



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Xtandi (enzalutamid)
w ramach programu lekowego
Leczenie hormonowrażliwego raka gruczołu
krokowego z przerzutami (ICD-10 C61)
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.10.2022

Data ukończenia: 13 maja 2022 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. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913 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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 poz. 2176 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. 2019 poz. 1781 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|--|
| ABI | abirateron |
| ADRs | działania niepożądane (adverse drug reactions) |
| ADT | terapia deprywacją androgenów (androgen deprivation therapy) |
| AE | analiza ekonomiczna |
| AEs | zdarzenia niepożądane (adverse events) |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AKL | analiza kliniczna |
| AR | analiza racjonalizacyjna |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWB | analiza wpływu na budżet |
| AWMSG | All Wales Medicines Strategy Group |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CD | cena detaliczna |
| CEA | analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis) |
| CER | współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio) |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (confidence interval) |
| CMA | analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis) |
| cPFS | przeżycie wolne od klinicznych cech progresji choroby (ang. clinical progression-free survival) |
| CUA | analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis) |
| CUR | współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio) |
| CZN | cena zbytu netto |
| DDD | określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose) |
| DOC | docetaksel |
| EMA | Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency) |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) |
| G-BA | Gemeinsame Bundesausschuss |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HR | iloraz hazardów (hazard ratio) |
| HTA | ocena technologii medycznych (health technology assessment) |
| ICER | inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio) |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KM | Krzywa Kaplana-Meiera |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.) |
| LY | lata życia (life years) |

| | |
|--|---|
| mCSPC | rak prostaty wrażliwy na kastrację z przerzutami (metastatic castration-sensitive prostate cancer) |
| MD | różnica średnich (mean difference) |
| mHSPC | hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami (metastatic hormone-sensitive prostate cancer) |
| mPC | rak gruczołu krokowego z przerzutami (metastatic prostate cancer) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NCPE | National Centre for Pharmacoeconomics |
| nd | nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NMA | metaanaliza sieciowa (ang. network meta-analysis) |
| NNH | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm) |
| NNT | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat) |
| NSAA | niesteroidowy lek o działaniu antyandrogenowym |
| OR | iloraz szans (odds ratio) |
| pCODR | pan-Canadian Oncology Drug Review |
| PCWG2 | Prostate Cancer Working Group 2 |
| PHARMAC | Pharmaceutical Management Agency |
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PLC | placebo |
| PO | poziom odpłatności |
| PSUR | okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report) |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years) |
| RB | korzyść względna (relative benefit) |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial) |
| 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) |
| rPFS | ang. radiographic progression-free survival – przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby |
| RR | ryzyko względne (relative risk, risk ratio) |
| RSS | instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme) |
| SD | odchylenie standardowe (standard deviation) |
| SE | błąd standardowy (standard error) |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| SSE | zdarzenie związane z układem kostnym (ang. symptomatic skeletal event) |
| 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 |

| | |
|-------------------------------|--|
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.) |
| Ustawa o świadczeniach | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.) |
| WDŚ | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization) |
| WLF | wysokość limitu finansowania |
| Wnioskodawca | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 6 |
| 1. Informacje o wniosku | 8 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 9 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 9 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji | 9 |
| 3. Problem decyzyjny | 10 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 10 |
| 3.1.1. Informacje podstawowe | 10 |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 10 |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 10 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 11 |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 11 |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania | 11 |
| 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie | 11 |
| 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji | 12 |
| 3.2. Problem zdrowotny | 12 |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 13 |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne | 14 |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 14 |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych | 17 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 17 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę | 19 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 20 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 20 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 20 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania | 22 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 23 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 24 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 29 |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy | 32 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 32 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 32 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności | 32 |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 57 |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł | 61 |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa | 61 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 4.2.2.2. | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 62 |
| 4.3. | Komentarz Agencji | 65 |
| 5. | Ocena analizy ekonomicznej..... | 69 |
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 69 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu wnioskodawcy | 69 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 71 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 77 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej | 77 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej | 78 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości | 79 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 89 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy | 90 |
| 5.3.2. | Ocena danych wejściowych do modelu | 92 |
| 5.3.3. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 94 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji | 95 |
| 5.4. | Komentarz Agencji | 96 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet..... | 97 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 97 |
| 6.1.1. | Opis modelu wnioskodawcy | 97 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 97 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 98 |
| 6.3. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 100 |
| 6.3.1. | Ocena modelu wnioskodawcy | 100 |
| 6.3.2. | Wyniki analiz wrażliwości | 101 |
| 6.3.3. | Obliczenia własne Agencji | 102 |
| 6.4. | Komentarz Agencji | 102 |
| 7. | Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 103 |
| 8. | Uwagi do zapisów programu lekowego | 104 |
| 9. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych..... | 105 |
| 10. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 107 |
| 11. | Kluczowe informacje i wnioski | 109 |
| 12. | Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych | 114 |
| 13. | Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA | 123 |
| 14. | Źródła..... | 124 |
| 15. | Załączniki..... | 128 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 01.03.2022 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3588.2021.12.MKO
PLR.4500.3589.2021.12.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Xtandi, Enzalutamidum, Tabletki powlekane, 40 mg, 112, tabl., kod GTIN: 05909991415242
 - Xtandi, Enzalutamidum, Kapsułka, miękka, 40 mg, 112, kaps., kod GTIN: 05909991080938
- Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (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:



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 01.03.2022 r., znak PLR.4500.3588.2021.12.MKO, PLR.4500.3589.2021.12.MKO (data wpływu do AOTMiT 01.03.2022 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 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Xtandi, Enzalutamidum, Tabletki powlekane, 40 mg, 112, tabl., kod GTIN: 05909991415242
- Xtandi, Enzalutamidum, Kapsułka, miękka, 40 mg, 112, kaps., kod GTIN: 05909991080938

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.03.2022 r., znak OT.4231.10.2022.TG.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.04.2022 r. pismami znak PLR.4500.3588.2021.14.RRE i PLR.4500.3589.2021.14.RRE z dnia 19.04.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego. Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Wersja 1.1. Warszawa, 15.04.2022 r.
- [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna. Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Wersja 1.1. Warszawa, 15.04.2022 r.
- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna. Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Wersja 1.1. Warszawa, 15.04.2022 r.
- [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Wersja 1.1. Warszawa, 15.04.2022 r.
- [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna. Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Wersja 1.1. Warszawa, 15.04.2022 r.
- Pismo podmiotu odpowiedzialnego stanowiące odpowiedź na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie z dnia 25.03.2022 r., znak OT.4231.10.2022.TG.2

Ostatecznie złożone analizy nie spełniły niektórych wymagań minimalnych, co szczegółowo opisano w tabeli w rozdziale 12.

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, Enzalutamidum, Tabletki powlekane, 40 mg, 112, tabl., kod GTIN: 05909991415242 Xtandi, Enzalutamidum, Kapsułka, miękka, 40 mg, 112, kaps., kod GTIN: 05909991080938 |
| Kod ATC | L02BB04 |
| Substancja czynna | enzalutamid |
| Wnioskowane wskazanie | Leczenie hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C61) |
| Dawkowanie | Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki miękkie po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH). W przypadku pominięcia przyjęcia produktu Xtandi o zwykłej porze, przepisana dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe. W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3 . lub trudne do tolerowania działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia ≤ 2 . Następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg). |
| Droga podania | Doustna |
| 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. Pobudzanie 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. |

Oprócz wnioskowanych produktów leczniczych dopuszczona do obrotu jest również dawka 80 mg (Xtandi, enzalutamidum, tabletki powlekane, 80 mg, 56 tabl., kod GTIN: 05909991415259).

Źródło: EPAR Xtandi

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|---|---|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | EMA 30.04.2021 (oceniane wskazanie) 21.06.2013 (pierwsze pozwolenie) |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | <ul style="list-style-type: none"> leczenie hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) u dorosłych mężczyzn w połączeniu z leczeniem deprywacją androgenów; leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (ang. castration-resistant prostate cancer, CRPC) bez przerzutów u dorosłych mężczyzn; leczenie 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; leczenie CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby. |

| | |
|---------------------------------------|--|
| Status sierocego leku | NIE |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. |

Źródła: 1) EPAR Xtandi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 29.04.2022), 2) Xtandi - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/xtandi-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf (dostęp: 29.04.2022)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Xtandi nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu. Jednocześnie warto zaznaczyć, że w Agencji oceniano w zbliżonym wskazaniu inny lek z grupy niesteroidowych antyandrogenów 2. generacji – apalutamid (produkt leczniczy Erleada), jednak Prezes Agencji nie rekomendował objęcia refundacją ww. produktu na zaproponowanych warunkach. Również Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją ww. produktu.

Źródło: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7370-66-2021-zlc>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

| | |
|--|----------------------------------|
| Proponowana cena zbytu netto | |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | W ramach programu lekowego |
| Poziom odpłatności | Bezpłatnie |
| Grupa limitowa | Istniejąca - 1168.0, Enzalutamid |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | 1. [redacted] 2. [redacted] |

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

| | |
|---|--|
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym | W ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego „Leczenie hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C61)” |
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego | Do leczenia enzalutamidem w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami spełniający poniższe kryteria: 1) Histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) Potwierdzona obecność przerzutów (cecha M1) w dedykowanych badaniach obrazowych 3) Leczenie deprywacją androgenów rozpoczęte nie wcześniej niż 3 miesiące przed włączeniem do programu lekowego; a) Możliwe wcześniejsze leczenie deprywacją androgenów jako leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe po leczeniu radykalnym, które trwało 36 miesięcy lub krócej i zostało zakończone ponad 9 miesięcy przed planowanym włączeniem do programu lekowego 4) Stan sprawności 0 lub 1 według klasyfikacji ECOG; 5) Wiek powyżej 18. roku życia. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. |

| | |
|--|---|
| Określenie czasu leczenia w programie | Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. |
| Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu | <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) ciężka niewydolność nerek lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Klasa C wg Child-Pugh); 3) wcześniejsza chemioterapia docetakselem 4) stosowanie leków antyresorpcyjnych wpływających na metabolizm kostny <ol style="list-style-type: none"> a) nie dotyczy leków stosowanych w leczeniu osteoporozy 5) niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego; 6) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; 7) rozpoznanie raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego 8) wcześniejsze leczenie apalutamidem, darolutamidem, enzalutamidem lub octanem abirateronu; 9) napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia. |
| Kryteria wyłączenia z programu | <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk w scyntygrafii kości, potwierdzona badaniem obrazowym po 6 tygodniach lub/i • progresja zgodnie z kryteriami RECIST; 3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego; 4) rezygnacja świadczeniobiorcy. |

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Zasadność wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

Wnioskowane wskazanie: zgodne z zapisami programu lekowego i analizami.

