



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.4231.15.2021

Data ukończenia: 01.06.2021 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 Astellas Pharma 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

ABI	octan abirateronu
ADRReports	ang. European database of suspected adverse drug reaction reports – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
ADT	ang. androgen deprivation therapy – deprivacja androgenowa
AE	analiza ekonomiczna
AE	Zdarzenia niepożądane
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	ang. American Society of Clinical Oncology – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUA	ang. American Urological Association – Amerykańskie Stowarzyszenie Urologiczne
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	ang. All Wales Medicines Strategy Group – walijska agencja oceny technologii medycznych
BIA	analiza wpływu na budżet
CADTH	ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRPC	ang. castration-resistant prostate cancer – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego
dMMR	ang. deficiencies in DNA mismatch repair – zaburzenia w genach odpowiadających za naprawę DNA
DNA	ang. deoxyribonucleic acid – kwas deoksyrybonukleinowy
DOC	docetaksel
DRE	ang. digital rectal examination – przezodbytnicze badanie gruczołu krokowego
EANM	ang. European Association of Nuclear Medicine – Europejskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej
EAU	ang. European Association of Urology – Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne
ECOG	ang. Eastern Cooperative Oncology Group – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków
ENZ	enzalutamid
ESTRO	ang. European Society for Radiotherapy and Oncology – Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii
ESUR	ang. European Society of Urogenital Radiology – Europejskie Towarzystwo Radiologii Urogenitalnej
FDA	ang. Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRADE	ang. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS	fr. Haute Autorité de Santé – francuska agencja oceny technologii medycznych
HRPC	ang. hormone-refractory prostate cancer – hormonooporny rak gruczołu krokowego
HRQoL	ang. Health Related Quality of Life – jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. health technology assessment – ocena technologii medycznych
IARC	ang. International Agency for Research on Cancer – Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem

ICD-10	ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
JGP	Jednorodne Grupy Chorych
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
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	ang. luteinizing hormone-releasing hormone – hormon uwalniający hormon luteinizujący / ang. gonadotrophin releasing hormone – gonadoliberyna
mCRPC	ang. metastatic, castration-resistant prostate cancer – przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego
MFS	ang. metastasis-free survival – czas przeżycia wolnego od przerzutów
mpMRI	ang. multiparametric magnetic resonance imaging – multiparametryczny rezonans magnetyczny
MSI-H	ang. microsatellite instability-high – wysoka niestabilność mikrosatelitarna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. National Comprehensive Cancer Network – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. National Health Service – system służby zdrowia w Wielkiej Brytanii
NICE	ang. National Institute for Health and Care Excellence – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
OLA	olaparyb
OS	ang. overall survival – przeżycie całkowite
PBAC	ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCWG	ang. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group – grupa robocza ds. badań klinicznych dotyczących raka gruczołu krokowego
PFS	ang. progression free survival – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PICOS	ang. population, intervention, comparison, outcome, study design – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PRE	predonizon
PRO	ang. patient-reported outcomes – punkty końcowe raportowane przez chorego
PSA	ang. prostate-specific antigen – antygen gruczołu krokowego
PSADT	ang. PSA doubling time – czas podwojenia PSA
PSAV	ang. PSA velocity – tempo wzrostu stężenia PSA
PSMA PET/CT	ang. prostate-specific membrane antigen positron emission tomography / computed tomography – pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową z oznakowaniem antygenu błonowego gruczołu krokowego
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
RADAR	ang. Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence – grupa zajmująca się opracowaniem zaleceń dotyczących radiograficznej oceny mającej na celu wykrycie nawrotu w zaawansowanej chorobie
RECIST	ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
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)
RTOG	ang. Radiation Therapy Oncology Group – Grupa ds Radioterapii Onkologicznej
SMC	ang. Scottish Medicines Consortium – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SRE	ang. skeletal-related events – przerzuty do kości
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
TNM	ang. Tumor, Lymph Nodes, Metastasis – guz, węzły chłonne, przerzuty; klasyfikacja zaawansowania nowotworów
TPUS	ang. transperineal ultrasonography – ultrasonografia przekroczeniowa
TRUS	ang. transrectal ultrasonography – ultrasonografia przezodbytnicza
TURP	ang. transurethral resection of the prostate – przezcewkowa resekcja stercza
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. 2021 poz. 523)
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.)
WHO	ang. World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. World Health Organization Upssala Monitoring Centre – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
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	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	20
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	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	32
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	32

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	32
4.3.	Komentarz Agencji	35
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	36
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	36
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	36
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	37
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	40
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	41
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	41
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	44
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	45
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	45
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	46
5.4.	Komentarz Agencji	46
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	47
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	47
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	53
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	54
6.4.	Komentarz Agencji	54
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	56
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	57
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	58
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	60
11.	Kluczowe informacje i wnioski	62
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	64
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	65
14.	Źródła.....	66
15.	Załączniki.....	69

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 29.03.2021
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1447.2020.10.PBO
PLR.4500.1448.2020.11.PBO

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, kapsułka, miękka, 40 mg, 112, kaps., kod EAN: 05909991080938
 - Xtandi, enzalutamid, tabletki powlekane, 40 mg, 112, tabl., kod 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 – [REDACTED]
- Xtandi, tabletki powlekane, 40 mg – [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

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 29.03.2021 r., znak PLR.4500.1447.2020.10.PBO; PLR.4500.1448.2020.11.PBO (data wpływu do AOTMiT 29.03.2021 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 2021 r., poz. 523) 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 wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14.04.2021 r., znak OT.4321.15.2021.BT.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 07.05.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego Wersja 1.1. dla leku Xtandi (enzalutamid) w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10: C61) u chorych po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, [REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 07.05.2021 r.
- Analiza efektywności klinicznej Wersja 1.0 dla Xtandi (enzalutamid) w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10: C61) u chorych po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, [REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 01.12.2020 r.
- Analiza ekonomiczna Wersja 1.0 dla leku Xtandi (enzalutamid) w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10: C61) u chorych po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, [REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 01.12.2020 r.
- Analiza wpływu na system ochrony Wersja 1.0 dla leku Xtandi (enzalutamid) w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10: C61) u chorych po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, [REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 01.12.2020 r.
- Analiza racjonalizacyjna Wersja 1.0 dla leku Xtandi (enzalutamid) w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10: C61) u chorych po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, [REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 01.12.2020 r.
- Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań dla leku Xtandi (enzalutamid) w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10: C61) u chorych po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 07.05.2021 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 dnia 12.05.2021) <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 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.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> • Produkt leczniczy wydawany na receptę • Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania • Plan zarządzania ryzykiem

Źródło: ChPL Xtandi (aktualizacja z dnia 12.05.2021) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi>

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia, enzalutamid (produkty lecznicze Xtandi), podlegała wcześniej ocenie w Agencji:

- w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych:
 - rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C.61) w ramach V linii leczenia – BIP 132/2020,
 - rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa – BIP 117/2019,
- w ramach programu lekowego:
 - "Leczenie dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów (ICD-10: C61)" – BIP 260/2020,
 - "Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10: C61)" – BIP 116/2018,
 - „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)" – BIP 008/2017,
 - "Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C61)". Ocena zasadności proponowanych zmian w programie lekowym – BIP 083/2015,
 - "Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C61)" – BIP 222/2014.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Xtandi, kapsułki miękkie, 40 mg – [REDACTED] Xtandi, tabletki powlekane, 40 mg – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1168.0, Enzalutamid
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

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

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją enzalutamidu w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” u chorych po leczeniu octanem abirateronu (oraz docetakselem), u których nie wystąpiła odporność krzyżowa.

Wniosek o objęcie refundacją w rozszerzonym wskazaniu został złożony na wezwanie Ministra Zdrowia, w związku z pozytywnymi decyzjami o zastosowanie Xtandi w ramach procedury RDTL w danej populacji (BIP 117/2019).

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz [REDACTED].

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).

Źródło: AWA nr OT.4331.69.2019

Oporność krzyżowa

W przypadku leków tej samej klasy możliwe jest wystąpienie oporności krzyżowej na leczenie. Dostępne dane kliniczne pochodzące z badań retrospektywnych wskazują na istnienie oporności krzyżowej między lekami skierowanymi na receptor antyandrogenowy, tj. między enzalutamidem a octanem abirateronu (Shore 2017, Lombard 2018). Eksperci kliniczni, których stanowiska wykorzystano w analizie weryfikacyjnej (AWA) dot. Xtandi (OT.4351.1.2017) wskazują na niskie prawdopodobieństwo (wg jednego z ekspertów poniżej 30%) uzyskania odpowiedzi klinicznej/biochemicznej po zastosowaniu enzalutamidu po wcześniejszym użyciu abirateronu w leczeniu CRPC (AWA Xtandi OT.4351.1.2017, Odpowiedź MZ interpelacja 22665). Jednakże mimo zjawiska oporności krzyżowej niektórzy pacjenci mogą odnieść kliniczną korzyść z zastosowania drugiej terapii antyandrogenowej (Shore 2017).

Źródło: AWA nr OT.4331.42.2018, nr OT.4331.15.2018, nr OT.4351.1.2017, odpowiedź MZ interpelacja 22665, PTU 2004, Shore 2017, Lombard 2018

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.

Źródło: AWA nr OT.4331.69.2019

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.

Źródło: AWA nr OT.4331.69.2019

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

Opinia ekspertów:

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac AWA nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów.

Dane NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono dane ze sprawozdań okresowych NFZ dotyczące osób objętych leczeniem w programie lekowym B.56 w podziale na poszczególne produkty rozliczeniowe dla lat 2017 – 2020.

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Produkt rozliczeniowy	Liczba osób objętych programem			
	2017	2018	2019	2020
ABIRATERONI ACETAS - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg (kod 5.08.09.0000083)	1 351	1 494	1 423	1 170

ENZALUTAMIDUM - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg (kod 5.08.09.0000131)	40	552	1 257	2 336
RADIUM DICHLORIDUM RA223 - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 ml (kod 5.08.09.0000134)	1	129	223	238

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)
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU)
- Spanish Society of Medical Oncology (SEOM).

Wyszukiwanie przeprowadzono w 19.04.2021 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Przedstawiono tylko wytyczne dotyczą praktyki klinicznej w mCRPC.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EAU 2021 (Europa)	<p><i>mCRPC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaoferować pacjentom z mCRPC i progresją po chemioterapii docetakselem dalsze opcje leczenia przedłużające życie, w tym octan abirateronu, kabazytaksel, enzalutamid i rad-223 (silna rekomendacja). • Dalsze decyzje dotyczące leczenia mCRPC należy oprzeć na stanie sprawności przed rozpoczęcia leczenia, odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, objawach, chorobach współistniejących, nasileniu choroby i preferencjach chorego (silna rekomendacja). • Należy zaoferować abirateron albo enzalutamid pacjentom wcześniej leczonym jedną lub dwoma liniami chemoterapii • Należy zaoferować kabazytaksel pacjentom wcześniej leczonym docetakselem, u których wystąpiła progresja w ciągu 12 miesięcy leczenia octanem abirateronu lub enzalutamidem (silna rekomendacja). <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><i>mCRPC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Octan abirateronu lub enzalutamid [ESMO-MCBS v1.1 wynik 4] są rekomendowane u bezobjawowych / łagodnie objawowych mężczyzn z mCRPC niestosujących uprzednio chemioterapii [I, A]. • Docetaksel [ESMO-MCBS v1.1 wynik 4] jest rekomendowany dla mężczyzn z mCRPC [I, A] • U pacjentów z mCRPC po podaniu docetakselu, octanu abirateronu [ESMO-MCBS v1.1 wynik 4], enzalutamid [ESMO-MCBS v1.1 wynik 4] oraz kabazytaksel [punktacja ESMOMCBS v1.1: 3] są opcjami rekomendowanymi [I, A]. • U pacjentów z przerzutami do kości z powodu CRPC z ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnych SRE rekomenduje się stosowanie bisfosfonianów lub denosumabu [I, B]. • Ra [ESMO-MCBS v1.1 wynik 5] jest rekomendowany u mężczyzn z objawowym mCRPC z przewagą zajęcia kości bez przerzutów do trzewi [I, B]. • Ra nie jest rekomendowany w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem [I, E]

