnia 31 grudnia 2020 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Xtandi, enzalutamid, w programie lekowym „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Xtandi, enzalutamid, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kapsułek, EAN: 05909991080938;
- Xtandi, enzalutamid, tabletki powlekane, 40 mg, 112 tabl., EAN: 05909991415242;

w programie lekowym „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, w kategorii dostępności: lek dostępny w programie lekowym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, jeżeli zostaną spełnione następujące warunki:; pogłębienie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w celu zagwarantowania opłacalności terapii, zaproponowanie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka określającego maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego oraz połączenia wnioskowanego programu lekowego z istniejącym programem lekowym.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa, że ewentualne finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych będzie uzasadnione dopiero po spełnieniu ww. warunków.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na korzyści kliniczne wynikające z zastosowania enzalutamidu w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (ENZ+ADT) względem placebo + ADT we wnioskowanej populacji chorych, odnoszące się do przeżycia całkowitego, jak również przeżycia wolnego od przerzutów (MFS – ang. metastasis-free survival). Odnotowano także niewielką różnicę w jakości życia pacjentów, choć większość wyników nie uzyskała istotności statystycznej. Należy jednak zaznaczyć, że w analizie wnioskodawcy nie uwzględniono porównania z darolutamidem (DAR) i apalutamidem (APA), które biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz wskazania rejestracyjne leków (tj. leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów u dorosłych mężczyzn) stanowią dodatkowe komparatory dla ENZ.

Pod uwagę wzięto wyniki analizy ekonomicznej wskazujące, że [redacted]  
[redacted], zaś wyniki analizy wpływu  
na budżet wskazują na [redacted]

[redacted] jednakże rodzi to niepewność co do rzeczywistych  
wydatków płatnika. Z tego względu zasadne jest pogłębienie propozycji RSS ze strony  
wnioskodawcy, [redacted]

Ponadto zgodnie z sugestią Rady Przejrzystości, wyżej wymienione leki (DAR, APA i ENZ)  
powinny zostać włączone do wspólnej grupy limitowej, gdyż pozwoliłoby to na stworzenie  
warunków konkurencyjności cenowej.

Mając na względzie powyższe Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne finansowanie ze  
środków publicznych enzalutamidu w skojarzeniu z terapią deprivacji androgenów we  
wnioskowanym wskazaniu, jeżeli zostaną spełnione warunki przedstawione w rozstrzygnięciu.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu  
leczniczego Xtandi, ustekinumab, dla którego proponowana cena zbytu wynosi w zależności od  
prezentacji:

- kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kapsułek, EAN: 05909991080938 - [redacted];
- tabletki powlekane, 40 mg, 112 tabl., EAN: 05909991415242 - [redacted].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej to lek dostępny w programie lekowym „Leczenie  
opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta:  
bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1168.0, Enzalutamid. Wnioskodawca przedstawił  
propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

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
- 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.

Przeżycie chorych zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu  
radykałnym 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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane jako główny komparator należy uznać terapię deprywacji androgenowej (ADT). Natomiast jako komparatory dodatkowe leki niefinansowane ze środków publicznych: apalutamid oraz darolutamid - oba w skojarzeniu z ADT. Apalutamid i darolutamid nie zostały uwzględnione przez wnioskodawcę.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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.

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

- 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 deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana;
- leczeniu opornego CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby..

Wnioskowane wskazanie mieści się we wskazaniu rejestracyjnym wymienionym w pozycji pierwszej, jednak program narzuca bardziej szczegółowe warunki kwalifikacji do terapii.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do analizy klinicznej wnioskodawca włączył jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie PROSPER (publikacje: Hussain 2018, Tombal 2019, Sternberg 2020 i dokument EMA AR 2019) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo enzalutamidu w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (ENZ+ADT) względem placebo + ADT (PLC+ADT). W publikacji Sternberg 2020 przedstawiono wyniki analizy końcowej dla danych odciętych 15 października 2019 roku – okres obserwacji chorych (mediana follow-up) wynosił 48 miesięcy. W pozostałych publikacjach uwzględniono wyniki analiz śródk okresowych: Hussain 2018 – pierwsza analiza śródk okresowa dla daty

odcięcia: 28.06.2017 r. (mediana follow-up: 18,5 miesięcy dla grupy ENZ+ADT oraz 15,1 miesięcy dla grupy PLC+ADT), EMA AR 2019 – druga analiza śródkresowa dla daty odcięcia 31.05.2018 r. Liczba pacjentów uczestniczących w próbie PROSPER wynosiła: w grupie badanej N=933, w grupie kontrolnej N=468. Ocenę jakości badania wnioskodawca przeprowadził przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration, które wykazało niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich domenach.