Kategoria refundacyjna: w ramach programu lekowego (propozycja zgodna z zapisami art. 14 ust. 1 pkt 1 Ustawy o refundacji).

Przynależność do grupy limitowej: Istniejąca - 1168.0, Enzalutamid (propozycja zgodna z art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji).

Poziom odpłatności: bezpłatnie (w związku z finansowaniem w ramach programu lekowego).

RSS: brak uwag.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rak gruczołu krokowego, również jako: rak prostaty, rak stercza (ICD-10: C61), jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego to rak, który albo nie był dotychczas leczony ADT lub jest nadal wrażliwy na ADT.

Źródło: AWA OT.4231.21.2021, AUA/ASTRO/SUO 2020

Klasyfikacja

W oparciu o wynik badania histopatologicznego WHO definiuje pięć postaci nowotworu gruczołu krokowego, zgodnie z tabelą poniżej.

Tabela 5. Klasyfikacja WHO nowotworów gruczołu krokowego

| Typ nowotworu | Podtyp |
|------------------------------|---|
| Nowotwór gruczołowy | <ul style="list-style-type: none"> • rak gruczołowy (gruczolakorak) zrazikowy • rak wewnątrzprzewodowy • rak gruczołowy (gruczolakorak) przewodowy |
| Rak urotelialny | - |
| Nowotwory płaskonabłonkowe | <ul style="list-style-type: none"> • rak gruczołowo-płaskonabłonkowy • rak płaskonabłonkowy |
| Nowotwory podstawnokomórkowe | - |
| Guz neuroendokrynnny | <ul style="list-style-type: none"> • gruczolakorak z różnicowaniem neuroendokrynnym • drobnokomórkowy rak neuroendokrynnny • wielokomórkowy rak neuroendokrynnny |

Drugą formą klasyfikacji raka prostaty jest podział ze względu na etap rozwoju choroby według wrażliwości na kastrację. Definicje podziału na poszczególne etapy są nieostre, uzależnione od źródła. W tabeli poniżej przedstawiono wybrane opisy stanów choroby, z uwzględnieniem androgeniczności.

Tabela 6. Wybrane definicje podgrup raka gruczołu krokowego

| Termin | Definicja |
|--|--|
| Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (CSPC/HSPC, ang. Castration-Sensitive Prostate Cancer/ Hormone-Sensitive Prostate Cancer) | Termin odnosi się do pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii hormonalnej lub odpowiedź na leczenie hormonalne utrzymywała się (tj. nie stwierdzono u nich klinicznej, radiologicznej progresji choroby lub wzrostu PSA $\geq 2,0$ ng/ml powyżej nadir) Termin ten jest szerszy, uwzględnia również pacjentów castration-naive) |
| Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (CNPC, ang. Castration-Naive Prostate Cancer) | Termin odnosi się do pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii hormonalnej (Fizazi 2019) |
| Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (CRPC, ang. Castration-Resistant Prostate Cancer) | Termin odnosi się do pacjentów z progresją choroby pomimo leczenia ADT. CRPC manifestuje się wzrostem stężenia PSA i/lub progresją choroby pomimo kastracyjnego stężenia testosteronu. |

Źródła: AWA OT.4231.21.2021

Epidemiologia

W 2015 r. rak gruczołu krokowego stanowi 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 43,5/100 000 (2. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 14 211 przypadków), a współczynnik umieralności 13,39/100 000 (4876 zgonów). Natomiast według danych za rok 2018 nowotwór prostaty stanowił 19,6% wszystkich diagnozowanych nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce, standaryzowany współczynnik zachorowalności – 46,8/100 tys. (1. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 16 414 przypadków) (KRN 2020). Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50 rż. W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Częstość występowania postaci utajonej (wykrywanej autopsyjnie) jest zbliżona na całym świecie. Populacja chorych z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (mHSPC) jest zróżnicowana i uwzględnia podgrupy pacjentów: nowo zdiagnozowanych, z postacią pierwotnie postępującą, niskiego i wysokiego ryzyka oraz uwzględniająca obciążenie chorobą przerzutową (low- i high-volume).

Źródło: AWA OT.4231.21.2021

Rokowanie

Przeżycie chorych na raka prostaty 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. Główną determinantą mediany przeżycia pacjentów z mHSPC jest stadium choroby w momencie wykrycia (głównie obciążenie chorobą przerzutową) i obecność niekorzystnych czynników ryzyka. Zgodnie z przytoczonym źródłem, mediana czasu przeżycia znajduje się w przedziale 13-72 miesięcy, natomiast jedynie 5% chorych leczonych hormonoterapią ma szansę przeżyć ponad 10 lat.

Źródło: AWA OT.4231.21.2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinia eksperta

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac AWA otrzymano opinię od jednego eksperta, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Liczebność populacji w ramach proponowanego programu lekowego na podstawie opinii ekspertów klinicznych

| Obecna liczba chorych w Polsce | Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce | Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją | Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi |
|---|--|---|---|
| Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | | | |
| 0 | 3500 | 2500 - 3000 | Szacunki własne 15 % z wszystkich nowych zachorowań + nawroty po leczeniu radykalnym |