	<ul style="list-style-type: none"> Zastosowanie drugiego inhibitora AR (octanu abirateronu po enzalutamidzie lub odwrotnie) nie jest rekomendowane [II, D]. <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i></p> <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><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><u><i>Siła rekomendacji:</i></u></p> <p><i>A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad opcjonalne;</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane;</i></p> <p><i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane</i></p>
<p>NCCN 2021 (USA)</p>	<p><i>M1 CRPC: gruczołakorak – wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba że wskazano inaczej</i></p> <p><u><i>Po wcześniejszym leczeniu docetaksemem oraz nowoczesną terapią hormonalną*:</i></u></p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> kabazytaksel (kategoria 1) ponownie docetaksel <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> olaparyb w przypadku HRRm (kategoria 1); pembrolizumab w przypadku MSI-H lub dMMR (kategoria 2B); rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1); rucaparib w przypadku BRCAm <p>Inne zalecane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> octan abirateronu enzalutamidu inna drugorzędowa terapia hormonalna. <p>* Nowoczesne terapie hormonalne obejmują abirateron, enzalutamid, daralutamid lub apalutamid otrzymywany w leczeniu M0 CRPC a bo we wcześniejszych liniach leczenia M1 CRPC</p> <p><u><i>Siła zaleceń:</i></u></p> <p><i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p>
<p>PTU 2019 (Polska)</p>	<p><i>mCRPC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> U chorych z mCRPC będących dobrymi kandydatami do leczenia cytotoksycznego zaleca się chemioterapię - docetaksel w dawce 75 mg/m² co 3 tygodnie (SR strong). U chorych z mCRPC po terapii docetaksemem zaleca się włączenie terapii przedłużającej życie pod postacią np. abirateronu, kabazytakselu, enzalutamidu czy radu-223 (SR strong). <p>Druga linia leczenia mCRPC powinna być ustalona na podstawie stanu ogólnego chorego przed rozpoczęciem leczenia, preferencjach czy chorobach współistniejących chorego oraz zaawansowania choroby (SR strong)</p> <p><u><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></u></p>
<p>SEOM 2017 (Hiszpania)</p>	<p><i>mCRPC</i></p> <p><u><i>Pierwsza linia leczenia:</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> DOC w dawce 75 mg/m² co 21 dni oraz prednizon w dawce 5 mg bid – preferowana I linia leczenia u chorych nie stosujących uprzednio DOC. Poziom dowodów I. Siła rekomendacji A DOC w dawce 50 mg/m² co 15 dni powinien być rozważony jako potencjalnie mniej toksyczna alternatywa. Poziom dowodów II. Siła rekomendacji C Ra-223 w dawce 55 mBq/kg co 28 dni przez 6 cykli może być zaoferowany pacjentom z mCRPC niestosujących uprzednio DOC, z objawowymi przerzutami do kości i bez znanych przerzutów do narządów trzewnych, jeśli chory nie może lub nie chce otrzymać DOC. Poziom dowodów I. Siła rekomendacji A

	<ul style="list-style-type: none"> ABI lub ENZ mogą być rozważone jako alternatywna I linia leczenia w objawowym CRPC u chorych nie stosujących uprzednio DOC, jeśli chory nie może lub nie chce otrzymać DOC. Poziom dowodów V. Siła rekomendacji A <p><u>Dруга linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kabazytaksel. Poziom dowodów I. Siła rekomendacji A Octan abirateronu – u chorych niestosujących uprzednio ENZ. Poziom dowodów I. Siła rekomendacji A. U chorych stosujących uprzednio ENZ może być rozważony w wybranych przypadkach. Poziom dowodów IV. Siła rekomendacji D Enzalutamid - u chorych niestosujących uprzednio ABI. Poziom dowodów I. Siła rekomendacji A. U chorych stosujących uprzednio ABI może być rozważony w wybranych przypadkach. Poziom dowodów IV. Siła rekomendacji D
	<p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <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><i>II: Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III: Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV: Retrospektywne badania kohortowe lub badania nad kontrolą przypadków</i></p> <p><i>V: Badania bez grupy kontrolnej, sprawozdania przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad opcjonalne;</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane;</i></p> <p><i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane</i></p>

HRRm (ang. homologous recombination repair gene mutations)

MSI-H (ang. microsatellite instability-high) – wysoka niestabilność mikrosatelitarna

dMMR (ang. deficiencies in DNA mismatch repair) – zaburzenia w genach odpowiadających za naprawę DNA

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się bezpośrednio do wnioskowanej populacji

W pierwszej linii mCRPC preferowaną opcją leczenia jest docetaksel. W drugiej linii leczenie wskazywany jest kabazytaksel, octan abirateronu oraz enzalutamid. Zastosowanie drugiego inhibitora AR (octanu abirateronu po enzalutamidzie lub odwrotnie) nie jest rekomendowane według ESMO (2020). Wytyczne NCCN (2021) wskazują możliwość zastosowania kabazytakselu, docetakselu (ponownie), octanu abirateronu lub enzalutamidu w kolejnych liniach leczenia. Wytyczne te, na podstawie badania Khalaf 2019 wskazują wyższą skuteczność sekwencji ABI->ENZ nad ENZ -> ABI.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac AWA nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.04.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 32), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są (według kodu ICD-10 C61):

- w ramach refundacji aptecznej:
 - agoniści/analogi GnRH – goserelina, leuprorelina, tryptorelina;
 - antagoniści GnRH – degareliks;
 - 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:
 - bikalutamid
 - karboplatyna
 - cisplatyna
 - cyklofosfamid
 - dakarbazyna
 - docetaksel
 - doksorubicyna
 - etopozyd
 - gemcitabine
 - ifosfamid
 - winkrystyna
 - winorelbina.

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
BSC (ang. Best supportive care, najlepsze leczenie wspomagające)	<i>„W praktyce klinicznej w sytuacji progresji podczas terapii octanem abirateronu chorzy będą mogli zastosować jedną ze ścieżek terapeutycznych dostosowanych do stanu klinicznego w momencie progresji. Tym samym uzasadnia wybór zbiorczego komparatora (BSC) obrazującego ogólny efekt leczenia po niepowodzeniu terapii docetakselem i octanem abirateronu. Biorąc pod uwagę niewielką liczbę chorych leczonych w ramach ostatnich linii leczenia oraz ograniczone dowody kliniczne, rozróżnienie terapii stosowanych w ramach BSC nie pozwoliłoby na wiarygodne odniesienie wyników dla poszczególnych opcji terapeutycznych. Najbardziej uzasadniony jest zatem wybór zbiorczego komparatora (BSC) obrazującego ogólny efekt leczenia po niepowodzeniu terapii docetakselem i octanem abirateronu.”</i>	Wybór zasadny.

Komentarz Agencji:

Przyjęcie BSC jako komparatora we wnioskowanej populacji wydaje się zasadne, jednak trzeba mieć na względzie, że:

- ze względu na fakt, że nie odnaleziono badań dla BSC stosowanego w populacji uprzednio leczonej abirateronem i docetakselem (populacja docelowa) w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki PPS (różnica median OS i PFS) dla sekwencji DOC->ABI;
- skład BSC przedstawiony w badaniach włączonych do przeglądu nie jest spójny.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne 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 raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10: C61) po wcześniejszym leczeniu octanem abirateronu (oraz docetakselem), u których nie wystąpiła oporność krzyżowa.

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 po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa. Komentarz: [redacted] [redacted] [redacted]	[redacted]	-
Interwencja	Enzalutamid stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xtandi: 160 mg w jednorazowej dawce dobowej.	Inna niż wyżej wymieniona.	-
Komparatory	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) w ramach którego stosuje się zróżnicowany zakres terapii dostosowanych do stanu klinicznego chorego. Komentarz 1: Zgodnie z opisem populacji wnioskowanej dla komparatora poszukiwane będą badania odzwierciedlające następujące ścieżki leczenia: • DOC → ABI → BSC; • ABI → DOC → BSC. Komentarz 2: Wstępne przeszukanie baz oraz rejestrów badań klinicznych wykazało brak badań, w których w jednym z ramion chorzy po niepowodzeniu leczenia docetakselem i octanem abirateron stosowaliby BSC lub PLC. W związku z powyższym w sytuacji braku badań dla BSC/PLC włączane będą badania dla następujących ścieżek leczenia: • DOC → ABI; • ABI → DOC. Komentarz 3: Porównywane będą ścieżki leczenia z tą samą kolejnością leków w sekwencji tzn. wyniki dla ścieżki DOC → ABI → ENZ zostaną zestawione z wynikami dla ścieżki DOC → ABI → BSC, ze względu na mniejszą heterogeniczność danych wyjściowych.	Niezgodne z założonymi	-
		n/d	-
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: • przeżycie całkowite chorych; • czas przeżycia wolnego od progresji choroby • progresja, odpowiedź PSA;	Niezgodne z założonymi	-

	<ul style="list-style-type: none"> ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, bólu); profil bezpieczeństwa. 		
Typ badań	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe	-
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)		
Typ badań	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe	-
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)		
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie		
	Publikacje pełno tekstowe	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście	-
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	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 Ovid), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library (CENTRAL). Dodatkowo przeszukano strony internetowe: FDA, EMA, URPL, ADRReports, WHO UMC. Jako datę wyszukiwania podano 02.10.2020 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 ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca

W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy zidentyfikowane 9 badań pierwotnych, w tym:

- **de Bono 2018** – badanie eksperymentalne jednoramienne, prospektywne, otwarte fazy IV. W badaniu brali udział chorzy na mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu DOC i ABI. Badanie obejmowało 214 chorych, z których 69 było leczonych DOC->ABI->ENZ. 145 pacjentów nie otrzymywało wcześniej chemioterapii. Grupie badanej podawano ENZ 160 mg p.o. raz dziennie oraz w trakcie badania kontynuowali terapię LHRH przez cały okres trwania badania lub wykonano u nich zabieg obustronnej orchidektomii.
- **Davies 2016** – badanie obserwacyjne retrospektywne, jednoramienne. W badaniu brali udział chorzy na mCRPC leczeni sekwencyjnie DOC i ABI. Badanie obejmowało 34 chorych. W związku z brakiem informacji dotyczącej dawkowania enzalutamidu założono, że był podawany zgodnie z ChPL produktu leczniczego.
- **Badrising 2016** – badanie obserwacyjne retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe. W badaniu brali udział chorzy na mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu DOC i ABI. Badanie obejmowało 102 chorych, którzy przyjmowali ENZ w dawce 160 mg raz dziennie oraz leczenie wspomagające w postaci leczenia przeciw hormonalnego LHRH, orchidektomii.
- **Azad 2015** – badanie obserwacyjne retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe. W badaniu brali udział chorzy na mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu DOC i ABI. Badanie obejmowało 115 chorych, z których 68 było leczonych DOC->ABI->ENZ, a 47 pacjentów nie otrzymywało wcześniej chemioterapii. W związku z brakiem informacji dotyczącej dawkowania enzalutamidu założono, że był podawany zgodnie z ChPL produktu leczniczego.
- **Brasso 2015** – badanie obserwacyjne retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe. W badaniu brali udział chorzy na mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu DOC i ABI. Badanie obejmowało 137 chorych, którzy przyjmowali ENZ w dawce 160 mg raz dziennie oraz wszyscy leczeni kontynuowali terapię kastracyjną.
- **Caffo 2015** – badanie obserwacyjne retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe. Badanie obejmowało 260 chorych na mCRPC, z których 49 było leczonych w sekwencji DOC->ABI->ENZ. Pacjenci tej grupy przyjmowali ENZ w dawce 160 mg w trzeciej linii.
- **Zhang 2015** – badanie obserwacyjne retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe. Badanie obejmowało pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu ABI przed lub po docetakselu. 19 pacjentów było leczonych w sekwencji DOC->ABI->ENZ. W związku z brakiem informacji dotyczącej dawkowania enzalutamidu założono, że był podawany zgodnie z ChPL produktu leczniczego.
- **Badrising 2014** – badanie obserwacyjne retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe. W badaniu brali udział chorzy na mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu DOC i ABI. Badanie obejmowało 61 chorych, którzy przyjmowali ENZ w dawce 160 mg raz dziennie. Badani byli leczeni LHRH lub przebyli orchidektomię podczas terapii ENZ lub stosowali monoterapię DEK/PRE.
- **Thomsen 2014** – badanie obserwacyjne retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe. W badaniu brali udział chorzy na mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu DOC i ABI. Badanie obejmowało 24 chorych, którzy przyjmowali ENZ w dawce 160 mg raz dziennie.
- **Schmid 2014** – badanie obserwacyjne prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe. W badaniu brali udział chorzy na mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu DOC i ABI. Badanie obejmowało 35 chorych, którzy przyjmowali ENZ w dawce 160 mg raz dziennie.