W ocenie efektów terapii posłużono się następującymi parametrami:

- HR (ang. Hazard Ratio) – iloraz hazardu określa względne prawdopodobieństwo zajścia jakiegoś zdarzenia w grupie badanej w porównaniu do grupy komparatora w określonym czasie przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.
- OR (ang. odds ratio) – iloraz szans, stosunek szans wystąpienia danego zdarzenia w jednej grupie do szansy jego wystąpienia w innej grupie.
- NNT (ang. number needed to treat) - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego
- NNH (ang. number needed to harm) - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego

#### *Skuteczność kliniczna*

##### Przeżycie całkowite (OS)

Zgodnie z wynikami z publikacji Sternberg 2020 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 (iloraz hazardu HR=0,73 [0,61; 0,89], p=0,001).

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 (iloraz szans OR = 0,73 [0,58; 0,92]).

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

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.

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).

Do momentu daty odcięcia w badaniu (28.06.2017 r.) 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, istotnie 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.

#### Jakość życia

Istotną statystycznie przewagę ENZ+ADT vs PLC+ADT odnotowano w zakresie zmiany wyniku względem wartości początkowych dot. samopoczucia społecznego w kwestionariuszu FACT-P oraz objawów związanych z leczeniem hormonalnym w kwestionariuszu EORTC QLQ-PR25.

Nie wykazano istotnych statycznie różnic w zakresie pozostałych wyników:

- FACT-P (samopoczucie fizyczne, samopoczucie emocjonalne, samopoczucie związane z funkcjonowaniem, podskala dla raka prostaty, podskala dla raka prostaty – ocena bólu, wynik ogółem),
- EORTC QLQ-PR25 (objawy i funkcjonowanie jelit, objawy i problemy związane z układem moczowym),
- EQ-5D-5L (EQ-VAS).

#### Czas do wystąpienia progresji PSA

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).

#### Odpowiedź PSA

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%).

#### Czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego

Odsetek chorych, u których po raz pierwszy zastosowano nowe leczenie przeciwnowotworowe w ramach pierwszej analizy śródkresowej wyniósł ogółem 15,2% w grupie badanej i 48,3% w grupie kontrolnej. W ramach drugiej analizy śródkresowej 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.

#### Bezpieczeństwo kliniczne

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

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 pacjento-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

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

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

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.

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Xtandi występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą: uderzenia gorąca, nadciśnienie, astenia, zmęczenie, złamania.

Natomiast do działań występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: lęk, ból głowy, zaburzenia pamięci, utrata pamięci, zaburzenia uwagi, zespół niespokojnych nóg, choroba niedokrwienna serca, ginekomastia, upadek.

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie zidentyfikowano nowych doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu Xtandi. Na stronie European Medicines Agency (EMA) odnaleziono komunikaty uwzględnione [redacted] oraz ChPL Xtandi oraz o konieczności uaktualnienia ChPL o informacje na temat występowania drgawek i wpływu na prowadzenie pojazdów, a także dane z badań PROSPER, STRIVE i PREVAIL. Na stronie Food and Drug Administration (FDA) odnaleziono informacje o specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności związanych ze stosowaniem enzalutamidu w zakresie występowania: drgawek, PRES, nadwrażliwości, choroby niedokrwiennej serca, upadów i złamań, toksycznego wpływu na płuca.

#### *Skuteczność praktyczna*

Nie odnaleziono badań dla ocenianej technologii odnoszących się do skuteczności praktycznej.