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU), <https://www.pturol.org.pl/>;
- European Association of Urology (EAU), <https://uroweb.org/>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), <https://www.asco.org/>;
- American Urological Association (AUA), <https://www.auanet.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>;
- European Society of Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.03.2022 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje | |
|---|---|--------------------------|
| EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG, 2022 (Europa) | Wytyczne leczenia 1. linii choroby z przerzutami | |
| | Rekomendacja | Siła rekomendacji |
| | W pierwszej kolejności należy jak najszybciej zaproponować pacjentom objawowym terapię deprywacji androgenowej (ADT) w celu ograniczenia symptomów choroby oraz zmniejszenia ryzyka możliwych poważnych konsekwencji zaawansowanej formy choroby (ucisk na rdzeń kręgowy, złamania patologiczne, niedrożność układu moczowego). | Silna |
| | Należy zastosować leczenie antagonistami LHRH, w szczególności u chorych z kompresją rdzenia kręgowego lub niedrożnością układu moczowego. | Słaba |
| | Rekomenduje się leczenie chirurgiczne i/lub punktową radioterapię każdemu pacjentowi z przerzutami i potwierdzonymi powikłaniami choroby w postaci kompresji rdzenia kręgowego lub patologicznymi złamaniami. | Silna |
| | Rekomenduje się niezwłoczne leczenie systemowe pacjentów bezobjawowych z chorobą przerzutową. | Słaba |
| | Rozważyć opóźnienie wdrożenia ADT u dobrze poinformowanych, bezobjawowych pacjentów z przerzutową chorobą w celu zmniejszenia ryzyka występowania efektów niepożądanych związanych z leczeniem, pod warunkiem regularnego monitorowania choroby. | Słaba |
| | Rekomenduje się krótkotrwałą terapię anty-androgenową lekami starszej generacji, pacjentom z przerzutami raka, leczonym LHRH agonistami, w celu uniknięcia zjawiska „flare-up”. | Słaba |
| | W leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego nie stosować monoterapii lekami anty-androgenowym. | Silna |
| | Należy rozważyć stosowanie skojarzenia ADT z leczeniem systemowym u wszystkich chorych na mPC. | Silna |
| | Nie należy stosować monoterapii ADT u nowo zdiagnozowanych chorych mPC, którzy nie mają przeciwwskazań do leczenia skojarzonego, z oczekiwanym długim czasem życia, którzy akceptują możliwość wystąpienia objawów niepożądanych. | Silna |
| | Rekomenduje się ADT z chemioterapią (docetaksel) wszystkim nowo zdiagnozowanym pacjentom mPC, którzy nie mają przeciwwskazań do stosowania tego leku. | Silna |
| | Rekomenduje się ADT w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem lub apalutamidem lub enzalutamidem wszystkim pacjentom mPC nowo zdiagnozowanym, którzy nie mają przeciwwskazań do stosowania poszczególnych technologii lekowych. | Silna |
| | Rekomenduje się ADT w skojarzeniu z radioterapią (w dawkach jak w badaniu STAMPEDE) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym mPC z postacią <i>low volume</i> ocenioną wg kryteriów CHARTED. | Silna |
| Nie rekomenduje się terapii deprywacji androgenowej z leczeniem miejscowym (radioterapia/chirurgia) pacjentom z postacią przerzutową typu <i>high-volume</i> (zgodnie z CHARTED) poza badaniami klinicznymi. (z wyjątkiem kontroli objawów). | Silna | |
| Nie zaleca się ADT w połączeniu z leczeniem chirurgicznym pacjentom z przerzutami poza badaniami klinicznymi. | Silna | |
| Terapię nakierowaną na leczenie przerzutów zaleca się wyłącznie w ramach badań klinicznych lub dobrze zaplanowanych prospektywnych badaniach kohortowych. | Silna | |
| <i>Siła zaleceń w danych rekomendacjach ma charakter dychotomiczny – silna lub słaba. Silne zalecenie jest ugruntowane w danych lub praktyka kliniczna jest powszechna i prosta w zastosowaniu albo gdy efekty w porównaniu do konsekwencji są znaczne. Przypisanie właściwości: słaba – rekomendacja oparta na niepewnych danych lub</i> | | |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| NCCN, 2022 (USA) | <p><i>istotność statystyczna/kliniczna jest znikoma.</i></p> <p>W ramach wytycznych grupa referencyjna, stanowiąca odpowiednik analizowanej populacji, określona jest terminem <i>castration-naive</i>. Znajdują się w niej pacjenci aktualnie nieleczeni ADT, jednak z uwzględnieniem poddawanych wcześniej terapii deprowacji androgenowej podczas radioterapii w celu wsparcia regeneracji czynności jąder.</p> <p>W przypadku terapii mHSCP rekomenduje się stosowanie monoterapii ADT lub zastosowanie ADT w skojarzeniu z apalutamidem, abirateronem, docetakselem lub enzalutamidem. W terapii pacjentów z przerzutową chorobą o charakterze <i>low-volume</i> rekomenduje się naświetlanie EBRT guza pierwotnego. Autorzy wytycznych wskazują również na możliwość zastosowania przerywanej monoterapii ADT w grupie pacjentów M0 lub M1 celem ograniczenia jej toksyczności.</p> <p>Rekomendowane postępowanie to:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie skojarzone ADT z jednym z nw. preferowanych leków: <ul style="list-style-type: none"> abirateron (kat. 1) apalutamid (kat. 1) docetaksel (kat. 1) enzalutamid (kat. 1) leczenie skojarzone ADT i EBRT (kat. 2A) monoterapia ADT (kat. 2A) <p>Szczegółowe zasady terapii ADT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ADT z intensyfikacją leczenia jest preferowane u większości pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty. Monoterapia ADT jest odpowiednia dla niektórych pacjentów; opcje leczenia u pacjentów z chorobą „castration-naive” M1 to: <ul style="list-style-type: none"> monoterapia ADT (orchidektomia, agonista LHRH, agonista LHRH plus antyandrogen 1. generacji lub antagonist LHRH); orchidektomia plus docetaksel agonista LHRH plus docetaksel (goserelina, histrelina, leuprolid lub triptorelina) agonista LHRH (jak powyżej) plus antyandrogen 1. generacji (nilutamid, flutamid lub b kalutamid) plus docetaksel degarel ks plus docetaksel orchidektomia plus abirateron, enzalutamid lub apalutamid agonista LHRH (jak powyżej) plus abirateron, enzalutamid lub apalutamid degarel ks plus abirateron, enzalutamid lub apalutamid abirateron należy podawać jednocześnie ze sterydami w przypadku naświetlania guza pierwotnego za pomocą EBRT w grupie pacjentów M1 „low volume”, dostępne opcje ADT to agonista LHRH, antagonist LHRH i orchidektomia. <p>W przypadku pacjentów z mHSCP typu <i>low-volume</i> zaleca się radioterapię i ADT szczególnie wśród chorych bez przeciwwskazań do takiego postępowania. Zdaniem autorów korzyści ze stosowania skojarzonej terapii ADT z docetakselem nie są jednoznaczne. W ramach ADT u tych pacjentów rekomenduje się LHRH agonistów, antagonistów lub obustronną orchidektomię. Przeciwnie, radioterapia nie powinna być stosowana u pacjentów z dużym obciążeniem chorobą przerzutową (<i>high-volume</i>). W dyskusji w wytycznych NCCN autorzy wspominają o możliwości leczenia docetakselem pacjentów z mCNPC. W oparciu o wyniki badania CHAARTED eksperci rekomendują rozważenie takiego podejścia przede wszystkim u chorych z postacią <i>high-volume</i> mCNPC w leczeniu skojarzonym z ADT. Z kolei, docetaksel nie powinien być oferowany chorym z postacią <i>low-volume</i> mHSPC z uwagi na brak poprawy przeżycia w dwóch próbach klinicznych - ECOG i GETUG-AFU 15.</p> <p>Poziom i siła dowodów Siła zaleceń: <i>katęgoria 1 - rekomendacja na podstawie dowodów o wysokiej jakości, jednolity konsensus wśród członków NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> <i>katęgoria 2A - rekomendacja na podstawie dowodów o niższej jakości, jednolity konsensus wśród członków NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> <i>katęgoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodów o niższej jakości, konsensus wśród członków NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> <i>katęgoria 3 - rekomendacja na podstawie dowodów o dowolnym poziomie jakości, wyraźny brak konsensusu wśród członków NCCN co do tego, że interwencja jest właściwa.</i></p> |
| ASCO, 2021 (USA) | <p>Standardowa terapia chorych z niekastrowanym mPC: leczenie chorych docetakselem, octanem abirateronu, enzalutamidem lub apalutamidem (4 rozdzielne możliwości) w skojarzeniu z terapią androgenową. Technologii lekowych nie można łączyć.</p> <p><i>Siła rekomendacji – silna, jakość dowodów: brak.</i></p> <p>Skojarzenie <u>ADT z docetakselem</u> zaleca się u chorych z chorobą przerzutową typu <i>high-volume</i> (kryteria CHAARTED), którzy kwalifikują się do chemioterapii, natomiast u osób z chorobą przerzutową typu <i>low-volume</i> nie jest zalecany. Rekomenduje się 6 dawek w odstępach co 3 tygodnie po 75 mg/m² docetakselu samodzielnie (zgodnie z CHAARTED) lub w skojarzeniu z prednizolonem (wg schematu STAMPEDE).</p> <p><i>Siła rekomendacji – silna; jakość dowodów: duża</i></p> <p>Skojarzenie <u>ADT z abirateronem</u> zaleca się chorym z nowo zdiagnozowanym, niekastrowanym mPC z grupy <i>low-risk</i> i <i>high-risk</i>, zgodnie ze schematem odpowiednio STAMPEDE I LATITUDE. Zaleca się przyjmowanie dawki 1000 mg abirateronu w skojarzeniu z prednizolonem lub prednizolonem (w dawce 5 mg) codziennie, aż do wystąpienia udokumentowanej progresji choroby.</p> <p><i>Siła rekomendacji: low-risk – umiarkowana, high-risk – silna, dawkowanie – silna; jakość dowodów: wysoka</i></p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|--|
| | <p>Skojarzenie ADT z enzalutamidem może być zaproponowane zarówno pacjentom nowo zdiagnozowanym, jak i poddanym wcześniej radykalnej radioterapii lub prostatektomii. Wykazano krótkoterminowe korzyści w przeżywalności ogółem w porównaniu do samej ADT. Zaleca się podawanie enzalutamidu w dawce 160 mg dziennie w skojarzeniu z ADT (zgodnie z badaniem ENZAMET).</p> <p><i>Siła rekomendacji: silna; jakość dowodów: wysoka</i></p> <p>Skojarzenie ADT z apalutamidem może być oferowane pacjentom z rozpoznany niekastrowanym, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego lub poddanym wcześniej terapii radykalnej chemioterapii lub prostatektomii. Mogą to być również pacjenci wcześniej leczeni przy zastosowaniu docetakselu. Zaleca się stosowanie apalutamidu w dawce 240 mg dziennie w skojarzeniu z ADT (zgodnie z badaniem TITAN).</p> <p><i>Siła rekomendacji: silna; jakość dowodów: wysoka</i></p> <p><u>Jakość dowodów:</u> <i>Wysoka – autorzy wytycznych są bardzo pewni, że prawdziwy efekt terapii jest zbliżony do szacowanego; umiarkowana – autorzy wytycznych są umiarkowanie pewni oszacowanego efektu terapii: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest on znacząco różny; niska – ograniczone zaufanie do oszacowanego efektu terapii, rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowanego; bardzo niska – autorzy wytycznych wskazują na bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu terapii, rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie się znacznie różnić od oszacowanego.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> <i>Silna – w zaleceniach dotyczących interwencji pożądane efekty interwencji przeważają nad jej efektami niepożądanymi, w zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane skutki interwencji przeważają nad jej efektami pożądanymi;</i> <i>Słaba – w zaleceniach dotyczących interwencji pożądane efekty interwencji prawdopodobnie przeważają nad efektami niepożądanymi, ale istnieje znaczna niepewność, w zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane efekty interwencji prawdopodobnie przeważają nad efektami pożądanymi, ale istnieje znaczna niepewność.</i></p> |
| <p>AUA-ASTRO-SUO, 2021 (USA)</p> | <p>Przerzutowy hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego ADT z zastosowaniem agonistów lub antagonistów LHRH albo kastracją chirurgiczną (rekomendacja silna, poziom dowodów: B).</p> <p>Kontynuacja ADT w połączeniu z leczeniem ukierunkowanym na szlak androgenowy (octan abirateronu plus prednizon, apalutamid, enzalutamid) lub chemioterapią (docetaksel) (rekomendacja silna, poziom dowodów: A).</p> <p>Zaproponować pierwotną radioterapię na gruczoł krokowy w połączeniu z ADT u wybranych pacjentów z chorobą przerzutową o małej objętości ((rekomendacja warunkowa, poziom dowodów: C).</p> <p>Nie rekomenduje się podawania antyandrogenów 1. generacji (bikalutamid, flutamid, nilutamid) w połączeniu z agonistami LHRH, z wyjątkiem blokowania wzrostu stężenia testosteronu (zjawisko „flare”) (rekomendacja silna, poziom dowodów: A).</p> <p>Ponadto, nie rekomenduje się stosowania doustnych terapii ukierunkowanych na szlak androgenowy bez ADT (tj. octanu abirateronu+prednizonu, apalutamidu, bikalutamidu, darolutomidu, enzalutamidu, flutamidu, nilutamidu) (opinia eksperta).</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>silna – zastosowanie rekomendacji wpływa w sposób znaczący na korzyści/ryzyka związane ze stanem pacjenta,</i> • <i>średnia – zastosowanie rekomendacji wpływa przeciętnie na korzyści/ryzyka związane ze stanem pacjenta,</i> • <i>warunkowa – zastosowanie rekomendacji nie jest poparte bezpośrednią przewagą korzyści lub ryzyk związanych ze stanem pacjenta lub gdy występuje silne zróżnicowanie stosunku korzyści/koszty zastosowanej technologii.</i> <p><u>Siła dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>A – rekomendacja oparta o dowody silne lub o umiarkowanej sile,</i> • <i>B – rekomendacja poparta słabymi, niepewnymi badaniami, ale dodatkowa ewidencja prawdopodobnie bez wpływu na wynik,</i> • <i>C – rekomendacja poparta słabymi dowodami, dodatkowa ewidencja z dużym prawdopodobieństwem może wpłynąć na decyzję rekomendacji.</i> |
| <p>ESMO, 2020 (Europa)</p> | <p>Wytyczne, w odniesieniu do populacji chorych z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (mHNPC), zalecają w pierwszej linii stosowanie terapii skojarzonej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADT + abirateron/prednizon lub ADT + docetaksel lub ADT + enzalutamid lub ADT + apalutamid [I, A] • monoterapia ADT w przypadku pacjentów, u których występuje nietolerancja na powyższe schematy leczenia [III, A] • radioterapia z leczeniem systemowym dla pacjentów <i>low-volume</i>, w przypadku guzów pierwotnych [I, A] <p>Autorzy podkreślają, że dodanie abirateronu, apalutamidu, enzalutamidu lub docetakselu do ADT odpowiadało za poprawę przeżycia całkowitego wśród chorych z mHSPC. Podkreśla się jednak, że badania wskazujące na skuteczność takiego leczenia uwzględniały pacjentów z nowo rozpoznany przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, dlatego powyższe wnioski powinny być z ostrożnością rozszerzane na populację chorych z nawrotem przerzutowej choroby po wcześniejszej terapii miejscowej.</p> <p>Równolegle zaznacza się konieczność monitorowania stanu kości i prewencji CTIBL (<i>cancer treatment-induced bone loss</i>).</p> <p><u>Poziom i siła dowodów</u> <u>Poziom wiarygodności danych:</u> <i>I - dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby, dobra jakość metodologiczna (niski potencjał stronniczości) lub dobrze przeprowadzone metaanalizy badań z randomizacją bez niejednorodności;</i> <i>II - małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich prób lub prób z wykazaną niejednorodnością;</i> <i>III – prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | A - mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane; B – mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane; C - niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści nie przeważające nad ryzykiem, opcjonalne. |
| NICE, 2021b (UK) | Wytyczne wskazują na konieczność rozpoczęcia leczenia docetakselem (o ile nie występują przeciwwskazania) w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenowej, którego podawanie należy rozpocząć w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia ADT, w dawce 75 mg/m ² (bez lub z dodatkiem prednizolonu). Rekomenduje się również obustronną orchidektomię u pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty jako alternatywę terapii antagonistami LHRH. W pierwszej linii leczenia choroby z przerzutami nie zaleca się skojarzonej blokady androgenowej. W przypadku osób z przerzutowym rakiem stercza, które akceptują ryzyko wpływu na przeżycie i możliwość wystąpienia ginekomastii, ale chcą zachować funkcje seksualne, rekomenduje się stosowanie monoterapii antyandrogenowej – b kalutamid (150 mg). U osób z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, które przyjmują bikalutamid w monoterapii i które nie utrzymują zadowolających funkcji seksualnych, należy rozpocząć terapię deprywacją androgenową i przerwać leczenie bikalutamidem. <i>Siła rekomendacji: nie podano</i> |
| Skróty: ASCO – American Society of Clinical Oncology, AUA – American Urological Association, ASTRO - American Society for Radiation Oncology, EAU - European Association of Urology, ESUR - European Society of Urogenital Radiology, EANM - European Association of Nuclear Medicine, ESMO - European Society for Medical Oncology, ESTRO - European Society for Radiotherapy & Oncology, ISUP - International Society of Urological Pathology, NCCN - National Comprehensive Cancer Network, NICE - The National Institute for Health and Care Excellence, SOIG - International Society of Geriatric Oncology, SUO - Society of Urologic Oncology | |