Zidentyfikowano 9 badań pierwotnych, w tym:

- **Clarke 2018** - badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, fazy II. W badaniu brali udział chorzy na mCRPC po wcześniejszym leczeniu DOC. Głównym celem badania było porównanie skuteczności OLA+ABI z PLC+ABI. W badaniu uczestniczyło 142 pacjentów, którzy zostali podzieleni na dwie grupy w stosunku 1:1. Pacjenci otrzymywali PLC co 12 godzin + ABI w dawce 1000 mg/dzień.

- **Satoh 2014** – badanie, eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, fazy II. W badaniu brali udział chorzy na mCRPC po wcześniejszym leczeniu DOC (badanie przeprowadzono w Japonii). Badanie obejmowało 43 chorych, którym podawano ABI w dawce 1000 mg p.o. raz dziennie.
- **COU AA-301 (de Bono 2011, Fizazi 2012)** – badanie, jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe. Badanie obejmowała 1195 chorych na mCRPC, leczonych nie więcej niż 2 schematami chemioterapii, z których co najmniej jeden zawierał DOC. 797 pacjentów otrzymywało ABI+PRE, natomiast 398 PLC+PRE. Badani w grupie badanej otrzymywali ABI w dawce 1000 mg p.o. (4 tabletki po 250 mg) raz dziennie, co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku, z PRE w dawce 5 mg p.o. dwa razy dziennie. W badaniu było dozwolone leczenie wspomagające zgodnie z zaleceniami.
- **Lin 2019** – badanie jednoramienne, retrospektywne, jednoośrodkowe. Badanie obejmowało 146 chorych na mCRPC w populacji chińskiej, z czego 43 było po wcześniejszym leczeniu DOC. Badanie analizowało efektywność ABI u pacjentów przed lub po leczeniu DOC.
- **Caffo 2015a** – badanie, jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe. Badanie obejmowała 256 chorych na mCRPC, leczonych nie więcej niż 2 schematami chemioterapii, z których co najmniej jeden zawierał DOC. Pacjenci otrzymywali ABI w dawce 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) raz dziennie co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku oraz PRE w dawce 5mg dwa razy dziennie.
- **Gunduz 2015** – badanie retrospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe. Badanie obejmowało 56 chorych na mCRPC leczonych ABI po leczeniu DOC. W badaniu porównywano efektywność ABI oraz kabazytakselu po progresji po leczeniu DOC.
- **de Giorgi 2014** – badanie obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne. Badanie obejmowało 43 chorych na mCRPC po leczeniu DOC. W badaniu analizowano rolę 18F-fluorocholinowej pozytonowej tomografii emisyjnej/tomografii komputerowej (FCH-PET/CT) we wczesnej ocenie ABI i przewidywania wyników u pacjentów z odpornym na kastrację raka prostaty (CRPC).
- **Houts 2014** – badanie, retrospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe. Badanie obejmowało 284 chorych na mCRPC w stadium IV, którzy stosowali DOC w I. linii leczenia. 71 pacjentów otrzymało ABI w drugiej linii leczenia.
- **Peer 2014** – badanie, retrospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe. Badanie obejmowało 162 chorych na mCRPC po wcześniejszym DOC. Pacjenci otrzymywali ABI 1000 mg raz dziennie.

Odnaleziono 10 przeglądów systematycznych (Nunzio 2018, Summers 2017, Zhang 2017, Lebdaï 2016, Chi 2015, Maines 2015, Roviello 2015, Francini 2014, Mukherji 2014, Petrelli 2015). Wnioskodawca na podstawie AMSTAR 2 określił wszystkie przeglądy jako publikacje o bardzo niskiej jakości. Jako powód takiej oceny wskazano retrospektywny charakter przeglądów, a także zróżnicowanie pomiędzy liczbą chorych w badaniach.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skrótowo charakterystykę głównych badań analizy, na których wnioskodawca oparł założenia analizy ekonomicznej i wpływu na budżet.

Tabela 9. Charakterystyka głównych badań analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania dla interwencji (ścieżki DOC -> ABI -> ENZ)			
De Bono 2018 <u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma, Inc and Medivation, Inc./ Pfizer, Inc	Badanie eksperymentalne, jednoramienne, prospektywne, otwarte, kohortowe, wieloośrodkowe, faza IV (w analizie uwzględniono dane dla grupy stosującej DOC -> ABI -> ENZ). Hipoteza: n/d Okres obserwacji: - mediana czasu obserwacji wyniosła 14 miesięcy (data odcięcia danych: 8 maja 2016 r.). - gromadzono dane dotyczące chorych leczonych ENZ w okresie od maja 2014 r. do maja 2015 r.	Kryteria włączenia (wybrane): - chorzy z mCRPC bez cech neuroendokrynnych - możliwy DOC w wywiadzie, stosowane przed ABI - ABI w wywiadzie (leczenie ABI przez co najmniej 24 tygodnie, po którym nastąpiło zakończenie jego stosowania na 4 tygodnie przed leczeniem ENZ); - stężenie testosteronu w surowicy wynoszące $\leq 1,7$ nmol/l (lub ≤ 50 ng/dl); - postępująca choroba przerzutowa definiowana jako wzrost stężenia PSA odnotowany na podstawie co najmniej dwóch pomiarów stężenia PSA wykonanych w odstępie ≥ 1 tygodnia, z	Pierwszorzędowy: - przeżycie wolne od progresji (PFS); Drugorzędowy: - przeżycie całkowite (OS); - czas do progresji PSA; - częstość występowania progresji PSA; - odpowiedź na leczenie wg PSA; - jakość życia; profil bezpieczeństwa.

	<p>Interwencje:</p> <p>- Interwencja badana: ENZ w dawce 160 mg raz dziennie.</p> <p>Liczba pacjentów:</p> <p>214 pacjentów, z czego 69 było leczonych DOC->ABI->ENZ.</p> <p>Leczenie wspomagające:</p> <p>Wszyscy chorzy kontynuowali terapię kastracyjną (ang. castration therapy) podczas badania: chorzy kontynuowali leczenie LHRH przez cały okres trwania badania lub wykonano u nich zabieg obustronnej orchidektomii.</p>	<p>lub bez progresji radiologicznej (kości lub tkanki miękkiej);</p> <p>- wartość PSA podczas wizyty przesiewowej wynosząca ≥ 2 ng/ml;</p> <p>- stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1.</p> <p>Kryteria wykluczenia (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie ketokonazolem, kabazytakselem lub enzalutamidem; - wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe, w tym stosowanie antyandrogenów i / lub chemioterapii po dyskontynuacji leczenia ABI i przed rozpoczęciem leczenia ENZ w dniu 1. 	
<p>Azad 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>badanie nie było finansowane</p>	<p>Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe.</p> <p>(w analizie uwzględniono dane dla grupy stojącej DOC -> ABI -> ENZ).</p> <p>Hipoteza: n/d.</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>b/d – w publikacji podano jedynie informację, że, okres obserwacji był stosunkowo krótki oraz że mediana czasu trwania leczenia ENZ wynosiła 4,1 miesiąca.</p> <p>Interwencje: DOC → ABI → ENZ</p> <p>Liczba pacjentów:</p> <p>115 pacjentów, z czego 68 otrzymywało wcześniej docetaksel.</p> <p>Leczenie wspomagające:</p> <p>61% (70 z 115) pacjentów otrzymywało kortykosteroidów na początku leczenia enzalutamidem. 28% (32 z 115) pacjentów otrzymywało kortykosteroidy również po zakończeniu leczenia enzalutamidem.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy ze zdiagnozowanym opornym na kastrację rakiem prostaty z przerzutami; • terapia octanem abirateronu w wywiadzie; • terapia docetakselem lub brak chemioterapii w wywiadzie. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>b/d.</p>	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie wnioskodawcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite (OS); - odpowiedź na leczenie wg PSA.
Badania dla komparatora (ścieżki DOC -> ABI)			
<p>COU-AA-301 [de Bono 2011, Fizazi 2012]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Ortho Biotech Oncology Research and Development, grant Medical Research Council of the United Kingdom, Experimental Cancer Medical Centre, National Institute for Health Research Biomedical Research Centre, and Prostate Cancer Foundation</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wieloośrodkowe, faza III.</p> <p>(w analizie uwzględniono tylko dane dla grupy otrzymującej ABI+PRE po DOC)</p> <p>Hipoteza: superiority.</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mediana czasu obserwacji zależnie od daty odciążenia wyniosła 12,8 miesiąca (IQR 10,9; 14,4) w przypadku publikacji de Bono 2011 oraz 20,2 miesiąca (IQR 18,4; 22,1) w przypadku publikacji Fizazi 2012. - dane gromadzono od maja 2008 do lipca 2009 - mediana czasu trwania leczenia ABI wyniosła 7,4 miesiąca (zakres: 0,2; 25,6) - mediana liczby cykli wynosiła 8 (zakres: 1; 28). <p>Interwencja badana: ABI w dawce 1000 mg p.o. (4 tabletki po 250 mg) raz dziennie z PRE w dawce 5 mg p.o. dwa razy dziennie .</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC 4 tabletki p.o. z PRE w dawce 5 mg p.o. dwa razy. Leczenie można było kontynuować do czasu udokumentowania progresji choroby na podstawie stężenia PSA, obrazowania radiograficznego i wyników klinicznych.</p> <p>Liczba pacjentów:</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 r.ż.; - potwierdzony histologicznie lub cytologicznie gruczolakorak prostaty bez różnicowania neuroendokrynnego lub histologii drobnokomórkowej; - co najmniej 1, ale nie więcej niż 2, schemat chemioterapii cytotoksycznej (dla której wskazaniem był oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami). Co najmniej jeden schemat musiał zawierać DOC. Jeśli chemioterapię zawierającą DOC stosowano więcej niż jeden raz, traktowano to jako jeden schemat; - progresja raka prostaty, stwierdzona przez badacza na podstawie spełnienia jednego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> o progresja PSA stwierdzona zgodnie z kryteriami PSAWG; o progresja radiologiczna w tkankach miękkich lub kości z progresją PSA lub bez; - stosowanie deprywacji androgenów, przy stężeniu testosteronu w surowicy wynoszącym < 50 ng/dl ($< 2,0$ nM); - stan sprawności wg ECOG wynoszący ≤ 2. <p>Kryteria wykluczenia (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> - współistniejąca choroba niezłośliwa; 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite (OS). <p>Drugorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie wg PSA; - czas do progresji PSA; - przeżycie wolne od progresji (PFS).