### Ograniczenia

- W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono porównania z darolutamidem i apalutamidem, które biorąc pod uwagę wskazania rejestracyjne (tj. leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów u dorosłych mężczyzn) stanowią dodatkowe komparatory dla ENZ.

- 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.
- 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, docetaksel 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.
- Skuteczność zaślepienia w badaniu PROSPER mogła zostać zniwelowana poprzez występowanie charakterystycznych dla ENZ działań niepożądanych, co mogło umożliwić identyfikację stosowanej interwencji przez niektórych chorych, czy personelu badawczego.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

#### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.*

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności (CUA, ang. cost-utility analysis). Ponadto wnioskodawca przedstawił także wyniki analizy kosztów i konsekwencji (CCA, ang. cost-consequences analysis), ale odstępiono od prezentacji tych wyników w niniejszym dokumencie. Przyjęto dożywotni (20-letni) horyzont czasowy. Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). W analizie 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.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

#### Ograniczenia

- Efekty zdrowotne modelowano na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni), co wiąże się z niepewnością.
- Parametry kliniczne (masa ciała) przyjęto na podstawie badania PROSPER z uwagi na brak danych dla chorych w Polsce.

[Redacted text block]

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu,*





### Ograniczenia

- Główne ograniczenie analizy może wynikać z niepewności oszacowania liczebności populacji docelowej, opierającym się na badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród 3 ekspertów klinicznych oraz arbitralnych założeniach dot. przejęcia rynku przez Xtandi.
- Ponadto zastosowanie mają tutaj ograniczenia wykazane w ramach analizy ekonomicznej, gdyż analiza wpływu na budżet opiera się na kosztach szacowanych w ramach modelu ekonomicznego.

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Biorąc pod uwagę rosnące wydatki związane z refundacją enzalutamidu (lek jest już finansowany w ramach programu lekowego lecz w innej populacji chorych) oraz trudny do przewidzenia czas ustalenia równowagi rynkowej wobec obecności na rynku darolutamidu i apalutamidu aktualnie zaproponowany RSS nie zabezpiecza w sposób wystarczający płatnika publicznego przed wzrostem kosztów refundacji. W takiej sytuacji mógłby się sprawdzić instrument podziału ryzyka typu price volume agreement (PVA).

Dodatkowo należy wskazać, że proponowany instrument dzielenia ryzyka nie zapewnia efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji, wobec czego zasadne jest jego pogłębienie.

### Uwagi do programu lekowego

Nie zidentyfikowano wątpliwości odnośnie brzmienia programu lekowego.

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

## Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z WZJG:

- European Society for Medical Oncology - ESMO 2020 (Europa)
- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2020 (USA)
- American Urological Association / American Society for Radiation Oncology / Society of Urologic Oncology - AUA/ASTRO/SUO 2020 (USA)
- European Association of Urology / European Association of Nuclear Medicine / European Society for Radiotherapy & Oncology / European Society of Urogenital Radiology / International Society of Geriatric Oncology EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG 2019, aktualizacja 2020 (Europa)
- Advanced Prostate Cancer Consensus Conference - APCCC 2019 (Świat)
- Canadian Urological Association/Canadian Uro Oncology Group - CUA-CUOG 2019 (Kanada)
- American Society of Clinical Oncology - ASCO 2017 (USA)
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - PTOK 2013

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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów odnoszących się pozytywnie do finansowania ocenianej technologii:

- 1 pozytywną:
  - Haute Autorité de Santé - HAS 2019
- 1 pozytywną warunkowo:
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2019
- 2 negatywne:
  - National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2019
  - Scottish Medicines Consortium - SMC 2019

W pozytywnej rekomendacji (HAS 2019) wskazano 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.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.10.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.498.2020.15.MN, PLR.4500.497.2020.16.MN), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Xtandi, enzalutamid, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kapsułek, EAN: 05909991080938; Xtandi, enzalutamid, tabletki powlekane, 40 mg, 112 tabl., EAN: 05909991415242, w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 98/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamidum) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamidum) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”
2. Raport nr OT.4331.43.2020. Wnioski o objęcie refundacją leków Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 16.12.2020 r.