Enzalutamid w leczeniu pacjentów z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego jest zalecany w większości aktualnych wytycznych: ESMO, AUA-ASTRO-SUO, ASCO, NCCN i EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG. NICE nie wymienia enzalutamidu w swoich wytycznych, natomiast należy zauważyć, że stosowanie enzalutamidu w mHSPC uzyskało pozytywną rekomendację refundacyjną NICE w 2021 r. (patrz tab. 94 w niniejszej AWA).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

| Ekspert | Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | |
|--|---|---|
| | | Chemioterapia |
| Aktualnie stosowane technologie medyczne | Odsetek pacjentów stosujących aktualnie: | |
| | 60 | 40 |
| | Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: | |
| | 30 | 30 |
| Technologia najskuteczniejsza | Chemioterapia | - |
| Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje b bibliograficzne | Zgodnie ze standardami postępowania | Chorzy nie kwalifikujący się do CT – a ew. wejdą do programu lekowego |

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2022.41), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach refundacji aptecznej: goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum, degareliks, flutamidum, prednisolonum, prednisonum;
- w ramach katalogu chemioterapii: bicalutamidum i docetaxelum.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 20.04.2022 r.

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|--|--------|----------------|----------|----------|----------|----|----------|
| Refundacja apteczna | | | | | | | |
| 129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę Goserelinum | | | | | | | |
| Reseligo, implant w amp.-strz., 10,8 mg | 1 szt. | 05909991256210 | 477,36 | 501,23 | 525,60 | R | 9,00 |

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|--|--|----------------|----------|----------|----------|-------------|----------|
| Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg | 1 szt. | 05909991256197 | 151,20 | 158,76 | 175,20 | R | 3,20 |
| Xanderla, implant w amp.-strz., 3.6 mg | 1 amp.-strzyk. | 05909991335564 | 151,20 | 158,76 | 175,20 | R | 3,20 |
| Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10.8 mg | 1 amp.-strzyk. | 05909991335595 | 453,60 | 476,28 | 500,69 | R | 8,96 |
| Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg | 1 amp.-strz. | 05909990082315 | 208,98 | 219,43 | 175,20 | R | 63,87 |
| Zoladex LA, implant podskórny, 10.8 mg | 1 amp.-strz. | 05909990783212 | 657,58 | 690,46 | 525,60 | R | 198,22 |
| 129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę | | | | | | | |
| Leuprorelinum | | | | | | | |
| Eligard 22,5 mg, proszek i rozp. do sporz. roztworu do wstrzykiwań, 22,5 mg | 1 zest. (tacki) | 05909990075751 | 596,67 | 626,50 | 563,14 | R | 98,22 |
| Eligard 45 mg, proszek i rozp. do sporz. roztworu do wstrzykiwań, 45 mg | 1 zest. (2 strz.napel.) | 05909990634057 | 1128,72 | 1185,16 | 1126,29 | R | 116,09 |
| Eligard 7,5 mg, proszek i rozp. do sporz. roztworu do wstrzykiwań, 7.5 mg | 1 zest. (tacki) | 05909990075768 | 254,98 | 267,73 | 187,71 | R | 99,97 |
| Leuprostin, implant, 3.6 mg | 1 implant | 05909990836246 | 190,08 | 199,58 | 187,71 | R | 31,82 |
| Leuprostin, implant, 5 mg | 1 implant | 05909990836277 | 517,21 | 543,07 | 563,14 | R | 14,79 |
| Librexa, implant w amp.-strzyk., 11.25 mg | 1 amp.-strzyk. | 05906720536582 | 495,72 | 520,51 | 545,77 | R | 9,60 |
| 129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę | | | | | | | |
| Triptorelinum | | | | | | | |
| Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozp. do sporz. zawiesiny o przedł. uwaln. do wstrzyk., 11.25 mg | 1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz. + 2 igły | 05909990894413 | 559,44 | 587,41 | 563,14 | R | 59,13 |
| Diphereline SR 3,75, proszek i rozp. do sporz. zawiesiny o przedł. uwaln. do wstrzyk., 3.75 mg | 1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz. + 2 igły | 05909990486915 | 268,92 | 282,37 | 175,20 | R | 126,81 |
| 237.0, Leki przeciwnowotworowe - antagoniści hormonów i leki zbliżone – degareliks | | | | | | | |
| Degareliks | | | | | | | |
| Firmagon, proszek i rozp. do sporz. r-ru do wstrzyk., 120 mg | 2 fiol. z prosz. i 2 fiol. z rozp. | 05909990774869 | 1496,29 | 1571,10 | 1619,24 | R | 9,48 |
| Firmagon, proszek i rozp. do sporz. r-ru do wstrzyk., 80 mg | 1 fiol. z prosz. i 1 amp-strz. rozp. | 05909990774852 | 498,71 | 523,65 | 549,24 | R | 3,20 |
| 131.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyandrogeny o budowie niesteroidowej | | | | | | | |
| Flutamidum | | | | | | | |
| Apo-Flutam, tabl. powł., 250 mg | 30 szt. | 05909990941612 | 17,22 | 18,08 | 21,44 | B do limitu | 1,77 |
| Apo-Flutam, tabl. powł., 250 mg | 90 szt. | 05909990941629 | 51,80 | 54,39 | 64,33 | B do limitu | 0,00 |
| Flutamid Egis, tabl., 250 mg | 100 szt. | 05909990139217 | 54,00 | 56,70 | 67,24 | B do limitu | 0,00 |
| 82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednisolon | | | | | | | |
| Prednisolonum | | | | | | | |
| Encorton, tabl., 5 mg | 20 szt. | 05904374007946 | 9,61 | 10,09 | 8,78 | R | 7,14 |
| Predasol, tabl., 20 mg | 20 szt. | 05909991356712 | 27,00 | 28,35 | 35,10 | R | 4,27 |
| 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednison | | | | | | | |
| Prednisonum | | | | | | | |
| Encorton, tabl., 1 mg | 20 szt. | 05909991289416 | 7,45 | 7,82 | 1,18 | R | 8,20 |
| Encorton, tabl., 1 mg | 20 szt. | 05909991289416 | 7,45 | 7,82 | 1,18 | B do limitu | 7,02 |
| Encorton, tabl., 10 mg | 20 szt. | 05909990405312 | 16,20 | 17,01 | 11,84 | R | 11,70 |
| Encorton, tabl., 10 mg | 20 szt. | 05909990405312 | 16,20 | 17,01 | 11,84 | B do limitu | 8,50 |
| Encorton, tabl., 20 mg | 20 szt. | 05909990405411 | 21,60 | 22,68 | 23,68 | R | 8,54 |
| Encorton, tabl., 20 mg | 20 szt. | 05909990405411 | 21,60 | 22,68 | 23,68 | B do limitu | 4,27 |
| Encorton, tabl., 5 mg | 100 szt. | 05909990641192 | 22,45 | 23,57 | 29,60 | R | 5,33 |
| Encorton, tabl., 5 mg | 100 szt. | 05909990641192 | 22,45 | 23,57 | 29,60 | B do limitu | 0,00 |
| Encorton, tabl., 5 mg | 20 szt. | 05909990641185 | 9,72 | 10,21 | 5,92 | R | 9,37 |
| Encorton, tabl., 5 mg | 20 szt. | 05909990641185 | 9,72 | 10,21 | 5,92 | B do limitu | 6,17 |
| Katalog chemioterapii | | | | | | | |
| 1002.0, Bicalutamidum | | | | | | | |
| Bicalutamidum | | | | | | | |
| Bicalutamide Accord, tabl. powł., 50 mg | 28 szt. | 05909990851188 | 18,36 | 19,28 | 19,28 | B | 0 |
| Binabic, tabl. powł., 150 mg | 28 szt. | 05909990697427 | 146,88 | 154,22 | 154,22 | B | 0 |
| Binabic, tabl. powł., 50 mg | 28 szt. | 05909990696963 | 51,30 | 53,87 | 51,41 | B | 0 |

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|--|------------------|----------------|----------|----------|----------|----|----------|
| 1013.0, Docetaxelum Docetaxelum | | | | | | | |
| Docetaxel - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 16 ml | 05909990850280 | 432,00 | 453,60 | 453,60 | B | 0 |
| Docetaxel - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 2 ml | 05909990777006 | 54,00 | 56,70 | 56,70 | B | 0 |
| Docetaxel - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 8 ml | 05909990777020 | 216,00 | 226,80 | 226,80 | B | 0 |
| Docetaxel Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol. po 1 ml | 05909990994557 | 32,40 | 34,02 | 34,02 | B | 0 |
| Docetaxel Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol. po 4 ml | 05909990994564 | 129,60 | 136,08 | 136,08 | B | 0 |
| Docetaxel Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol. po 8 ml | 05909990994601 | 259,20 | 272,16 | 272,16 | B | 0 |
| Skróty: B – bezpłatny, R - ryczałt | | | | | | | |

Spośród świadczeń refundowana jest radioterapia w zakresie „Leczenie szpitalne” (załącznik nr 1d, zarządzenie 55/2021/DSOZ).