	<p>1195 chorych na mCRPC, leczonych nie więcej niż 2 schematami chemioterapii, z których co najmniej jeden zawierał DOC. 797 pacjentów otrzymywało ABI +PRE, natomiast 398 PLC+PRE.</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u></p> <p>Leczenie wspomagające było dozwolone jeśli było stosowane zgodnie z zaleceniami. W przypadku chorych, którzy nie zostali poddani orchidektomii, jednoczesne leczenie analogiem LHRH było obowiązkowe i musiało zostać odnotowane.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowa czynność wątroby: <ul style="list-style-type: none"> - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, przy czym chorzy z kontrolowanym nadciśnieniem stosujący odpowiednią terapię przeciwnadciśnieniową zostali dopuszczeni do badania; - aktywne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby; - dysfunkcja przysadki lub nadnerczy w wywiadzie; - istotna klinicznie choroba serca; - inne nowotwory złośliwe; - obecność przerzutów do mózgu; - obecność zaburzeń żołądkowo-jelitowych, które mogą wpływać na wchłanianie badanego leku; - terapia ABI lub innym inhibitorem CYP17 lub innym środkiem nakierowanym na receptor androgenowy w wywiadzie, w przypadkach, w których wskazaniem do leczenia było CRPC; - zabieg chirurgiczny lub inna interwencja w obrębie prostaty, przebyta w czasie 30 dni od podania pierwszej dawki badanego leku; wszelkie klinicznie istotne następstwa zabiegu chirurgicznego muszą ustąpić przed 1. dniem 1. cyklu leczenia; - radioterapia, chemioterapia lub immunoterapia przebyta w czasie 30 dni lub zastosowanie pojedynczej frakcji radioterapii paliatywnej w czasie 14 dni przed 1. dniem 1. cyklu leczenia. 	
<p>Clarke 2018 / NCT01972217 <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca</p>	<p>Badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wielośrodkowe, faza II. Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni DOC.</p> <p>(w analizie uwzględniono tylko dane dla grupy stosującej PLC + ABI)</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>142 pacjentów, z czego 71 pacjentów przyjmowało ABI+PLC.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - mediana czasu obserwacji wyniosła 24,5 miesiąca (IQR: 8,1; 27,6) w grupie PLC + ABI - data odcięcia danych: 22 września 2017 r. <p><u>Interwencje:</u></p> <p>Interwencja badana: PLC co 12 godzin + ABI w dawce 1000 mg/dzień.</p> <p>Interwencja kontrolna: OLA 200 mg dwa razy na dobę co 12 godzin + ABI 1000 mg/dzień.</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u></p> <p>prednizon lub prednizolon w dawce 5 mg dwa razy dziennie co 12 godzin.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 r.ż.; - potwierdzony histologicznie lub cytologicznie przerzutowy rak prostaty oporny na kastrację; - mCRPC - kwalifikacja do leczenia ABI; - stan sprawności wg ECOG wynoszący 0-2, bez pogorszenia obserwowanego w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania; - oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - udział w poprzedniej części badania; - wcześniejsze leczenie, którymkolwiek z poniżej wymienionych (m.in.): <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwhormonalne drugiej generacji, w tym ABI i ENZ; • >2 schematy chemioterapii w leczeniu mCRPC; • immunoterapia lub leczenie radem-223 (do których wskazaniem był mCRPC); • interwencje badane w poprzednim badaniu klinicznym przyjmowane w ciągu 30 dni od podania pierwszej dawki badanego leku. - obecność jakichkolwiek objawów toksyczności wynikających z wcześniejszej terapii o stopniu większym niż 2 wg (zgodnie z klasyfikacją CTCAE) w momencie 	<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie wnioskodawcy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite (OS); - przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS).

		rozpoczęcia leczenia, z wyjątkiem łysienia lub toksyczności związanych ze stosowaniem agonistów hormonu uwalniającego gonadotropiny; - wszelkie oznaki ciężkich lub niekontrolowanych chorób ogólnoustrojowych; - zespół mielodysplastyczny / ostra białaczka szpikowa w wywiadzie; - poważna operacja przeżyta w czasie 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia.	
--	--	--	--

mCRPC – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami, **PRE** – prednizon, **OLA** – olaparyb

W tabeli poniżej przedstawiono dane demograficzne populacji pacjentów włączonych do głównych badań analizy (na wynikach których wnioskodawca oparł założenia analizy ekonomicznej).

Tabela 10. Dane demograficzne pacjentów włączonych do wybranych badań

Parametr	Badania dla ENZ		Badania dla BSC		
	de Bono 2018	Azad 2015	COU-AA-301	Clarke 2018	
	DOC → ABI → ENZ	DOC → ABI → ENZ	DOC-> ABI + PRE	DOC-> ABI + PLC (+ PRE)	
Dane demograficzne					
Liczba chorych	69	68	797	71	
Wiek, mediana (kwartyle) [lata]	72 (67; 77)	70 (64; 74)	69 (42; 95)	67 (62; 74)	
Wiek, n (%) [lata]	<65	9 (13,0)	-	-	
	65-74	33 (47,8)	-	-	
	≥75	27 (39,1)	-	220 (27,6)	
Rasa, n (%)	Biała	57 (82,6)	-	67 (94,4)	
	Czarna	0 (0,0)	-	1 (1,4)	
	Inna	12 (17,4)	-	3 (4,2)	
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	28 (40,6)	-	38 (53,5)	
	1	41 (59,4)	-	30 (42,3)	
	2	0 (0,0)	-	1 (1,4)	
	Nieznany	-	-	2 (2,8)	
Wynik w skali Gleasona, n (%)	2-4	1 (1,4)	-	-	
	5-7	30 (43,5)	21 (30,9)	-	
	8-10	32 (46,4)	39 (57,4)	341 (48,9) /N=697	-
	Brak danych	6 (8,7)	8 (11,8)	356 (51,1)/N=697	-
Stężenie PSA, mediana [µg/l]	71 (28; 192) [µg/l] (IQR)	-	128,8 (0,4; 9253,0) /N=788 (zakres)	47 (21; 199) [µg/L] (IQR)	
Przerzuty do kości, n (%)	38 (55)	64 (94)	709 (89)	33 (46)	
Odzwierciedlenie głównych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego we wyłączonych badaniach					
Czas trwania leczenia ABI, mediana [miesiące]*	14,0 (8,8; 19,5)	7,36 (6,00; 8,72)	7,4 (0,2; 25,6)	8,4 (4,3; 14,3)	
Progresja choroby po docetakselu	TAK	TAK	TAK**	TAK	

* zgodnie z zapisami programu lekowego „czas trwania leczenia octanem abirateronu musi wynosić ≥ 12 tygodni”

** 30% pacjentów w grupie otrzymującej abirateron (239 z 797 pacjentów) otrzymało wcześniej dwie linii chemioterapii. Leczenie docetakselem, po którym nastąpiła przerwa w leczeniu oraz dodatkowe leczenie docetakselem w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami, było liczone jako pojedynczy schemat leczenia. Natomiast we wnioskowanym programie lekowym dopuszczalna jest maksymalnie jedna linia leczenia docetakselem.

Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7.7 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca ocenił jakość badania de Bono 2018 na 7/8 w skali NICE, natomiast badanie Azad 2015 na 6/8 w skali NICE. Oba badania były badaniami jednoramiennymi. Badania dla komparatora Clarke 2018 i COU-AA-301 zostały ocenione na 5/5 w skali Jadad. Oba badania były badaniami randomizowane, jednak w analizie wykorzystywane jest tylko jedno ramię.

Tabela 11. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie	Ocena jakości badania
de Bono 2018	Skala NICE: 7/8
Azad 2015	Skala NICE: 6/8
Clarke 2018	Skala Jadad: 5/5
COU-AA-301	Skala Jadad: 5/5

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- [REDACTED]
- „W ramach przeglądu systematycznego dla enzalutamidu odnaleziono badania odpowiadające następującej ścieżce leczenia: DOC → ABI → ENZ. Docetaksel i octan abirateronu mogą być również stosowane w odwrotnej sekwencji, tj. ABI → DOC, przy czym nie zidentyfikowano badań dla ścieżki leczenia ABI → DOC → ENZ. Należy jednak zauważyć, że w praktyce klinicznej, głównie stosowana jest sekwencja DOC → ABI [OP AOTMiT 2019].”
- „Podczas interpretacji wyników należy pamiętać o zróżnicowaniu badań pod względem wyjściowej charakterystyki populacji. Czynniki takie jak stan sprawności, rodzaj przerzutów, stopień złośliwości nowotworu czy chociażby czas trwania leczenia mogą różnić się między badaniami, co może mieć wpływ na m.in. przeżycie chorych.”
- „Badania włączone dla interwencji badanej i kontrolnej różniły się w zakresie danych demograficznych, liczebności populacji, okresów obserwacji.”
- „Dla części badań nie przedstawiono danych na temat okresu obserwacji czy czasu leczenia.”
- „W ramach analizy obliczono parametr PPS (ang. post-progression survival – przeżycie po progresji), czyli różnicę median OS i PFS odnotowanych dla ścieżki DOC → ABI. Różnica ta stanowi średnią oczekiwaną długość życia chorych, którzy doświadczą progresji choroby po octanie abirateronu i będą mogli otrzymywać różnicowany zakres terapii. Ze względu na specyfikę tego przybliżenia wyniki należy interpretować z ostrożnością, przy czym główny wyznacznik efektu komparatora stanowią estymowane mediany OS.”
- „W celu oszacowania wyników dla sekwencji DOC → ABI → BSC wykorzystano badania dla ścieżki DOC → ABI. W przypadku ścieżki DOC → ABI po progresji choroby na ABI chorzy mogli otrzymywać różnicowany zakres terapii, dostosowanych do ich stanu klinicznego i byli w dalszym ciągu obserwowani w celu oceny przeżycia. Tym samym odzwierciedla to sytuację, jaka będzie miała miejsce w praktyce klinicznej i uzasadnia wybór zbiorczego komparatora (BSC) obrazującego ogólny efekt leczenia po niepowodzeniu terapii docetakselem i octanem abirateronu. Medianę OS dla ścieżki komparatora wyznaczoną w oparciu o estymowaną krzywą przeżycia chorych. Krzywą oszacowano na podstawie różnicy krzywych PFS i OS dla sekwencji DOC → ABI. Szczegółowy opis procedury estymacji krzywej przedstawiono w Analizie Ekonomicznej. Tak oszacowaną medianę OS należy traktować jako główne źródło danych dla wnioskowania o skuteczności badanej interwencji względem komparatora.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Mediana czasu trwania leczenia ABI jest różna pomiędzy badaniami: de Bono 2018 – 60 tygodni, Azad 2015, Clarke 2018 i COU-AA-301 – ok 32-36 tygodni.
- W badaniu COU-AA-301 30% pacjentów w grupie otrzymującej abirateron (239 z 797 pacjentów) otrzymało wcześniej dwie linie chemioterapii. Leczenie docetakselem, po którym nastąpiła przerwa w leczeniu oraz dodatkowe leczenie docetakselem w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami, było liczone jako pojedynczy schemat leczenia. Natomiast we wnioskowanym programie lekowym dopuszczalna jest maksymalnie jedna linia leczenia docetakselem.

