

## Rekomendacja nr 75/2021

z dnia 18 czerwca 2021 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”

**Prezes Agencji** rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Xtandi enzalutamid, kapsułka, miękka, 40 mg, 112, kaps., kod EAN: 05909991080938;
- Xtandi, enzalutamid, tabletki powlekane, 40 mg, 112, tabl., kod EAN: 05909991415242

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” pod warunkiem [redacted] i finansowania leku ze środków publicznych wyłącznie u pacjentów nie wykazujących oporności krzyżowej w oparciu o [redacted] instrument dzielenia ryzyka polegający na finansowaniu terapii tylko u chorych, którzy po okresie pierwszego miesiąca terapii odpowiedzieli na to leczenie (i nie spełniają kryteriów wyłączenia z programu lekowego).

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem, że lek będzie finansowany ze środków publicznych wyłącznie u pacjentów nie wykazujących oporności krzyżowej. W tym celu powinna nastąpić [redacted] i finansowanie leku tylko u chorych, którzy w czasie pierwszego miesiąca leczenia na niego odpowiedzieli (nie spełnili kryteriów wyłączenia z programu lekowego).

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 i stanowi rozszerzenie wskazania refundacyjnego w odniesieniu do aktualnie finansowanego. 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).

Należy zaznaczyć, że nie odnaleziono badań porównujących skuteczność enzalutamidu (ENZ) z BSC, po wcześniejszym stosowaniu DOC i ABI. Ocena efektywności enzalutamidu i komparatora (BSC) została przeprowadzona na podstawie 9 badań pierwotnych, w których chorzy byli leczeni terapią w sekwencji DOC->ABI->ENZ oraz 9 badań pierwotnych obejmujących pacjentów leczonych w sekwencji DOC->ABI. Ze względu na heterogeniczność badań (różnice w populacjach i metodologii) w ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa nie przeprowadzono porównania pośredniego, a jedynie zestawienie wyników.

Wnioskowanie w zakresie skuteczności enzalutamidu oparto głównie na badaniach Bono 2018 i Azad 2015, natomiast w przypadku komparatora na badaniach Clarke 2018 i COU-AA301. Wyniki ww. badań zostały wykorzystywane w ramach analiz ekonomicznej i wpływu na budżet.

Zgodnie z wynikami zestawienia danych dotyczących skuteczności 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.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił jako podstawową analizę kosztów użyteczności.

[Redacted]

Jednak nie przedstawiono dowodów pozwalających na stwierdzenie przewagi ocenianej technologii nad komparatorem, w związku powyższym wyniki modelowania należy uznać za niewiarygodne.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała, że

[Redacted]

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się bezpośrednio do wnioskowanej populacji. Zastosowanie drugiego inhibitora AR (octanu abirateronu po enzalutamidzie lub odwrotnie) nie jest rekomendowane przez ESMO (2020), natomiast wytyczne NCCN (2021) wskazują na możliwość zastosowania kabazytakselu, docetakselu (ponownie), octanu abirateronu lub enzalutamidu w kolejnych liniach leczenia.

Nie zidentyfikowano wytycznych refundacyjnych odnoszących się specyficznie do wnioskowanej populacji. Natomiast odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania enzalutamidu u pacjentów z mCRPC po progresji choroby w trakcie lub po leczeniu docetakselem, w tym 4 pozytywne (G-BA 2014, SMC 2013, pCODR 2013, HAS 2013), 1 pozytywną z ograniczeniami (NICE 2014) i 1 negatywną (NCPE 2014). 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.

Reasumując, w ślad za Stanowiskiem Rady Przejrzystości należy zaznaczyć, że wnioskowanie nt. skuteczności ocenianej technologii na podstawie dostępnych dowodów naukowych jest obarczone niepewnością, jednak część pacjentów leczonych dotychczas docetakselem i abirateronem może odnieść korzyść z leczenia. Warto także podkreślić, że wnioskowana technologia została pozytywnie oceniona przez Agencję w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zatem, w ślad za stanowiskiem Rady, uznaje się za zasadne finansowanie ocenianie terapii ze środków publicznych pod warunkiem [redacted] i finansowania leku ze środków publicznych wyłącznie u pacjentów nie wykazujących oporności krzyżowej w oparciu o [redacted] instrument dzielenia ryzyka polegający na finansowaniu terapii tylko u chorych, którzy po okresie pierwszego miesiąca terapii odpowiedzieli na to leczenie (i nie spełniają kryteriów wyłączenia z programu lekowego).