Ponadto, w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C61 refundowane są również: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, winkrystyna i winorelbina, jednak nie są one zalecane w wytycznych klinicznych.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • terapia deprivacją androgenów (ADT) w monoterapii lub skojarzeniu: <ul style="list-style-type: none"> ○ goserelina; ○ leuprorelina; ○ tryptorelina; ○ degarelik; • docetaksel; • radioterapia (w populacji <i>low volume</i>). | <ul style="list-style-type: none"> • terapie zalecane przez wytyczne AUA 2020, EAU 2020, ESMO 2020 i NCCN 2020 oraz klinicystów ankietowanych przez wnioskodawcę • terapie obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce | <p>Wybór zasadny, wybrane terapie są finansowane ze środków publicznych w Polsce, jak również stanowią standardowe postępowanie opisywane w wytycznych klinicznych.</p> <p>Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny również wskazał hormonoterapię i chemioterapię jako technologie opcjonalne.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny spełnił wymogi art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji oraz w § 4 ust. 3 pkt 1 rozporządzenia MZ ws. minimalnych wymagań.</p> <p>Wybór komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku jest spójny.</p> |

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 dla leku Xtandi (enzalutamid) stosowanego w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Poniżej w tabeli zamieszczono kryteria selekcji badań dla porównania bezpośredniego.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy - porównanie bezpośrednie

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|----------------|--|---|--------------------|
| Populacja | Dorośli mężczyźni chorzy na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami. | Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego. | Brak uwag |
| Interwencja | Enzalutamid stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xtandi: Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki miękkie po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. U chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH). | Inna niż wyżej wymieniona. | Brak uwag |
| Komparatory | <ul style="list-style-type: none"> Leki stosowane w ramach deprivacji androgenowej w monoterapii lub w skojarzeniu: gosereлина, leuprorelina, tryptorelina, degarelik Komentarz wnioskodawcy: dopuszczano także włączenie badań, w których autorzy publikacji nie zdefiniowali konkretnie leków stosowanych w ramach ADT, gdyż praktyka kliniczna w innych krajach może różnić się od polskiej, przez co chorzy mogli stosować także innych agonistów/antagonistów LHRH. <ul style="list-style-type: none"> Docetaksel Radioterapia Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy. | Niezgodne z założonymi. | Prawidłowo dobrane |
| Punkty końcowe | Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite; przeżycie wolne od progresji choroby; progresja, odpowiedź PSA; odpowiedź na leczenie wg kryterium RECIST 1.1.; zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego; zdarzenia związane z układem kostnym; oporność na kastrację; ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, bólu); profil bezpieczeństwa. | Niezgodne z założonymi. | Prawidłowo dobrane |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|---------------|--|---|--------------------|
| Typ badań | Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) - kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) | Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe | Brak uwag |
| Inne kryteria | <ul style="list-style-type: none"> Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie Publikacje pełnotekstowe Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla najdłuższych okresów obserwacji lub wyniki dla następujących subpopulacji: <ul style="list-style-type: none"> chorzy z dużą objętością choroby (HV, ang. high volume); chorzy z małą objętością choroby (LV, ang. low volume); chorzy wcześniej leczeni miejscowo (PLT, ang. previous local therapy); chorzy nowozdiagnozowani wysokiego ryzyka (NDRH, ang. newly-diagnosed high-risk). Analizy post-hoc jeśli będą zawierały wyniki dla następujących subpopulacji: <ul style="list-style-type: none"> chorzy z dużą objętością choroby (HV, ang. high volume); chorzy z małą objętością choroby (LV, ang. low volume); chorzy wcześniej leczeni miejscowo (PLT, ang. previous local therapy); chorzy nowozdiagnozowani wysokiego ryzyka (NDRH, ang. newly-diagnosed high-risk). | Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście | Brak uwag |
| | Publikacje w językach: polskim i angielskim | Publikacje w językach innych niż polski lub angielski. | Brak uwag |

Powyższa tabela zawiera kryteria określone dla wyszukiwania w bazach głównych (podetap I). Kryteria dla wyszukiwania na stronie EMA (podetap II) i w bazach dodatkowych (podetap IIb – dodatkowa ocena bezpieczeństwa) zamieszczono w tabeli 1 w AK wnioskodawcy.

Ze względu na fakt, iż nie istnieją badania kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania enzalutamidu z docetakselem i radioterapią, wnioskodawca przeprowadził metaanalizę sieciową. Na jej podstawie możliwa będzie porównawcza analiza skuteczności i bezpieczeństwa ENZ+ADT względem docetakselu i radioterapii.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy - porównanie pośrednie (NMA)

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-----------|---|---|--------------------|
| Populacja | Dorośli mężczyźni chorzy na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami. Komentarz wnioskodawcy: W ramach porównania pośredniego rozważano przedstawienie wyników z wyodrębnieniem następujących populacji: <ul style="list-style-type: none"> populacja ogólna (TP, ang. total population); chorzy nowozdiagnozowani wysokiego ryzyka (NDHR, ang. newly-diagnosed high-risk); chorzy z dużą objętością choroby (HV, ang. high volume); chorzy z małą objętością choroby (LV, ang. low volume); chorzy wcześniej leczeni miejscowo (PLT, ang. previous local therapy). Wyniki dla populacji ogólnej należy uznać za analizę podstawową w przypadku porównania enzalutamidu z docetakselem i terapią deprywacji androgenowej. Z kolei zgodnie z wytycznymi radioterapia jest zalecana u chorych z małą objętością choroby (ang. low volume), | Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego. | Brak uwag |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-----------------------|---|---|--------------------|
| | dlatego w analizie uwzględniano wyniki dla radioterapii wyłącznie w tej populacji. | | |
| Interwencja | <ul style="list-style-type: none"> Docetaksel Radioterapia | Niezgodne z założonymi | Brak uwag |
| Komparatory | <ul style="list-style-type: none"> Leki spośród wymienionych powyżej. Leki stosowane w ramach deprywacji androgenowej: goserelina, leuprorelina, tryptorelina, degarel ks . <p>Komentarz: dopuszczano także włączenie badań, w których autorzy publikacji nie zdefiniowali konkretnie leków stosowanych w ramach ADT, gdyż praktyka kliniczna w innych krajach może różnić się od polskiej, przez co chorzy mogli stosować także innych agonistów/antagonistów LHRH.</p> <p>Metodyka metaanalizy sieciowej dopuszcza zatem zbudowanie sieci powiązań pomiędzy badaniami porównującymi ADT vs DOC/RT oraz badaniami porównującymi DOC vs RT.</p> | Niezgodny z założonymi | Prawidłowo dobrane |
| Punkty końcowe | <p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas przeżycia całkowitego (OS) czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS); czas do wystąpienia zdarzenia związanego z układem kostnym (TTSSE); czas do wystąpienia oporności na kastrację (TTCR); czas do zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego (TINAT); czas do wystąpienia progresji PSA (TPSA). <p>Komentarz: w ramach NMA rozważano analizę parametrów HR dla punktów końcowych wyrażonych jako time-to-event. Odstąpiono od oceny zmiennych dychotomicznych tj. częstości występowania zdarzeń, ze względu na rozbieżności w okresie obserwacji między badaniami. W badaniach onkologicznych współczynnik ryzyka (HR) jest uważany za najważniejszy parametr służący do interpretacji skuteczności leczenia, a także najistotniejszy parametr uwzględniany w metaanalizie danych.</p> | Niezgodne z założonymi | Prawidłowo dobrane |
| Typ badań | Badania randomizowane, eksperymentalne z grupą kontrolną. | Opracowania wtórne (przeglądy, opracowania poglądowe), opisy przypadków, badania obserwacyjne, badania jednoramienne, abstrakty konferencyjne | Brak uwag |
| Inne kryteria | Publikacje pełnotekstowe. Włączano wyłącznie badania, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych w grupie. | Publikacje w językach innych niż polski i angielski | Brak uwag |
| | Publikacje w językach: polskim i angielskim. | | |

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach m.in. w Medline (przez Ovid), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 18.05.2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 15.03.2022 r.

W wyniku wyszukiwań własnych Agencji, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy odnaleźli badania:

- Shore, ND, T Iguchi, A Villers i in., i „Enzalutamide in metastatic hormone-sensitive prostate cancer patients who received prior antiandrogen therapy: post hoc analysis of ARCHES” 206, nr SUPPL 3 (2021): e585;
- Armstrong, AJ, T Iguchi, A Azad i in. „The efficacy of enzalutamide (ENZA) plus androgen deprivation therapy (ADT) on bone oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer: a post hoc analysis of ARCHES” 39, nr 15 SUPPL (2021);
- Azad, AA, AJ Armstrong, A Alcaraz i in. „Efficacy of enzalutamide in subgroups of men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer based on prior therapy, disease volume, and risk”, *Prostate Cancer Prostatic Dis* (2021);
- Armstrong, AJ, T Iguchi, AA Azad i in. „LBA25 Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: a phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC)” (2021) vol. 32, suppl. 5: S1300-S1301 – abstrakt konferencyjny, w którym opublikowane finalne wyniki analizy przeżycia z badania ARCHES.
- Patrick-Miller L.J., Chen Y.-H., Carducci M.A. i in. „Quality of life (QOL) analysis from E3805, chemohormonal androgen ablation randomized trial (CHAARTED) in prostate cancer (PrCa)”. DOI: 10.1200/jco.2016.34.2_suppl.286 *Journal of Clin Oncol* 34, no. 2_suppl: 286
- Patrick-Miller, LJ, Y-H Chen, MA Carducci, D Cella, RS DiPaola, BA Gartrell, G Liu, i in. „Quality of life (QOL) analysis from CHAARTED: chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer (E3805)” 34 (2016)

Oraz dodatkowe badania opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego:

- Stenzl A., Shore N.D., Villers A., Iguchi T., Gomez-Veiga F. i in. „Clinical outcomes of patients with metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) with Prostate-Specific Antigen (PSA) decline to undetectable levels on enzalutamide (ENZA): Post hoc analysis of ARCHES”. *European Urology. Conference: EAU22 - 37th Annual EAU Congress. Amsterdam Netherlands. 81(Supplement 1) (pp S778-S779), 2022.*;
- Stockler, MR, AJ Martin, ID Davis, HM Dhillon, SD Begbie, KN Chi, S Chowdhury, i in. „Health-Related Quality of Life in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer: ENZAMET (ANZUP 1304), an International, Randomized Phase III Trial Led by ANZUP”

Ostatecznie badania Azad 2021, Armstrong 2021 i Stockler 2022 zostały uwzględnione w ramach uzupełnienia AK wnioskodawcy.