- W ramach Analizy klinicznej przedstawiono zestawienie wyników z poszczególnych badań. W ramieniu ENZ przedstawiono mediany OS, natomiast w ramieniu BSC ze względu na fakt, że nie odnaleziono badań dla BSC stosowanego w populacji uprzednio leczonej abirateronem i docetakselem (w dowolnej kolejności) przedstawiono wynik PPS (jako różnica median OS i PFS dla sekwencji DOC->ABI).
- Nie wszyscy pacjenci uczestniczący w głównych badaniach analizy (tj. badaniach na wynikach, których wnioskodawca opiera założenia analizy ekonomicznej i wpływu na budżet) spełniają jedno z kryteriów włącznie do wnioskowanego programu lekowego: „czas trwania leczenia octanem abirateronu musi wynosić ≥ 12 tygodni”.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *„Ze względu na fakt, że opisowo porównywano między sobą pojedyncze ramiona z badań nie dokonywano obliczeń parametrów względnych i bezwzględnych dla ENZ względem wyników dla komparatora.”*
- *„W przypadku oceny bezpieczeństwa zaprezentowano wyniki wyłącznie dla enzalutamidu. Z powodu braku dostępności badań dla terapii BSC (stosowanej po DOC i ABI) nie jest możliwe przedstawienie wyników bezpieczeństwa dla komparatora. Należy jednak zauważyć, że w przypadku chorych, dla których mediana przeżycia wynosi kilka miesięcy, najważniejszym jest wydłużenie życia chorych i ocena skuteczności terapii.”*

Komentarz analityków:

Synteza ilościowa wyników nie była możliwa do przeprowadzenia.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wnioskodawca nie przedstawił porównania wyników w analizie skuteczności (ze względu na heterogeniczność badań), a jedynie zestawienie wyników.

W poniższym rozdziale opisywano wyniki badań, które są wykorzystywane w ramach analiz ekonomicznej i wpływu na budżet. Wyniki pozostałych badań zostały przedstawiono wyłącznie w formie tabelarycznej.

a) Zestawienie wyników skuteczności dla interwencji (ścieżki leczenia DOC -> ABI -> ENZ)

Czas przeżycia całkowitego (OS)

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła od 4,8 do 18 miesięcy. Najdłuższą medianę przeżycia odnotowano w badaniu de Bono 2018, natomiast najkrótszą w Thomsen 2014.

Czas przeżycia całkowitego w badaniu de Bono 2018 wyniósł 18 miesięcy (95% CI: 13; n/o), natomiast w badaniu Azad 2015 10,6 miesiąca (5% CI: b/d; b/d). Mediana czasu terapii enzalutamidem wyniosła odpowiednio 5,5 miesiąca oraz 4,1 miesiąca.

Tabela 12. Czas przeżycia całkowitego (OS)

Badanie	Czas terapii, mediana	N	OS (95% CI) [mies.]
de Bono 2018	DOC: b/d ABI: 14,0 (8,8; 19,5) mies. ENZ: 5,5 (2,8; 8,2) mies.	69	18 (13; n/o)
Azad 2015	DOC: 8 (1; 12) cykli ABI: 7,36 (6,00; 8,72) mies.*** ENZ: 4,1 mies.	68	10,6 (b/d; b/d)

Pozostałe badania przedstawione w analizie wnioskodawcy			
Davies 2016	DOC: 6 (1; 12) cykli ABI: 5,9 (1,0; 18,4) mies. ENZ: b/d	34	10,4 (9,0; 11,7)
Badrising 2016a	DOC: 6 (4; 8) cykli ABI: 6,0 (3,3; 8,9) mies. ENZ: 3,3 (2,3; 4,8) mies.	102	10,1 (8,7; 14,2)**
Brasso 2015	DOC: 8 (6; 10) cykli ABI: 7 (4; 10,8) mies. ENZ: 3,2 (0,03; 21,9) mies.	137	8,3 (6,8; 9,8)
Caffo 2015	DOC: 1 (1;1) cykli ABI: b/d ENZ: b/d	49	8 (5; 11)
Zhang 2015	DOC: b/d ABI: 7,5 (1,8; 19) mies. ENZ: 3 (1,1; 9,5) mies.	19	9,6 (5,4; n/o)
Schmid 2014	DOC: 8,5 (b/d) cykli ABI: 6 (2; 20) mies. ENZ: 2,8 (0,1; 9,5) mies.	35	7,5 (4,7; 10,3)
Thomsen 2014	DOC: 8 (7;9) cykli ABI: 6 (2; 14) mies.* ENZ: 4 (1; 8,5) mies.*	24	4,8 (3,0; 8,4)

*autorzy publikacji operują różnymi zakresami mediany tj. IQR oraz min i max. Nie określono jaki zakres wskazano w przypadku czasu leczenia octanem abirateronu i enzalutamidem

**2 (2,0%) chorych wykluczono z analizy OS

***mediana czasu leczenia do progresji choroby

Częstość występowania zgonów

W badaniu de Bono 2018 dla mediany ekspozycji na ENZ wynoszącej 5,5 miesiąca, częstość występowania zgonów wyniosła 44,9%.

Tabela 13. Częstość występowania zgonów

Badanie	Czas terapii, mediana (zakres IQR)	Punkt końcowy	N=69, n (%)
de Bono 2018	DOC: b/d ABI: 14,0 (8,8; 19,5) mies. ENZ: 5,5 (2,8; 8,2) mies.	OS	31 (44,9)

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła od 2,7 do 7,9 miesiąca.

W badaniu de Bono 2018 mediana przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby wyniosła 7,9 miesiąca.

Tabela 14. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)

Badanie	Czas terapii, mediana	N	Punkt końcowy	Mediana [mies.]
de Bono 2018	DOC: b/d ABI: 14,0 (8,8; 19,5) mies. ENZ: 5,5 (2,8; 8,2) mies.	69	rPFS	7,9 (5,5; 11)
Pozostałe badania przedstawione w analizie wnioskodawcy				
Davies 2016	DOC: 6 (1; 12) cykli ABI: 5,9 (1,0; 18,4) mies. ENZ: b/d	34	PFS-PSA	2,7 (1,4; 4,0)

Badrising 2016a	DOC: 6 (4; 8) cykli ABI: 6,0 (3,3; 8,9) mies. ENZ: 3,3 (2,3; 4,8) mies.	102	PFS wg PCWG2**	2,8 (2,7; 3,3)*
Caffo 2015	DOC: 1 (1;1) cykli ABI: b/d ENZ: b/d	49	PFS wg PCWG2**	4 (3; 5)
Zhang 2015	DOC: b/d ABI: 7,5 (1,8; 19) mies. ENZ: 3 (1,1; 9,5) mies.	19	złożony PFS (rPFS i cPFS)	2,8 (2,3; 3,7)
Schmid 2014	DOC: 8,5 (b/d) cykli ABI: 6 (2; 20) mies. ENZ: 2,8 (0,1; 9,5) mies.	35	rPFS	3,1 (1,4; 4,8)

*2 (2,0%) chorych wykluczono z analizy PFS

**W treści publikacji *Badrising 2016a* przedstawiono informację, że decyzję o wykonaniu badania radiologicznego podejmował lekarz.

rPFS – przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby

cPFS – przeżycie wolne od klinicznych cech progresji choroby

PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2) – Grupa robocza ds. badań klinicznych raka Prostaty, kryteria oceny

Częstość występowania progresji choroby lub zgonu

W badaniu de Bono 2018 przedstawiono analizę częstości występowania progresji choroby lub zgonu, która wyniosła 72,5%.

Tabela 15. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu w badaniu de Bono 2018 (N=69)

Punkt końcowy	Czas terapii, mediana (zakres IQR)	DOC → ABI → ENZ
		n (%)
rPFS lub zgon	DOC: b/d ABI: 14,0 (8,8; 19,5) mies. ENZ: 5,5 (2,8; 8,2) mies.	50 (72,5)

rPFS – przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby

Czas do PSA

W badaniu de Bono 2018 mediana czasu do wystąpienia progresji PSA wyniosła 5,6 miesiąca (95% CI: 5,5; 8,3).

Tabela 16. Czas do progresji PSA

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Czas terapii, mediana (zakres IQR)	DOC → ABI → ENZ	N
			n (%)	
de Bono 2018	Czas do progresji PSA	DOC: b/d ABI: 14,0 (8,8; 19,5) mies. ENZ: 5,5 (2,8; 8,2) mies.	5,6 (5,5; 8,3)	69
Zhang 2015			3,0 (2,4; 3,7)	19
Badrising 2014			4,0 (>3,7)	61

Jakość życia

W badaniu de Bono 2018 przedstawiono wyniki odnośnie jakości życia według kwestionariusz EQ-5D. Na początku pomiaru mediana wyniku wyniosła 75 pkt. W 37 tyg. mediana wyniku nie uległa dużej zmianie i wyniosła 78. W dalszej części badania pozostała mała liczba chorych, co utrudnia porównanie wyników z wcześniejszymi okresami.

Tabela 17. Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D w badaniu de Bono 2018

Czas terapii, mediana (zakres IQR)	DOC → ABI → ENZ	Punkt pomiaru [tyg.]	Wynik wg kwestionariusza EQ-5D, mediana (zakres)
	N		
ENZ: 5,5 (2,8; 8,2) mies. ABI: 14,0 (8,8; 19,5) mies. DOC: b/d	69	0	75 (60; 84)
	49	13	80 (60; 85)
	29	25	70 (60; 80)
	17	37	78 (60; 85)

	8	49	55 (48, 75)
	6	61	70 (60, 90)
	1	73	100 (100, 100)

b) Zestawienie wyników skuteczności dla ścieżki leczenia DOC ->ABI (-> BSC)

Czas przeżycia całkowitego (OS)

Mediana czasu przeżycia całkowitego w badaniu Clark 2018 wyniosła 8 miesięcy, natomiast w badaniu COU-AA-301 7 miesięcy. Mediana czasu terapii enzalutamidem wynosiła odpowiednio 8,4 miesiąca oraz 7,4 miesiąca.

Tabela 18. Czas przeżycia całkowitego (OS)

Badanie	Czas terapii, mediana	N	Mediana OS [mies.]
<i>Clarke 2018</i>	DOC: b/d ABI: 8,4 (4,3; 14,3)	71	8
<i>COU-AA-301</i>	DOC: b/d ABI: 7,4 (0,2; 25,6)	797	7

Przeżycie po progresji (PPS)

Przeżycie wolne po progresji zostało obliczone przez wnioskodawcę na podstawie OS i PFS.

Wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Mediana przeżycia po progresji w badaniu Clark 2018 wyniosła 12,7 miesiąca, natomiast w badaniu COU-AA-301 (Fizazi 2012) 10,2 miesiąca. Różnica median PPS w badaniach dla BSC wynosiła od 4,5 do 12,7 miesiąca.

Tabela 19. Przeżycie po progresji (PPS)

Badanie	Czas terapii, mediana	Mediana PPS [mies.]
<i>COU-AA-301</i>	DOC: b/d ABI: 7,4 (0,2; 25,6)	10,2
<i>Clarke 2018</i>	DOC: b/d ABI: 8,4 (4,3; 14,3)	12,7
Pozostałe badania przedstawione w analizie wnioskodawcy		
<i>De Giorgi 2014</i>	DOC: b/d ABI: b/d	11,7
<i>Peer 2014</i>	DOC: b/d ABI: b/d	11
<i>Lin 2019</i>	DOC: b/d ABI: b/d	10,3
<i>Caffo 2015a</i>	DOC: b/d ABI: 7 (1; 33) mies.	8,9
<i>Gunduz 2015</i>	DOC: b/d ABI: b/d	7,5
<i>Houts 2014</i>	DOC: b/d ABI: b/d	4,51

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki badań dotyczące bezpieczeństwa leczenia enzalutamidem. Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono dla dwóch badań - de Bono 2018 oraz Schmid 2014.

a. Zestawienie wyników bezpieczeństwa w badaniu Schmid 2014

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była niedokrwistość (stopnia 1-4), którą zaobserwowano u 91,4%. Redukcję masy ciała (stopnia 1-4) odnotowano u 45,7% chorych. Innymi odnotowanymi zdarzeniami niepożądanymi (jakiegokolwiek stopnia) były: ból (28,6%), nudności (25,8%), zmęczenie (22,9%), astenia (20%), bezsenność (14,3%).