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Xtandi enzalutamid, kapsułka, miękka, 40 mg, 112, kaps., kod EAN: 05909991080938, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Xtandi, enzalutamid, tabletki powlekane, 40 mg, 112, tabl., kod EAN: 05909991415242, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted],

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w istniejącej grupie limitowej 1168.0, Enzalutamid. [redacted]

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

Rak gruczołu krokowego 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.

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 radyklanego 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.

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).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii przyjął najlepsze leczenie wspomagające (ang. Best supportive care, BSC). Wybór komparatorów uznano za zasadny, niemniej należy mieć na uwadze, iż:

- 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.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Enzalutamid jest 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.

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

- leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (ang. castration-resistant prostate cancer, CRPC) bez przerzutów u dorosłych mężczyzn;
- leczeniu CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana;
- leczeniu opornego CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację u chorych po wcześniejszym leczeniu octanem abirateronu (oraz docetakselem), u których nie wystąpiła oporność krzyżowa i zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

[Redacted]

[Redacted]

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W celu oceny skuteczności enzalutamidu we wnioskowanej populacji do analizy włączono 9 badań pierwotnych, w których chorzy byli leczeni terapią w sekwencji (docetaksel) DOC-> (abirateron) ABI-> (enzalutamid) ENZ, 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. Mediana czasu obserwacji wyniosła 14 miesięcy.
- 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. Mediana czasu trwania leczenia ENZ wynosiła 4,1 miesiąca. Nie przedstawiono szczegółowych danych nt. okresu obserwacji.
- 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 dawki 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.

W celu oceny skuteczności BSC we wnioskowanej populacji w analizie uwzględniono 9 badań pierwotnych, w których chorzy byli leczeni terapią w sekwencji (docetaksel) DOC-> (abirateron) ABI, 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. Mediana czasu obserwacji wyniosła 24,5 miesiąca (IQR: 8,1; 27,6) w grupie PLC + ABI.
- 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) – randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe i międzynarodowe badanie fazy III. Badanie obejmowało 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. Mediana czasu obserwacji zależnie od daty odcięcia 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.
- 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 obejmowało 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.

Wnioskowanie w zakresie skuteczności enzalutamidu oparto głównie na badaniach Bono 2018 i Azad 2015, natomiast w przypadku komparatora na badaniach Clarke 2018 i COU-AA301. Wyniki ww. badań zostały wykorzystane w ramach analiz ekonomicznej i wpływu na budżet.

Wnioskodawca ocenił jakość badań jednoramiennych de Bono 2018 i Azad 2015 odpowiednio na 7/8 oraz na 6/8 pkt w skali NICE. Badania dla komparatora Clarke 2018 i COU-AA301 zostały ocenione na 5/5 w skali Jadad. Oba badania były badaniami randomizowane, jednak w analizie wykorzystywane jest tylko jedno ramię.

Odnaleziono 10 przeglądów systematycznych (Nunzio 2018, Summers 2017, Zhang 2017, Leb Dai 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. Mając na uwadze powyższe w niniejszej analizie odstąpiono od przedstawiania wyników ww. opracowań wtórnych.

### *Skuteczność*

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

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla punktów końcowych dla ścieżek leczenia DOC -> ABI -> ENZ oraz DOC ->ABI (-> BSC).

### 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 (95% CI: b/d; b/d). Mediana czasu terapii enzalutamidem wynosiła odpowiednio 5,5 miesiąca oraz 4,1 miesiąca.
- Częstość występowania zgonów  
W badaniu de Bono 2018 dla mediany ekspozycji na ENZ wynoszącej 5,5 miesiąca, częstość występowania zgonów wyniosła 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.

- Częstość występowania progresji choroby lub zgonu

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

- Czas do PSA

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

- Jakość życia

W badaniu de Bono 2018 przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia według kwestionariusza 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.

#### 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-AA301 7 miesięcy.

- 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-AA301 (Fizazi 2012) 10,2 miesiąca. Różnica median PPS w badaniach dla BSC wynosiła od 4,5 do 12,7 miesiąca.

#### *Bezpieczeństwo*

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa leczenia enzalutamidem przedstawiono na podstawie dwóch badań - Schmid 2014 oraz de Bono 2018.

#### 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%).

#### 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.



## Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

### *Ocena efektywności praktycznej*

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

### *Informacje na podstawie ChPL*

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Xtandi najczęstszymi działaniami niepożądanymi są astenia/zmęczenie, uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze, złamania i przewracanie się. Inne ważne działania niepożądane obejmują zaburzenia funkcji poznawczych i neutropenię.

*Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Olumiant na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA)*

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

Na stronie EMA odnaleziono 11 dokumentów PRAC.

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

Szczegółowe informacje w oparciu o dokumenty EMA i FDA przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji.

### *Ograniczenia*

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- 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.
- W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa nie przeprowadzono porównania pośredniego, a jedynie zestawienie wyników, ze względu na różnice w populacjach i metodologii włączonych badań. Synteza ilościowa wyników nie była możliwa do przeprowadzenia.
- 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  $\geq 12$  tygodni”.  
[Redacted text]
- 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

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523).**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Wnioskodawca, w związku z brakiem badania RCT dowodzącego wyższej skuteczności ocenianej technologii nad refundowanym komparatorem wskazał, że zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Oszacowana na ich podstawie urzędowa cena zbytu technologii wnioskowanej, przy której współczynnik CUR wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy od współczynnika CUR technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi:

[Redacted text]

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

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

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

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

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

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

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

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii produktem Xtandi (enzalutamid) w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację u chorych po wcześniejszym leczeniu octanem abirateronu (oraz docetakselem), u których nie wystąpiła oporność krzyżowa w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym została przeprowadzona z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (ang. cost utility analysis, CUA).

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta). Wyniki analiz przeprowadzonych w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami analizy z perspektywy NFZ, zatem odstąpiono od ich przedstawienia;
- horyzont czasowy: [REDAKTOWANE],
- uwzględnione koszty: leków; podania leków; leczenia wspomagającego; monitorowania i oceny skuteczności leczenia; leczenia zdarzeń niepożądanych.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Mając na uwadze, że wnioskowana interwencja jest terapią dodaną, w opinii Agencji nie istnieje cena maksymalna.

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości wyników.

W analizie deterministycznej [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

#### *Ograniczenia*

Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej opierają się na wynikach analizy klinicznej. Zatem ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na niepewność wnioskowania w zakresie analizy ekonomicznej. Głównym ograniczeniem modelu jest brak badań porównujących skuteczność enzalutamidu z BSC w populacji wnioskowanej. W związku z powyższym w analizie zaprezentowano wyekstrahowaną krzywą OS dla komparatora wyznaczoną na podstawie różnicy krzywych PFS i OS dla sekwencji DOC → ABI. 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. Podsumowując, wyniki modelowania należy uznać za niewiarygodne.

Przedstawioną analizę CUA uznano za spełnienie wymogu formalnego wynikającego z Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia*

wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego enzalutamid (Xtandi) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta),
- horyzont czasowy: 2-letni (począwszy od lipca 2021 roku),
- uwzględnione koszty: analogicznie jak w analizie ekonomicznej,
- liczebność populacji – [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] pacjentów w II roku analizy.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

**Ograniczenia**

Główne ograniczenia analizy dotyczą założeń opisujących wielkość populacji docelowej oraz przejmowanie udziałów w rynku.

[Redacted text block]

**Uwagi do programu lekowego**

[Redacted text block]

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

## Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

### Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne:

- European Association of Urology EAU 2021 (Europa),
- European Society for Medical Oncology ESMO 2020 (Europa),
- National Comprehensive Cancer Network NCCN 2021 (USA),
- Polskie Towarzystwo Urologiczne PTU 2019 (Polska),
- Spanish Society of Medical Oncology SEOM 2017 (Hiszpania).

Podsumowując, 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.

### Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 6 rekomendacji odnoszących się do leczenia enzalutamidem pacjentów z mCRPC po progresji choroby w trakcie lub po leczeniu docetakselem, w tym:

4 pozytywne

- Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA 2014 (Niemcy),
- Scottish Medicines Consortium SMC 2013 (Szkocja),
- pan-Canadian Oncology Drug Review pCODR 2013 (Kanada),

- Haute Autorité de Santé HAS 2013 (Francja),

1 pozytywną z ograniczeniem

- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2014 (Anglia),

1 negatywną

- National Centre for Pharmacoeconomics NCPE 2014 (Irlandia)

Podsumowując, 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.

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.03.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1447.2020.10.PBO, PLR.4500.1448.2020.11.PBO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leków: Xtandi enzalutamid, kapsułka, miękka, 40 mg, 112, kaps., kod EAN: 05909991080938; Xtandi, enzalutamid, tabletki powlekane, 40 mg, 112, tabl., kod EAN: 05909991415242, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 75/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

Z UPOWAŻNIENIA PREZESA

Kamila Malinowska

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.
2. Raport nr OT.4231.15.2021 „Wnioski o objęcie refundacją leków Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego: »Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)«, data ukończenia: 01.06.2021 r.