Natomiast dwóch pierwszych badań (Shore 2021, Armstrong 2021), wnioskodawca nie uwzględnił w AK, z uwagi na fakt, że są to analizy post-hoc, nie zawierające wyników określonych *a priori* w schemacie PICOS. Również publikacja Stenzl 2022 nie zawierała wyników dla subpopulacji określonych *a priori* w ramach PICOS. Badania Patrick-Miller nie zostały włączone do AK wnioskodawcy, ponieważ nie spełniają kryterium włączenia do analizy w odniesieniu do punktów końcowych, które zostały zdefiniowane w ramach PICOS.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwa enzalutamidu względem ADT:

- ARCHES – badanie randomizowane, podwójne zaślepienie fazy III;
- ENZAMET – badanie randomizowane, otwarte, fazy III;
- Vaishampayan 2021 – badanie randomizowane, otwarte, fazy III (publikacja Vaishampayan 2021).

oraz 5 badań RCT, otwartych, wykorzystanych do przeprowadzenia metaanalizy sieciowej, w tym:

- 3 badania porównujące DOC+ADT vs ADT: CHAARTED, GETUG AFU-15 i STAMPEDE-1;
- 2 badania porównujące RT+ADT vs ADT: HORRAD i STAMPEDE-4.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|--|---|
| Badania dla enzalutamidu | | | |
| ARCHES <i>(Armstrong 2019; Stenzl 2020, Azad 2021, Iguchi 2021; Dane od Wnioskodawcy; ab. konf. Stenzl 2019a, ab. konf. Shore 2020, ab. konf. Shore 2020a; ab. konf. Armstrong 2021, ab. konf. ESMO 2021)</i> <u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma Inc. oraz Pfizer Inc. | <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe (202); międzynarodowe; dwuramienne; kontrolowane placebo; podwójnie zaślepienie; randomizowane; faza III; typ hipotezy: superiority; okres obserwacji: analiza śródkresowa - 14,4 mies., analiza finalna - 44,6 mies.; interwencje: <u>Grupa ENZ+ADT</u> ENZ 160 mg/dobę (w postaci 4 białych lub prawie białych, podłużnych miękkich kapsulek żelatynowych, które są wypełnione przezroczystym, żółtawym roztworem zawierającym 2 przeciwutleniacze 40 mg) p.o. w skojarzeniu z ADT. <u>Grupa PLC+ADT</u> PLC (w postaci miękkich kapsulek żelatynowych) p.o. w skojarzeniu z ADT. Podczas badania dozwolone było leczenie wspomagające (szczegóły w Tabeli 12.8.1 w AKL wnioskodawcy). | <u>Kryteria włączenia (najważniejsze):</u> <ul style="list-style-type: none"> dorośli mężczyźni (wiek ≥ 18); potwierdzony patologicznie (histologicznie lub cytologicznie) gruczolakorak prostaty bez zróżnicowania neuroendokrynnego, komórek sygnetywanych lub histologii drobnokomórkowej, hormonowrażliwy (de novo albo nawrót po wcześniejszej terapii miejscowej); stan sprawności ECOG: 0 lub 1; choroba przerzutowa potwierdzona prześwietleniem kości lub przerzutami w TK lub MRI; dozwolona terapia ADT agonistą lub antagonistą LHRH lub obustronna orchidektomia (tj. kastracja medyczna lub chirurgiczna) w wywiadzie; dozwolona była terapia DOC do 6 cykli w wywiadzie; oczekiwana długość życia wynosząca ≥ 12 miesięcy według badacza; brak problemów z przyjmowaniem (połykaniem) leku i przestrzegania procedur medycznych; mężczyźni aktywni seksualnie oraz ich partnerki będące w wieku rozrodczym muszą stosować 2 metody antykoncepcji przez okres od badania przesiewowego do 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku. Metody antykoncepcji obejmują użycie prezerwatyw oraz dodatkowo jedną z wymienionych metod (szczegóły w Tabeli 12.8.1 w AKL wnioskodawcy) <u>Liczba pacjentów</u> Grupa ENZ+ADT: 574 Grupa PLC+ADT: 576 | <u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> radiologiczna progresja choroby lub zgon; <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite; progresja PSA; odpowiedź PSA; odpowiedź na leczenie wg RECIST; pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego; zdarzenia związane z układem kostnym; oporność na kastrację; jakość życia związana ze zdrowiem; progresja bólu; profil bezpieczeństwa. |
| ENZAMET <i>(Davis 2019, Stockler 2022)</i> <u>Źródło finansowania:</u> Astellas Scientific, Medical Affairs, grant nr 704970, Cancer Clinical Trials Program of Cancer Australia, stypendium (APP1102604), granty (1037786 oraz 1150467) z National Health and Medical Research Council of the Australian Government Department of Health; | <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe (83); międzynarodowe; randomizowane; dwuramienne; otwarte, faza III; otwarte; typ hipotezy: superiority; okres obserwacji: mediana okresu obserwacji 34 mies.; interwencje: <u>Grupa ENZ+ADT</u> ENZ w postaci miękkich kapsulek żelatynowych 40 mg p.o. w dawce 160 mg (4 kapsułki) raz dziennie, podawany do momentu wystąpienia klinicznej progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. W przypadku gdy chory otrzymuje NSAA, wówczas podawanie NSAA zostaje przerwane w momencie randomizacji, a leczenie ENZ | <u>Kryteria włączenia (najważniejsze):</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; przerzutowy gruczolakorak prostaty; zmiany docelowe lub inne niż docelowe określone zgodnie z kryteriami wg RECIST 1.1; odpowiednia czynność szpiku kostnego; odpowiednia czynność wątroby; odpowiednia czynność nerek: obliczony klirens kreatyniny >30 ml/min (Cockcroft-Gault); stan sprawności wg ECOG wynoszący 0-2 (chorzy ze stanem sprawności wynoszącym 2 kwalifikują się tylko wtedy, gdy pogorszenie stanu sprawności jest spowodowane chorobą); rozpoczęcie leczenia jest możliwe do rozpoczęcia w ciągu 7 dni po randomizacji; supresję testosteronu rozpoczęto do 12 tygodni przed randomizacją, wcześniejsza adiuwantowa supresja testosteronu do 24 miesięcy była dozwolona, jeśli leczenie zostało zakończone co najmniej 12 miesięcy wcześniej. | <u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite; <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> kliniczna progresja choroby lub zgon; profil bezpieczeństwa. |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|--|---|
| | <p>rozpoczyna się w ciągu 7 dni lub od dnia randomizacji.</p> <p>Siła działania ENZ zwiększa się w przypadku jednoczesnego podawania silnych inh bitorów CYP2C8, np. gemfibrozylu. Zaleca się odstawienie tych leków przed rozpoczęciem leczenia ENZ. Jeśli jednak odstawienie tych leków nie było możliwe, chorzy będą musieli rozpocząć stosowanie ENZ w dawce 80 mg dziennie. Chorym nie zwiększano dawki ENZ do 160 mg, dopóki nie zaprzestali jednoczesnego stosowania silnego inh bitora CYP2C8.</p> <p><u>Grupa NSAA+ADT</u> standardowa niesteroidowa terapia antyandrogenowa (NSAA), czyli bikalutamid 50 mg dziennie, nilutamid 150 mg dziennie lub flutamid 250 mg trzy razy dziennie. O wyborze NSAA decydował lekarz prowadzący.</p> <p>Leczenie wspomagające: wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymali standardową terapię podstawową (LHRH lub kastracja chirurgiczna). Wybór terapii zależał od decyzji lekarza prowadzącego.</p> | <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa ENZ+ADT: 563 Grupa NSAA+ADT: 562</p> | |
| <p>Vaishampayan 2021 (<i>Vaishampayan 2021 [publikacja + protokół do badania]</i>) <u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma Global Development Inc. oraz grant nr 1R21CA235541-01A1 przyznany przez Ośrodek Badania Nowotworów Narodowego Instytutu Zdrowia</p> | <ul style="list-style-type: none"> • wielośrodkowe (4) • otwarte • randomizowane • faza II • dwuramienne • typ hipotezy: superiority; • okres obserwacji: analiza OS: 39,0 (0,4; 60,7) mies., analiza TPSA: 8,6 (0,2; 48,1) mies.; data odcięcia danych: marzec 2020 r.; • interwencje: <p><u>Grupa ENZ+ADT</u> ENZ 160 mg/dobę (4 kapsułki po 40 mg) p.o. w skojarzeniu z ADT.</p> <p>W trakcie trwania badania możliwa była redukcja maksymalnie 2 dawek ENZ do odpowiednio 120 mg i 80 mg p.o. na dobę. W przypadku działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia oraz 2 stopnia utrzymujących się przez minimum 7 dni, wstrzymywano leczenie do czasu ich ustąpienia i powrotu do 1 stopnia lub stanu wyjściowego.</p> <p><u>Grupa BIK+ADT</u> B kalutamid 50 mg p.o. w skojarzeniu z ADT.</p> <p><u>Leczenie wspomagające</u> wszyscy chorzy stosowali analogi LHRH (octan leuprolidu, octan gosereliny lub inny preparat zatwierdzony przez</p> | <p><u>Kryteria włączenia (najważniejsze):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • histologicznie potwierdzony gruczolakorak prostaty z przerzutami; • niedawne rozpoczęcie terapii analogami LHRH (rozpoczęcie stosowania badanego leku w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia terapii analogiem LHRH lub antyandrogenami); • podwyższone stężenie PSA ≥ 4 ng/ml w ciągu 28 dni przed rejestracją, u chorych, którzy nie rozpoczęli terapii hormonalnej; stężenie PSA musiało wynosić ≥ 4 ng/ml przed rozpoczęciem terapii ADT w przypadku późnej rejestracji; • jeśli chorzy stosują leczenie antyandrogenami, należy go przerwać na co najmniej 7 dni przed randomizacją; • neoadiuwantowa lub adiuwantowa terapia hormonalna w wywiadzie, pod warunkiem, że leczenie trwało ≤ 24 miesiące oraz zostało przerwane ≥ 6 miesięcy przed rejestracją do badania; • stan sprawności 0-2 wg kryteriów Zubroda; • planowane, równoczesne stosowanie chemioterapii, leków modyfikujących odpowiedź biologiczną, radioterapii lub terapii hormonalnej jest zabronione. Jednoczesna radioterapia jest dozwolona w celu złagodzenia silnego bólu / ucisku neuropatycznego. Dozwolone jest wcześniejsze lub jednoczesne stosowanie octanu megestrolu w leczeniu uderzeń gorąca; • brak aktywnej choroby, która wykluczałaby leczenie zgodne z | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź PSA; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • progresja PSA; • profil bezpieczeństwa. |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|---|---|
| | FDA) lub zostali poddani orchidektomii. | <p>protokołem lub przeżycie oraz po rekonwalescencji po wszech poważnych infekcjach i / lub zabiegach chirurgicznych;</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak nowotworu złośliwego w wywiadzie, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego (lub płaskonabłonkowego) skóry, raka powierzchniowego skóry lub raka pęcherza in situ. W przypadku raka inwazyjnego, brak nawrotu choroby przez co najmniej 3 lata przed włączeniem do badania; • zgoda na stosowanie przez chorego oraz jego partnerki w wieku rozrodczym 2 akceptowalnych metod antykoncepcji (z których jedna musi obejmować prezerwatywę jako mechaniczną metodę antykoncepcji), począwszy od badania przesiewowego i kontynuując przez cały okres badania i przez 3 miesiące po zakończeniu badania podawanie leków; • zgoda na biopsję tkanki guza przed włączeniem do protokołu. Biopsja po terapii jest opcjonalna; • spełnienie jednego z kryteriów: • choroba o małej objętości (definiowana jako brak przerzutów do trzewi i <4 przerzuty do kości); • przeciwwskazanie do chemioterapii opartej na DOC; • odmowa stosowania DOC. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa ENZ+ADT: 36 Grupa BIK+ADT: 35</p> | |