Tabela 20. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu Schmid 2014 (N=35)

Czas terapii, mediana (zakres)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → ABI → ENZ
			n (%)
ENZ: 2,8 (0,1; 9,5) mies. ABI: 6 (2; 20) mies. DOC: 8,5 (b/d) cykli	Niedokrwistość	1 – 4	32 (91,4)
		≤2	28 (80,0)
		≥3	4 (11,4)
	Bezsenność	≤2	4 (11,4)
		≥3	1 (2,9)
	Nudności	≤2	8 (22,9)
		≥3	1 (2,9)
	Zmęczenie	≤2	8 (22,9)
		≥3	0 (0,0)
	Ból	≤2	10 (28,6)
		≥3	0 (0,0)
	Astenia	≤2	4 (11,4)
		≥3	3 (8,6)
	Redukcja masy ciała	1 – 4	16 (45,7)
		≤2	10 (28,6)
≥3		6 (17,1)	

b. Zestawienie wyników bezpieczeństwa w badaniu de Bono 2018

Wyniki bezpieczeństwa w badaniu de Bono 2018 zostały przedstawione dla całej populacji badanych, w tym osoby nie stosujące wcześniej docetakselu (67,8%).

Ciężkie działania niepożądane (ang. drug related serious adverse events) wystąpiły u 3,7% chorych. Działania niepożądane ogółem (ang. drug-related adverse events) wystąpiły u 59,3% chorych, natomiast działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia u 10,3% chorych. Inne zaobserwowane działania niepożądane (ang. drug-related TEAEs) to zmniejszenie apetytu (12,6%), nudności (7,9%), zaparcia (5,6%), zmęczenie (26,6%), astenia (8,9%). Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) ogółem zaobserwowano u 93% chorych, natomiast zdarzenia prowadzące do zgonu u 8,9% chorych.

Tabela 21. Wyniki bezpieczeństwa w badaniu de Bono 2018 (N=214)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → ABI → ENZ lub ABI → ENZ
		n (%)
Ciężkie działania niepożądane** (ang. Drug related serious adverse event)		
Ciężkie działania niepożądane ogółem	Dowolny	8 (3,7)

Działania niepożądane** (ang. Drug-related adverse event)		
Działania niepożądane ogółem	Dowolny	127 (59,3)
	≥3	18 (8,4)
Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Dowolny	22 (10,3)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Zmniejszenie apetytu	Dowolny	27 (12,6)
Zaburzenia żołądka i jelit		
Nudności	Dowolny	17 (7,9)
Zaparcia		12 (5,6)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Zmęczenie	Dowolny	57 (26,6)
Astenia		19 (8,9)
Ciężkie zdarzenia niepożądane		
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Dowolny	81 (37,9)
Zdarzenia niepożądane***		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem*	Dowolny	17 (7,9)
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. TEAE, Treatment-emergent adverse events)		
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do zgonu ogółem	Dowolny	19 (8,9)
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) ogółem	Dowolny	199 (93,0)
	≥3	93 (43,5)

*przerwanie leczenia badanym lekiem było głównie wywołane zdarzeniem niepożądanym

**zdarzenia możliwe lub prawdopodobnie związane z badanym lekiem

***w publikacji przedstawiono również informację, że nie odnotowano żadnego przypadku napadu padaczkowego oraz 9 (4,2%) chorych doświadczyło upadku. Nie określono szczegółowo do jakiej kategorii należały wymienione zdarzenia.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca nie zidentyfikował publikacji dotyczących efektywności praktycznej spełniających założone kryteria włączenia.

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

Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są astenia/zmęczenie, uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze, złamania i przewracanie się. Inne ważne działania niepożądane obejmują zaburzenia funkcji poznawczych i neutropenię.

Napad drgawkowy wystąpił u 0,5% pacjentów leczonych enzalutamidem, u 0,1% pacjentów otrzymujących placebo i u 0,3% pacjentów leczonych bikalutamidem. U pacjentów leczonych enzalutamidem rzadko obserwowano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii.

Poniżej zamieszczono działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wg. częstości występowania. Częstość określono w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 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 22. 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 niedokrwienności serca
	Częstość nieznana*: wydłużenie odstępu QT
Zaburzenia naczyniowe	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: ginekoma
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często: astenia, zmęczenie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Bardzo 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 nieznannej 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 nieznannej 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-miesięcy 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.

Źródło: PRAC 2014, PRAC 2014a, PRAC 2014b, PRAC 2015, PRAC 2015a, PRAC 2016, PRAC 2017, PRAC 2017a, PRAC 2018, PRAC 2018a, PRAC 2018b

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 niedokrwienności 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.

Źródła: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/203415s015lbl.pdf, <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>

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Xtandi (ENZ, enzalutamid) w leczeniu dorosłych pacjentów raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10: C61) po wcześniejszym leczeniu octanem abirateronu (oraz docetakselem), u których nie wystąpiła oporność krzyżowa.

W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa nie przeprowadzono porównania pośredniego, a jedynie zestawienie wyników, ze względu na różnice w populacjach i metodologii włączonych badań.

Nie odnaleziono badań porównujących skuteczność enzalutamidu z BSC, po wcześniejszym stosowaniu DOC i ABI dlatego zdecydowano się na włączenie badań o dwóch schematach leczenia: DOC->ABI->ENZ oraz DOC->ABI.

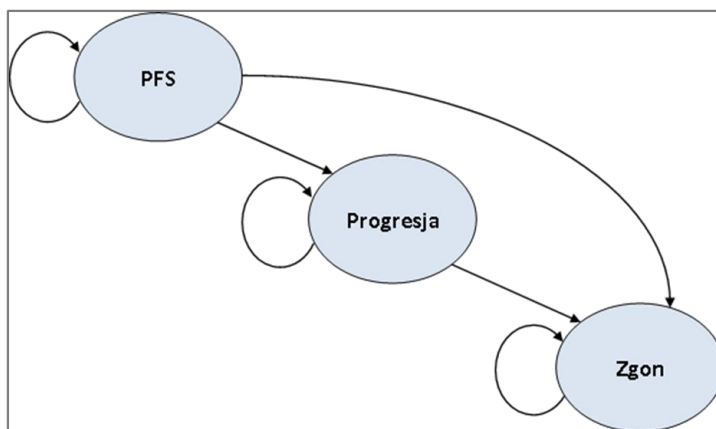
5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Struktura modelu

Wnioskodawca wykorzystał wykonany de novo niejednorodny model podzielonego przeżycia. W modelu uwzględniono trzy stany:

1. brak progresji choroby (PFS),
2. progresja choroby (PD),
3. zgon.

Przejścia między stanami odbywały się w cyklach miesięcznych. Progresja lub zgon mogły nastąpić w dowolnym momencie wyłączając koniec cyklu (w modelu zastosowano korektę połowy cyklu).



Rysunek 1. Struktura modelu wykorzystanego w Analizie Ekonomicznej wnioskodawcy

W ramieniu enzalutamidu stanem początkowym w modelu jest PFS. W stanie PFS chory może pozostać do momentu wystąpienia progresji choroby lub do śmierci. Chorzy w stanie PFS leczeni są za pomocą enzalutamidu.

W ramieniu BSC stanem początkowym jest stan progresji (ponieważ chorzy wyczerpali dostępne ścieżki aktywnego leczenia oraz nastąpiła u nich progresja w trakcie terapii abirateronem).

Do stanu PD mogą trafić chorzy ze stanu PFS. Chorzy ze stanu PD nie mogą powrócić do stanu PFS. Stanem końcowym modelu jest zgon.

Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu dla ramienia enzalutamidu bazują na danych PFS, OS oraz średniej długości leczenia. Założono różne prawdopodobieństwa zgonu dla stanów PFS oraz PD. Prawdopodobieństwo pozostania chorego w stanie PFS bazuje na wynikach badania de Bono 2018. Prawdopodobieństwo przejścia chorego ze stanu PFS do stanu zgon równe jest jedności pomniejszonej o prawdopodobieństwo pozostania chorego w tym stanie oraz przejścia chorego ze stanu PFS do stanu PD. Prawdopodobieństwo przejścia chorego ze stanu PD do stanu zgon jest równe jedności pomniejszonej o prawdopodobieństwo pozostania chorego w tym stanie.

W ramieniu BSC, prawdopodobieństwo pozostania chorego w stanie PD bazuje na wynikach badania COU-AA-301. Prawdopodobieństwo przejścia chorego ze stanu PD do stanu ZGON równe jest jedności pomniejszonej o prawdopodobieństwo pozostania chorego w tym stanie. Sposób wyboru i oszacowania krzywej opisano w rozdziale 5.1. Analizy Ekonomicznej Wnioskodawcy.

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny w celu zidentyfikowania badań do oceny jakości życia. W analizie podstawowej użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie badania Torvinen 2013. W analizie wrażliwości testowano wartości użyteczności z badań Lloyd 2016 oraz Sandblom 2004

Koszty

W analizie uwzględniono:

- Koszty leków;
- Koszty podania leków;
- Koszty leczenia wspomagającego;
- Koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie.

Koszty lekówEnzalutamid

Dawkowanie enzalutamidu określono na podstawie Charakterystyki Produktu leczniczego i wnioskowanego programu lekowego. Dawka dobową leku wynosi 160 mg. Dawka na cykl wynosi 4 869,90 mg.

Tabela 23. Koszt enzalutamidu (w PLN)

Deprywacja androgenowa (ADT)

Produkty zawierające: goserelinę, leuprorelinę, tryptorelinę lub degareliks finansowane są w aptece na receptę i wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Udziały rynkowe poszczególnych substancji określono na podstawie Sprawozdania NFZ (Sprawozdanie NFZ 2020).

Zgodnie z zapisami obowiązującego PL B.56, uwzględniono stosowanie analogów lub antagonistów LHRH. Na podstawie danych z badania de Bono 2018 założono że 56,6% chorych w obu ramionach kontynuowało leczenie jedną z ww. substancji (odsetek chorych stosujących ADT przed rozpoczęciem badania). W analizie wrażliwości testowano wartość 43,5% (odsetek chorych przyjmujących ADT po badaniu).

Dawkowanie leuproreliny, gosereliny oraz tryptoreliny ustalono na podstawie informacji zawartych w Charakterystykach Produktów Leczniczych. Dawkowanie degareliksu określono na podstawie danych WHO (WHO ATC/DDD).

Tabela 24. Udziały rynkowe substancji składających się na terapię ADT

Substancja aktywna	Suma zrefundowanego DDD po substancji	Udziały w analizie podstawowej
Leuprorelina	3 229 230,00	34,60%
Goserelina	2 975 224,00	31,88%
Tryptorelina	2 919 298,00	31,28%
Degarel ks	210 133,33	2,25%

W analizie wykorzystano średnie ważone ceny za DDD substancji wykorzystywanych w ramach ADT obliczonych na podstawie: sprawozdania NFZ (Sprawozdanie NFZ 2020), Obwieszczenia MZ (Wykaz leków refundowanych).

Tabela 25. Średnie ważone cen (w PLN) substancji wykorzystywanych w ADT wg. perspektywy analizy

Substancja	Średnia ważona cena za DDD	
	Obwieszczenie MZ; perspektywa wspólna	Obwieszczenie MZ; perspektywa płatnika publicznego
Leuprorelina	6,91	6,16
Goserelina	6,49	6,13
Tryptorelina	6,82	6,16

Degareliks	18,46	18,35
Koszt 1 dnia terapii ADT	7,01	6,42

Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)

Przyjęto że w ramach BSC dostępne są:

- Radioterapia;
- Terapia radioizotopami (stront, samaru);
- Leczenie przeciwbólowe;
- Steroidy (deksametazon);
- Bifosforany (kwas zoledronowy);
- Obserwacja.

Szczegółowe założenia w rozdziale 8.2.2. Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 26. Podsumowanie kosztów technologii stosowanych w ramach BSC (PLN)

Technologia medyczna		Koszt w perspektywie NFZ	Koszt w perspektywie wspólnej
Terapia izotopowa	Jednorazowo	4557,24	4557,24
Deksametazon	Miesięcznie	158,01	201,45
	Rocznie	1896,12	2417,43
Kwas zoledronowy	Miesięcznie	107,63	125,42
	Rocznie	1291,51	1505,09
Leki p/bólowe	Miesięcznie	67,91	83,88
	Rocznie	814,89	1006,58
Radioterapia (jednorazowo)		2812,00	2812,00

Zestawienie kosztów

Tabela 27. Koszty dzienne i miesięczne (na cykl) terapii uwzględnionych w analizie (PLN)

Substancja	Koszt dzienny		Koszt w cyklu miesięcznym	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Deprywacja androgenowa	6,42	7,01	195,49	213,42
BSC	10,96	13,50	333,54	410,76

Koszty podania, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Koszty diagnostyki dla ENZ zostały zakwalifikowane jako diagnostyka w ramach programu lekowego (na podstawie PL B.56). Zgodnie z Zarządzeniem NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe roczny ryczał diagnostyki wynosi 2 758,08 PLN.

W ramieniu BSC w analizie koszty monitorowania wyznaczono w oparciu o świadczenia wskazane w ramach monitorowania z Programu Lekowego: Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu. Uwzględniono koszty:

- Oznaczenia stężenia PSA co 3 miesiące;
- Obrazowania w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji (uśredniona wycena dla: rentgenografii, tomografii komputerowej ora rezonansu magnetycznego);
- Oceny aktywności aminotransferaz w surowicy co miesiąc;
- Scyntygrafii co 6 miesięcy od włączenia do programu lub w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej.

Szczegółowe założenia w rozdziale 8.2.4. Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 28. Roczne koszty podania i monitorowania chorych

Technologia	Koszt monitorowania w cyklu (miesięcznym) (PLN)
ENZ	2 758,08
BSC	2 609,33

Tabela 34. Zestawienie parametrów testowanych w ramach wielokierunkowej analizie wrażliwości

Zmienna	Rozkład	Źródło danych
Mediana czasu leczenia ENZ	Log-normalny	de Bono 2018
Jakość życia przed progresją	Beta	Torvinen 2013
Jakość życia po progresji	Beta	Torvinen 2013
Koszty BSC jednorazowe	Gamma	Testowanie 10% odchylenia
Koszty BSC roczne	Gamma	Testowanie 10% odchylenia
Roczny koszt podania i monitorowania w ramieniu ENZ	Gamma	Testowanie 10% odchylenia
Roczny koszt podania i monitorowania w ramieniu BSC	Gamma	Testowanie 10% odchylenia
Parametr rozkładu dla rPFS ENZ	Normalny	Oszacowanie na podstawie funkcji parametrycznej
Parametr rozkładu dla rPFS ENZ	Normalny	Oszacowanie na podstawie funkcji parametrycznej

Tabela 35. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości (AWW)

*Oszacowane na podstawie średnich wartości kosztu inkrementalnego i QALY z AWW

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. 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	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	Tak	Komentarz przedstawiono na początku Rozdziału 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej i w Rozdziale 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu niniejszej AWA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	Tak	Komentarz przedstawiono na początku Rozdziału 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej i w Rozdziale 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu niniejszej AWA.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	Tak	-
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	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Tak	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Tak	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	Tak	-

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

W analizie klinicznej wnioskodawca odstąpił od ilościowej syntezy wyników z badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

Komparator

Nie zidentyfikowano badań oceniających BSC w populacji leczonej uprzednio abirateronem i docetakselem, wykorzystano wynik PPS (będący różnicą median OS i PFS dla sekwencji DOC->ABI).

Zgodnie z założeniami modelu BSC nie było kosztem różniącym, tj. zostało jednakowo uwzględnione zarówno w ramieniu enzalutamidu jak i BSC.

Ocena wyboru techniki analitycznej

W odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca napisał:

[Redacted content]

Z względu na brak formalnych dowodów na różnice w skuteczności porównywanych terapii żadna z powyższych technik analitycznych (CUA i CMA) nie ma zastosowania w ocenianym przypadku. Zgodnie z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych analiza weryfikacyjna Agencji musi zawierać analizę ekonomiczną, w związku z powyższym w zaistniałej sytuacji przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów można uznać za spełnienie formalnego warunku.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- „Głównym ograniczeniem modelu jest brak badań porównujących skuteczność enzalutamidu z BSC w populacji wnioskowanej. Zatem w analizie zaprezentowano wyekstrahowaną krzywą OS dla komparatora wyznaczoną na podstawie różnicy krzywych PFS i OS dla sekwencji DOC → ABI.”

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

W ramach walidacji wewnętrznej testowano wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, 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

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji nie dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania enzalutamidu (produkty Xtandi) w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10: C61) u chorych po wcześniejszym leczeniu octanem abirateronu (oraz docetakselem), u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Wnioskodawca w analizie klinicznej nie przedstawił ilościowej syntezy danych z badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego, w związku z czym nie można wnioskować o wyższości ocenianej terapii nad komparatorem. W związku z powyższym wyniki modelowania należy uznać za niewiarygodne. Przedstawioną analizę CUA uznano za spełnienie wymogu formalnego wynikającego z Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych.

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 budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych enzalutamid (leki Xtandi) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Populacja docelowa

Populacja docelowa obejmuje dorosłych mężczyzn chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10: C61) po leczeniu octanem abirateronu (oraz docetakselem), u których nie wystąpiła oporność krzyżowa oraz spełniających pozostałe 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 (począwszy od lipca 2021 roku).

Porównywane scenariusze

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji enzalutamidu w analizowanym wskazaniu; w scenariuszu nowym założono objęcie refundacją enzalutamidu (preparaty Xtandi) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u dorosłych chorych po leczeniu octanem abirateronu (oraz docetakselem).

Koszty

W analizie oprócz kosztów wnioskowanego leku oraz technologii opcjonalnych uwzględniono: koszty podania leków; koszty leczenia wspomagającego; koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Oszacowanie wnioskowanej populacji pacjentów

Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej na podstawie danych pochodzących z: Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), literatury, danych historycznych dotyczących refundacji leków stosowanych obecnie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia.

Populacja leczona abirateronem

W pierwszym etapie szacowania populacji wnioskodawca przedstawiła dane dotyczące liczby chorych leczonych w ramach aktualnie finansowanego programu lekowego B.56. „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C 61)”. Dane zostały zebrane ze sprawozdań NFZ i na ich podstawie wyliczono liczbę chorych leczonych abirateronem w horyzoncie analizy. Zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego programu B.56

Tabela 38. Oszacowanie populacji docelowej, w której stosowany będzie enzalutamid (chorzy rozpoczynający terapię w danym roku)

Tabela 39.

Koszty

Wnioskodawca uwzględnił następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich wnioskodawca uznał za koszty nieróżniące i nie były brane pod uwagę w obliczeniach.

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

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/TTOT 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 kilka miesięcy w związku z czym, przyjęty sposób kalkulacji nie powoduje zniekształcenia wyników w kolejnych latach analizy, ale pozwala uchwycić koszty kalkulacji leczenia po progresji.”*

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



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted content]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 46.

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

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 18 maja 2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Xtandi*, *enzalutamide*. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji odnośnie wnioskowanego wskazania tj. leczenie mCRPC u dorosłych po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa. Odnaleziono rekomendacje dotyczące stosowania Xtandi (enzalutamid) u pacjentów z mCRPC po progresji choroby w trakcie lub po leczeniu docetakselem.

Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne dla Xtandi (enzalutamid) u pacjentów z mCRPC po progresji choroby w trakcie lub po leczeniu docetakselem

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2014	<p><u>Wskazanie: progresja choroby podczas lub po chemioterapii zawierającej docetaksel</u></p> <p><u>Rekomendacja: pozytywna z ograniczeniem</u></p> <p>Enzalutamid jest rekomendowany w zakresie zarejestrowanego wskazania jako opcja w leczeniu przerzutowego, opornego na kastrację raka prostaty u dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po chemioterapii zawierającej docetaksel, tylko w przypadku gdy wnioskodawca wprowadzi enzalutamid ze zniżką uzgodnioną w ramach PAS.</p>
NCPE 2014	<p><u>Wskazanie: progresja choroby podczas lub po chemioterapii zawierającej docetaksel</u></p> <p><u>Rekomendacja: negatywna</u></p> <p>Enzalutamid nie jest rekomendowany do finansowania ze środków publicznych.</p> <p>NCPE uważa, że przy wnioskowanej cenie, enzalutamid nie jest kosztowo efektywny w porównaniu do octanu abirateronu, kabazytakselu i BSC w leczeniu dorosłych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem prostaty, u których nastąpiła progresja podczas lub po terapii docetakselem.</p>
G-BA 2014	<p><u>Wskazanie: progresja choroby podczas lub po chemioterapii zawierającej docetaksel</u></p> <p><u>Rekomendacja: pozytywna</u></p> <p>Enzalutamid jest wskazany w leczeniu dorosłych mężczyzn z przerzutowym opornym na kastrację raku prostaty, u których nastąpiła progresja podczas lub po chemioterapii z docetakselem.</p>
SMC 2013	<p><u>Wskazanie: progresja choroby podczas lub po chemioterapii zawierającej docetaksel</u></p> <p><u>Rekomendacja: pozytywna</u></p> <p>Zaakceptowane jest użycie leku Xtandi (enzalutamid) w leczeniu dorosłych mężczyzn z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których nastąpiła progresja podczas lub po chemioterapii z docetakselem.</p> <p>Uzasadnienie: W jednym randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym III fazy, enzalutamid istotnie zwiększał przeżycie całkowite w porównaniu do placebo. Ta rekomendacja SMC bierze pod uwagę korzyści wynikające z PAS, który zwiększa efektywność kosztową enzalutamidu. Powyższa rekomendacja jest uzależniona od ciągłej dostępności PAS w szkockim NHS lub ceny, która będzie równoważna lub ostra.</p>
pCODR 2013	<p><u>Wskazanie: progresja choroby podczas lub po chemioterapii zawierającej docetaksel</u></p> <p><u>Rekomendacja: pozytywna</u></p> <p>Enzalutamid (Xtandi) jest rekomendowany do finansowania w leczeniu pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem prostaty, u których nastąpiła progresja podczas terapii docetakselem. Lek powinien być finansowany dla pacjentów z ECOG≤2 i brakiem czynników ryzyka konwulsji.</p> <p>pERC wydało taką rekomendację, ze względu na satysfakcjonującą korzyść kliniczną netto enzalutamidu w porównaniu do placebo oraz fakt, że był marginalnie kosztowo efektywny w porównaniu do BSC. pERC było również usatysfakcjonowane, że enzalutamid byłby alternatywą dla abirateronu dla pacjentów po terapii docetakselem, a nie byłby terapią dodaną do abirateronu. pERC rozważył również, że pomimo ograniczeń związanych z przeprowadzeniem porównania pośredniego, kosztowa efektywność enzalutamidu jest prawdopodobnie</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	porównywalna do kosztowej efektywności abirateronu, w oparciu o najlepsze szacunki kosztowych efektywności panelu wytycznych ekonomicznych i zakładając podobne ceny obu terapii
HAS 2013	<p><u>Wskazanie: progresja choroby podczas lub po chemioterapii zawierającej docetaksel</u></p> <p><u>Rekomendacja: pozytywna</u></p> <p>Produkt Xtandi jest rekomendowany do umieszczenia na liście leków refundowanych przez narodowe ubezpieczenie zdrowotne i na liście leków zaakceptowanych do użycia szpitalnego we wskazaniu i dawce zgodnych z dopuszczeniem do obrotu.</p> <p>Proponowany poziom refundacji: 100 %</p> <p><u>Opakowanie</u></p> <p>W związku z dawkowaniem rekomendowanym w dopuszczeniu do obrotu na 4 kapsułki 40 mg dziennie, miesięczna terapia powinna się składać ze 120 kapsułek w opakowaniu. W związku z tym, proponowane opakowanie (składające się ze 112 kapsułek) nie spełnia warunków przepisania zgodnych ze wskazaniem, dawkowaniem i czasem leczenia.</p>

PAS – ang. Patient access scheme

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji odnoszących się do **leczenia pacjentów z mCRPC po progresji choroby w trakcie lub po leczeniu docetakselem¹** - 4 rekomendacje pozytywne, 1 rekomendację pozytywną warunkową oraz 1 rekomendację negatywną. Rekomendacja NICE 2014 jako warunek pozytywnej decyzji przedstawia wprowadzenie leku z odpowiednią zniżką. Negatywna decyzja NCPE 2014 wskazuje na brak efektywności kosztowej w porównaniu do komparatorów.

¹ Oceniane wnioski dotyczą objęcia refundacją enzalutamidu w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10: C61) **po leczeniu docetakselem i octanem abirateronu**, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 48. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (kapsułki)

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			

Źródło: informacje przedstawione przez wnioskodawcę – wniosek z 10.12.2020 r.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 49. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (tabletki powlekane)

Państwo			
Austria			
Belgia			

Państwo			
Bulgaria			
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			

Źródło: informacje przedstawione przez wnioskodawcę – wniosek z 10.12.2020 r.

[Redacted text block]

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 29.03.2021 r., znak PLR.4500.1447.2020.10.PBO; PLR.4500.1448.2020.11.PBO (data wpływu do AOTMiT 29.03.2021 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 2021 r., poz. 523) 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 (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 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.

W przypadku leków tej samej klasy możliwe jest wystąpienie oporności krzyżowej na leczenie. Dostępne dane kliniczne pochodzące z badań retrospektywnych wskazują na istnienie oporności krzyżowej między lekami skierowanymi na receptor antyandrogenowy, tj. między enzalutamidem a octanem abirateronu.

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 komparator wskazał BSC.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ocena efektywności enzalutamidu i komparatora (BSC) została przeprowadzona na podstawie badań jednoramiennych. W ramach analizy skuteczności nie przeprowadzono syntezy ilościowej, a jedynie zestawienie wyników, ze względu na różnice w populacjach i metodologii włączonych badań.

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

Skuteczność kliniczna

Do analizy włączono 9 badań pierwotnych, [redacted] oraz 9 badań pierwotnych [redacted].

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła od 4,8 do 18 miesięcy dla ENZ i od 7 do 8 miesięcy dla BSC w zależności od badania.

Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła od 2,7 do 7,9 miesięcy dla ENZ w zależności od badania. Natomiast mediana przeżycia wolnego po progresji (PPS) w badaniach dla BSC wynosiła od 4,5 do 12,7 miesiąca w zależności od badania. PPS zostało obliczone przez wnioskodawcę na podstawie OS i PFS.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa została przedstawiona na podstawie dwóch badań.

W badaniu Schmid 2014 najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była niedokrwistość (stopnia 1-4), którą zaobserwowano u 91,4%. Redukcję masy ciała (stopnia 1-4) odnotowano u 45,7% chorych. Innymi odnotowanymi zdarzeniami niepożądanymi (jakiegokolwiek stopnia) były: ból (28,6%), nudności (25,8%), zmęczenie (22,9%), astenia (20%), bezsenność (14,3%).

Wyniki bezpieczeństwa w badaniu de Bono 2018 zostały przedstawione dla całej populacji badanych, tj. stosujących DOC->ABI->ENZ lub ABI->ENZ (67,8% populacji badanych). Ciężkie działania niepożądane (ang. drug related SAE) wystąpiły u 3,7% chorych. Działania niepożądane ogółem (ang. drug-related AE) wystąpiły u 59,3% chorych, natomiast działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia u 10,3% chorych. Inne zaobserwowane działania niepożądane (ang. drug-related TEAEs) to zmniejszenie apetytu (12,6%), nudności (7,9%), zaparcia (5,6%), zmęczenie (26,6%), astenia (8,9%). Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) ogółem zaobserwowano u 93% chorych, natomiast zdarzenia prowadzące do zgonu u 8,9% chorych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy podstawowej wnioskodawca przedstawił analizę kosztów użyteczności. Dodatkowo przedstawiono zestawienie kosztów konsekwencji oraz współczynniki kosztów użyteczności.

Nie przedstawiono dowodów pozwalających na stwierdzenie przewagi ocenianej technologii nad komparatorem w związku czym wyniki modelowania należy uznać za niewiarygodne.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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



Uwagi do zapisów programu lekowego

Przedstawiono w Rozdziale 8.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono wytycznych refundacyjnych odnoszących się do wnioskowanej populacji.

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do stosowania enzalutamidu u pacjentów z mCRPC po progresji choroby w trakcie lub po leczeniu docetakselem.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określonych 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 i wtórne	
De Bono 2018	de Bono JS, Chowdhury S, Feyerabend S, Elliott T, Grande E, Melhem-Bertrandt A, Baron B, Hirmand M, Werbrouck P, Fizazi K. Antitumour Activity and Safety of Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Abiraterone Acetate Plus Prednisone for ≥ 24 weeks in Europe. <i>Eur Urol.</i> 2018 Jul;74(1):37-45
Clarke 2018	Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, Sala N, Jones R, Kocak I, Chiuri VE, Jassem J, Fléchon A, Redfern C, Goessl C, Burgents J, Kozarski R, Hodgson D, Learoyd M, Saad F. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2018 Jul;19(7):975-986.
Azad 2015	Arun A. Azad, Bernhard J. Eigl, R. Nevin Murray, Christian Kollmannsberger, Kim N. Chi, Efficacy of Enzalutamide Following Abiraterone Acetate in Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients, <i>European Urology</i> , nVolume 67, Issue 1, 2015, Pages 23-29.
COU-AA-301	Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, Staffurth JN, North S, Vogelzang NJ, Saad F, Mainwaring P, Harland S, Goodman OB Jr, Sternberg CN, Li JH, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2012 Oct;13(10):983-92.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
EAU 2021	Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Grummet J, Henry AM, van der Kwast TH, Lam TB, Lardas M, Liew M, Mason MD, Moris L, Oprea-Lager DE, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T, Willemse PM, Cornford P. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. <i>Eur Urol.</i> 2021 Feb;79(2):243-262.
NCCN 2021	Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer, Version 1.2021. <i>Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN.</i> 2021 Feb;19(2):134-143.
ESMO 2020	Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, Tombal B, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2020 Sep;31(9):1119-1134.
PTU 2019	Chłosta P, Drewa T, Kołodziej A, Lipiński M, Szydelko T, Słojewski M, Dobruch J, Antoniewicz A, i in. Zmiany systemowe w opiece nad pacjentem chorym na nowotwory układu moczowo-płciowego. 2019
SEOM 2017	Cassinello J, Arranz JÁ, Piulats JM, Sánchez A, Pérez-Valderrama B, Mellado B, Climent MÁ, Olmos D, Carles J, Lázaro M. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer (2017). <i>Clin Transl Oncol.</i> 2018 Jan;20(1):57-68.
NICE 2014	National Institute for Health and Care Excellence, Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen, Technology appraisal guidance, Published: 23 July 2014
NCPE 2014	National Centre for Pharmacoeconomics, Cost Effectiveness of enzalutamide (Xtandi®) for the treatment of adults with metastatic castration-resistant prostate cancer whose disease has progressed on or after docetaxel, April 2014
GBA 2014	Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Enzalutamid, BAnz AT 20.03.2014 B3, 20. Februar 2014
HAS 2013	Haute Autorite de Sante, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Avis, XTANDI 40 mg, capsule molle, 20 novembre 2013
pCODR 2013	Pan-Canadian Oncology Drug Review, Final Recommendation for Enzalutamide (Xtandi) Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer, pERC Meeting: June 20, 2013; Early Conversion: July 23, 2013
SMC 2013	Scottish Medicines Consortium, ADVICE enzalutamide 40mg soft capsules (Xtandi®) SMC No. (911/13), 04 October 2013
Problem zdrowotny	
AUA/ASTRO/SUO 2020	Lowrance W., Breau R., Chou R., et al., Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline 2020
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

Lombard 2018	Lombard, Alan P., et al. "Intra versus Inter Cross-resistance Determines Treatment Sequence between Taxane and AR-Targeting Therapies in Advanced Prostate Cancer." <i>Molecular cancer therapeutics</i> 17.10 (2018): 2197-2205.
OT.4331.42.2018	Analiza Weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Jevtana (kabazytaksel) w ramach programu lekowego: "Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)" (nr w BIP 210/2018) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5790-210-2018-zlc
OT.4331.15.2018	Analiza Weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego: "Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10: C61)" (nr w BIP 116/2018) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5587-116-2018-zlc
OT.4351.1.2017	Analiza Weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego: "Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)". (nr w BIP 8/2017) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5587-116-2018-zlc
Odpowiedź MZ interpelacja 22665	Odpowiedź na interpelację nr 22665 w sprawie ograniczenia dostępności do terapii w leczeniu zaawansowanego raka prostaty. Odpowiadający: podsekretarz stanu w Ministerstwie Zdrowia Maciej Miłkowski. Warszawa, 30-07-2018 https://orka.sejm.gov.pl/Sejm8.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=B3XH6M
Shore 2017	Shore, Neal, Axel Heidenreich, and Fred Saad. "Predicting response and recognizing resistance: improving outcomes in patients with castration-resistant prostate cancer." <i>Urology</i> 109 (2017): 6-18.
PTU 2004	Sosnowski R, Bres-Niewada E, Kamiński B, Borówka A. Zasady postępowania u chorych na raka gruczołu raka krokowego. 2004
Pozostałe publikacje	
ChPL Xtandi	ChPL Xtandi (aktualizacja z dnia 12.05.2021) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi
Khalaf 2019	Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, Finch DL, Oja C, Vergidis J, Zulfiqar M, Sunderland K, Azad AA, Kollmannsberger CK, Eigi BJ, Noonan K, Wadhwa D, Attwell A, Keith B, Ellard SL, Le L, Gleave ME, Wyatt AW, Chi KN. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2019 Dec;20(12):1730-1739.
Sprawozdanie NFZ 2020	https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv.6555.html
Sprawozdanie NFZ 2019	https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii.6527.html
Sprawozdanie NFZ 2018	https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32019iii.6478.html
Sprawozdanie NFZ 2017	https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii.6438.html
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 of 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.)
Analiza Ekonomiczna	
WHO ATC/DDD	WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L02BX02
Sprawozdanie NFZ 2020	Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 roku, https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-112020iv,6543.html
Wykaz leków refundowanych	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.
Torvinen 2013	Torvinen S, Färkkilä N, Sintonen H. i in., Health-related quality of life in prostate cancer. <i>Acta Oncol.</i> 2013 Aug;52(6):1094-101.
Lloyd 2016	Lloyd AJ, Kerr C., Penton J. i in., <i>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</i> , <i>Value in health</i> , 2015; 18(8):1152-7
Sandblom 2004	Sandblom G., Carlsson P., Sennfält K. i in., <i>A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer</i> , <i>British journal of cancer</i> , 2004; 90(6):1163-8

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego Wersja 1.1. dla leku Xtandi (enzalutamid) w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10: C61) u chorych po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, [REDACTED]
[REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 07.05.2021 r.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej Wersja 1.0 dla Xtandi (enzalutamid) w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10: C61) u chorych po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, [REDACTED]
[REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 01.12.2020 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna Wersja 1.0 dla leku Xtandi (enzalutamid) w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10: C61) u chorych po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, [REDACTED]
[REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 01.12.2020 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony Wersja 1.0 dla leku Xtandi (enzalutamid) w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10: C61) u chorych po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, [REDACTED]
[REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 01.12.2020 r.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna Wersja 1.0 dla leku Xtandi (enzalutamid) w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10: C61) u chorych po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, [REDACTED]
[REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 01.12.2020 r.
- Załącznik 6. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań dla leku Xtandi (enzalutamid) w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10: C61) u chorych po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 07.05.2021 r.