| Badania dla komparatorów | | | |
| <p>CHAARTED (Sweeney 2015, Kyriakopoulos 2018, CHAARTED_protokół) <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi</p> | <ul style="list-style-type: none"> • RCT • wielośrodkowe (343) • międzynarodowe • otwarte, • faza III • okres obserwacji: mediana obserwacji 53,7 miesiąca, data odciążenia 23.04.2016 r.; • typ hipotezy: superiority; • interwencje: <p><u>Grupa ADT+DOC</u> ADT+ DOC w dawce 75mg/m² co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli bez codziennego stosowania prednizonu.</p> <p><u>Grupa ADT</u> Chorzy mogli stosować dowolny ADT zgodny z praktyką kliniczną (w postaci agonisty/antagonisty hormonu uwalniającego gonadotropiny) np. goserelina, leuporelina, degareliks lub orchidektomii. Chorzy mieli możliwość dwukrotnego zmniejszenia dawki DOC. Chorzy na stałe zaprzestali stosowania DOC, jeśli wystąpiło opóźnienie podania wynoszące co najmniej 3 tygodnie w stosunku do</p> | <p><u>Kryteria włączenia (najważniejsze):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzony rak prostaty; • rak prostaty z podwyższonym poziomem PSA; • choroba przerzutowa potwierdzona radiologicznie; • stan sprawności ECOG 0; 2; • dozwolona terapia adiuwantowa ADT w wywiadzie (jeśli czas trwania terapii wynosił ≤ 24 miesiące, a progresja choroby wystąpiła po ≥ 12 miesiącach od zakończenia terapii); • w przypadku choroby przerzutowej leczonej przy pomocy ADT; brak progresji choroby oraz rozpoczęcie leczenia w ciągu 120 dni przed randomizacją; • czynność narządów pozwalająca na leczenie DOC. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa ADT+DOC: 397 Grupa ADT: 393</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia oporności na kastrację. |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|--|---|
| | zaplanowanego dnia leczenia. <u>Leczenie wspomagające</u> Chorzy stosowali premedykację w postaci 8 mg deksametazonu doustnie 12, 3 i 1 godzinę przed wlewem z DOC. O zastosowaniu niesteroidowych antyandrogenów oraz stosowania czynnika wzrostu decydował lekarz prowadzący. | | |
| <p>GETUG AFU-15 (Gravis 2013, Gravis 2016, Gravis 2018) <u>Źródło finansowania:</u> Francuskie Ministerstwo Zdrowia i Narodowy Instytut Nowotworów (PHRC), Sanofi-Aventis, AstraZeneca oraz Amgen</p> | <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane, • międzynarodowe, • wieloośrodkowe (29), • otwarte, • faza III, • otwarte, • okres obserwacji: badanie było zaplanowane na 36 miesięcy, najdłuższa dostępna mediana okresu obserwacji wyniosła 83,9 (82,9; 84,7) miesiąca, • typ hipotezy: superiority. • Interwencje: <u>Grupa DOC+ADT</u> DOC w dawce 75 mg/m² w 250 cm³ 5% roztworu glukozy w ciągu godzinnej iniekcji w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu + ADT (które obejmowało orchidektomię lub agonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący, bądź każdą z tych opcji w połączeniu z niesteroidowymi antyandrogenami). Leczenie DOC było kontynuowane przez maksymalnie dziewięć cykli na podstawie mediany ekspozycji zgłoszonej w badaniu TAX 327 lub przerywane przedwcześnie w przypadku progresji choroby, wystąpienia efektów toksyczności lub na życzenie chorego. <u>Grupa ADT</u> ADT (które obejmowało orchidektomię lub agonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący, bądź każdą z tych opcji w połączeniu z niesteroidowymi antyandrogenami). <u>Leczenie wspomagające</u> premedykacja w postaci kortykosteroidów w dawce 8 mg deksametazonu lub jego odpowiednika) doustnie wieczorem przed wlewem DOC, w dniu infuzji DOC oraz w dniu następnym. Bisfosfoniany były dozwolone w pierwszej linii leczenia. | <p><u>Kryteria włączenia (najważniejsze):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥18; • potwierdzony histologicznie gruczolak prostaty; • radiologicznie potwierdzona choroba przerzutowa; • wynik w skali Karnofsky'ego ≥70%; • oczekiwana długość życia ≥3 miesiące; • odpowiednia czynność wątroby, układu hematologicznego i nerek; • akceptowana terapia deprawacją androgenów u chorych z przerzutami rozpoczęta nie wcześniej niż 2 miesiące przed randomizacją; • dozwolone wcześniejsze leczenie neoadiuwantowe i adiuwantowe lub w kontekście wzrostu stężenia izolowanego PSA, wcześniejsza chemioterapia i/lub ADT, pod warunkiem, że leczenie zostało przerwane co najmniej 12 miesięcy przed randomizacją przy braku przerzutów i braku wzrostu PSA w okresie leczenia; • leczenie radiologiczne przerzutów powinno być zakończone co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa DOC+ADT: 192 Grupa ADT: 193</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby • czas do progresji PSA. |
| <p>HORRAD (Boevé 2019) <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca and Ipsen</p> | <ul style="list-style-type: none"> • RCT, • otwarte, • wieloośrodkowe (28), • okres obserwacji: mediana 47 miesięcy (przedział międzykwartylowy 36; 68); | <p><u>Kryteria włączenia (najważniejsze):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniej nieleczonej, histologicznie potwierdzony gruczolakorak prostaty z dowolną liczbą przerzutów do kości; • przerzuty do kości potwierdzone w scyntygrafii kości; | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do progresji PSA |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • typ hipotezy: superiority. • Interwencje: <u>Grupa RT+ADT</u> EBRT (radioterapia z pól zewnętrznych) +ADT (inhibitor receptora androgenowego, np. 50mg/dziennie bikalutamidu, przez 4 tygodnie jako redukcja efektu <i>flare</i> oraz jednoczesne leczenie agonistą LHRH). Wszyscy chorzy rozpoczęli leczenie od agonisty LHRH do 1-2 tygodni po randomizacji, a następnie kontynuowali je do wystąpienia zgonu. W przypadku progresji choroby dalsze leczenie pozostawało w gestii lekarza. W ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia randomizacji chorzy z grupy RT+ADT rozpoczęli terapię EBRT. Początkowo przypisana dawka wynosiła 70 Gy w 35 frakcjach po 2 Gy przez całkowity czas leczenia wynoszący 7 tygodni. W okresie trwania badania dodano opcjonalny schemat uznawany za biologicznie równoważny i obejmujący schemat dawkowania obejmujący 57,76 Gy w 19 frakcjach po 3,04 Gy, trzy razy w tygodniu przez 6 tygodni. <u>Grupa ADT</u> ADT (inhibitor receptora androgenowego, np. 50mg/dziennie bikalutamidu, przez 4 tygodnie jako zmniejszenie zaostrzenia oraz jednoczesne leczenie agonistą LHRH). <u>Leczenie wspomagające:</u> bd. | <ul style="list-style-type: none"> • guzy dowolnego stopnia (w skali Gleasona 6-10 pkt. i w skali TNM (cT1-cT4; cN0-cN1; M1); • randomizacja w ciągu 8 tygodni od diagnozy. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa RT+ADT: 216 Grupa ADT: 216</p> | |
| <p>STAMPEDE-1 (James 2016, Clarke 2019, STAMPEDE protokół) <u>Źródło finansowania:</u> Cancer Research UK (CRUK_A12459), Medical Research Council (MRC_MC_UU_12023/25), Astellas, Clovis Oncology, Janssen, Novartis, Pfizer and Sanofi-Aventis</p> | <ul style="list-style-type: none"> • RCT, • wielośrodkowe (120), • wieloramienne, • wieloetapowe, • otwarte, • faza II/III, • okres obserwacji: data odcięcia danych: 13 lipca 2018 r., mediana czasu obserwacji wyniosła 78,2 miesiąca (IQR 62,9; 96,3); • typ hipotezy: superiority. • interwencje: <u>Grupa DOC+ADT</u> 6 cykli DOC w 75 mg/m² + długotrwała terapia ADT stosowana co 3 tygodnie <u>Grupa ADT</u> długotrwała terapia ADT stosowana co 3 tygodnie. Chorzy mogli stosować dowolny ADT zgodny z praktyką kliniczną (w postaci agonisty/antagonisty hormonu uwalniającego gonadotropiny) np. goserelina, leuprorelina, degarelik্স lub orchidektomię lub estradiol. | <p><u>Kryteria włączenia (najważniejsze):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowany rak prostaty wysokiego ryzyka lub z przerzutami; • nowo zdiagnozowany przerzutowy rak gruczołu krokowego; • przerzuty do węzłów chłonnych lub rak miejscowo zaawansowany wysokiego ryzyka (z co najmniej dwoma przerzutami T3/4, w skali Gleasona 8-10 oraz stężeniem PSA ≥ 40 ng/ml); • leczenie radykalną chirurgią, radioterapią lub oboma na raz; • nawroty choroby z cechami wysokiego ryzyka; • kwalifikacja do chemioterapii bez klinicznie istotnego wywiadu sercowo-naczyniowego. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa DOC+ADT: 362 Grupa ADT: 724</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby. |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|---|--|
| | <p><u>Leczenie wspomagające:</u> 5 mg prednizolonu dwa razy na dobę przez 18 tygodni leczenia</p> | | |
| <p>STAMPEDE-4 (Parker 2018, STAMPEDE protokół) <u>Źródło finansowania:</u> Cancer Research UK, UK Medical Research Council, Swiss Group for Clinical Cancer Research, Astellas, Clovis Oncology, Janssen, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis</p> | <ul style="list-style-type: none"> • RCT, • wieloośrodkowe (117) • otwarte, • faza III • okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wyniosła 37 miesięcy (IQR 24; 48), b/d na temat daty odcięcia; • typ hipotezy: superiority. • Interwencje: <p><u>Grupa RT+ADT</u> RT w dawce 36 Gy (przez 6 tygodni po 6 Gy/tydzień) lub 55 Gy (przez 20 dni w dziennych frakcjach po 2,75 Gy przez 4 tygodnie) + ADT (w postaci agonista/antagonista hormonu uwalniającego gonadotropiny lub orchidektomia) RT podawano choremu leżącemu na wznak, z pełnym pęcherzem i pustą odbytnicą. Planowana objętość docelowa obejmowała wyłącznie prostatę, z marginesem 8 mm z tyłu i 10 mm w innym miejscu. RT należało rozpocząć jak najszybciej po włączeniu do badania i w ciągu 3-4 tygodni od podania ostatniej dawki DOC.</p> <p><u>Grupa ADT</u> ADT (w postaci agonista/antagonista hormonu uwalniającego gonadotropiny lub orchidektomia)</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> DOC był dozwolony jako terapia wspomagająca po zatwierdzeniu go w Wielkiej Brytanii w dniu 17 grudnia 2015 r. DOC był podawany w sześciu 3-tygodniowych cyklach 75 mg/m² z/bez prednizolonem w dawce 10 mg/dobę.</p> | <p><u>Kryteria włączenia (najważniejsze):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nowo zdiagnozowany rak prostaty bez wcześniejszego radykalnego leczenia; • przerzuty potwierdzone scyntyografią kości i obrazowaniem tkanek miękkich wykonane w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia terapii ADT; • leczenie ADT rozpoczęte nie wcześniej niż 12 tygodni przed randomizacją; • brak przeciwwskazań do radioterapii; • brak klinicznie istotnych zaburzeń sercowo-naczyniowych. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa RT+ADT: 1 032 Grupa ADT: 1 029</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby |

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 12.8 i 12.9 AK wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności włączonych badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.

W badaniu ARCHES we wszystkich domenach ryzyko wystąpienia błędu systematycznego było niskie. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z selekcji, związanego z losowym przydziałem do grupy oraz związanego z utajeniem kodu randomizacji oceniono jako niskie. Podobnie oceniono ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego ze znajomości interwencji oraz związanego z oceną punktów końcowych, gdyż w badaniu zastosowano podwójne zaślepienie. Ryzyko wystąpienia błędu związanego z wykluczeniem i raportowaniem również oceniono jako niskie, gdyż przedstawiono informacje na temat utraty chorych z badania, a także nie określono żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. Nie zidentyfikowano również innych źródeł błędów systematycznych, które mogły wpływać na jakość badań uwzględnionych w niniejszej analizie.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniach ENZAMET i Vaishampayan 2021 wynikające z selekcji oceniano jako niskie. Ze względu na brak zaślepienia w badaniach ryzyko błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji oraz z oceną punktów końcowych określono jako wysokie. Ryzyko błędu systematycznego związanego z wykluczeniem, raportowaniem i innymi rodzajami błędów oceniono jako niskie.

W badaniach STAMPEDE-1, GETUG AFU-15, CHARTED, STAMPEDE-4 i HORRAD ryzyko występowania błędów systematycznych w większości włączonych do analizy badań wynikających z selekcji, utajnienie kodu randomizacji, wykluczenia i raportowania określono jako niskie. W badaniach włączonych do porównania pośredniego nie zastosowano zaślepienia, dlatego ryzyko błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji oraz z oceną punktów końcowych oceniano jako wysokie. Nie zidentyfikowano innych rodzajów błędów mogących mieć wpływ na obniżenie jakości danych.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższych tabelach.

Agencja zweryfikowała ocenę wiarygodności przeprowadzoną przez wnioskodawcę i nie stwierdziła rozbieżności w ocenie.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań ARCHES, ENZAMET i Vaishampayan 2021 przeprowadzona przez wnioskodawcę wg zaleceń Cochrane Handbook

| Domena | Badanie ARCHES | Badanie ENZAMET | Vaishampayan 2021 |
|---|---|--|---|
| Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias) | | | |
| Losowy przydział do grup (ang. random sequence generation) | Chorzy zostali zrandomizowani do grup ENZ+PLC i ADT+PLC w stosunku 1:1; randomizację stratyfikowano względem objętości choroby (duża/miała) oraz wcześniejszego stosowania DOC w ramach leczenia raka prostaty (brak/1-5 cykli/6 cykli). Randomizację zaimplementowano przy użyciu technologii interaktywnych odpowiedzi (IRT). Ocena ryzyka błędu: niskie | Randomizacja odbyła się przy użyciu centralnego systemu randomizacji, który nadał każdemu choremu unikalny numer identyfikacyjny; randomizację stratyfikowano w zależności od objętości choroby (duża/miała), planowanej wcześniejszej terapii DOC (tak/nie), planowanej terapii antyresorpcyjnej kości (tak/nie), wyniku w skali ACE-27 (0-1/2-3) oraz ośrodka badawczego. Ocena ryzyka błędu: niskie | W badaniu przeprowadzono randomizację z wykorzystaniem permutowanych bloków o różnych rozmiarach. Randomizację stratyfikowano w zależności od rasy (czarna lub inna) oraz bólu kości (obecny/brak). Lista randomizacyjna została przygotowana wcześniej przez statystyka. Ocena ryzyka błędu: niskie |
| Utajnienie kodu randomizacji (ang. allocation concealment) | Randomizację zaimplementowano przy użyciu technologii interaktywnych odpowiedzi (IRT). Zgodnie z protokołem badania utajnienie kodu randomizacji wymagało udokumentowania w aktach godziny, daty, numeru podmiotu i powodu uzyskania któregośkolwiek z kodów randomizacji. Dozwolone było ubieganie się o utajnienie kodu randomizacji wyłącznie przez badacza lub współbadacza. Chory oraz personel badawczy mogli zostać poinformowani o zastosowanym leczeniu, jedynie w sytuacji nagłego wypadku medycznego. Ocena ryzyka błędu: niskie | Randomizacja odbyła się przy użyciu centralnego systemu randomizacji, który nadał każdemu choremu unikalny numer identyfikacyjny. Ocena ryzyka błędu: niskie | W badaniu przeprowadzono randomizację z wykorzystaniem permutowanych bloków o różnych rozmiarach. Lista randomizacyjna została przygotowana wcześniej przez statystyka. Ocena ryzyka błędu: niskie |
| Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias) | | | |
| Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy | Zaślepienie podwójne; chorzy, badacz, zespół zarządzający badaniem, personel kliniczny oraz sponsor zostali zaślepieni. Ocena ryzyka błędu: niskie | Brak zaślepienia Ocena ryzyka błędu: wysokie | Brak zaślepienia Ocena ryzyka błędu: wysokie |
| Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. detection bias) | | | |
| Zaślepienie oceny wyników badania | Chorzy, badacz, zespół zarządzający badaniem, personel kliniczny oraz sponsor pozostawali zaślepieni względem stosowanej terapii do momentu zakończenia badania. Ocena ryzyka błędu: niskie | Brak zaślepienia. Ocena ryzyka błędu: wysokie | Brak zaślepienia Ocena ryzyka błędu: wysokie |
| Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias) | | | |
| Niepełne dane na temat wyników | Utrata chorych z badania została przedstawiona. | Utrata chorych z badania została przedstawiona. | Utrata chorych z badania została przedstawiona. |

| Domena | Badanie ARCHES | Badanie ENZAMET | Vaishampayan 2021 |
|--|---|---|---|
| | Ocena ryzyka błędu: niskie | Ocena ryzyka błędu: niskie | Ocena ryzyka błędu: niskie |
| Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias) | | | |
| Wybiórcze raportowanie | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. Ocena ryzyka błędu: niskie | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. Ocena ryzyka błędu: niskie | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. Ocena ryzyka błędu: niskie |
| Inne rodzaje błędów (ang. other bias) | | | |
| Inne źródła błędów | Nie stwierdzono. Ocena ryzyka błędu: niskie | Nie stwierdzono. Ocena ryzyka błędu: niskie | Nie stwierdzono. Ocena ryzyka błędu: niskie |

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do porównania pośredniego przeprowadzona przez wnioskodawcę wg zaleceń Cochrane Handbook

| Badanie | Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias) | Utajnienie kodu randomizacji (ang. allocation concealment) | Błąd systematyczny zw. ze znajomością interwencji (ang. performance bias) | Błąd systematyczny zw. z oceną punktów końcowych (ang. detection bias) | Błąd systematyczny zw. z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias) | Błąd systematyczny zw. z raportowaniem (ang. reporting bias) | Inne rodzaje błędów (ang. other bias) |
|--------------|--|--|---|--|---|--|---------------------------------------|
| STAMPEDE-1 | niskie | niskie | wysokie | wysokie | niskie | niskie | niskie |
| GETUG AFU-15 | niskie | niskie | wysokie | wysokie | niskie | niskie | niskie |
| CHAARTED | niskie | niskie | wysokie | wysokie | niskie | niskie | niskie |
| STAMPEDE-4 | niskie | niskie | wysokie | wysokie | niskie | niskie | niskie |
| HORRAD | niskie | niskie | wysokie | wysokie | niskie | niskie | niskie |

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdział 9 w AK wnioskodawcy):

- Nie odnaleziono spełniających kryteria włączenia badań obserwacyjnych dla ENZ stosowanego w docelowej populacji chorych, przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Należy przy tym podkreślić, iż stosowanie enzalutamidu we wnioskowanej populacji jest terapią zarejestrowaną niedawno;
- Czas przeżycia całkowitego w badaniu ARCHES oceniano w badaniu w ramach zaplanowanej analizy śródkresowej. Dla populacji ogólnej w żadnej z grup nie osiągnięto mediany OS (dane niedojrzałe). Kończącą analizę OS zaplanowano w momencie wystąpienia 342 zgonów. Należy przy tym podkreślić, iż dla pozostałych badań dla enzalutamidu tj. ENZAMET i Vaishampayan 2021 mediana okresu obserwacji była ponad dwukrotnie dłuższa niż w badaniu ARCHES oraz jednocześnie wartość parametru HR w ww. badaniach wskazuje na wyższą korzyść ze stosowania ENZ+ADT vs ADT niż w badaniu ARCHES. Powyższe implikuje, iż przy dłuższym okresie obserwacji odnotowano wyższą przewagę ENZ+ADT vs ADT. Włącznie badania ARCHES do metaanalizy oraz NMA nie faworyzuje wyników dla enzalutamidu, a tym samym stanowi podejście konserwatywne;
- Badanie Vaishampayan 2021 zostało zakończone przed osiągnięciem założonej w protokole liczebności próby ze względu na nieetyczność randomizowania chorych do grupy leczonej bicalutamidem (na którego nieskuteczność wskazywały wyniki badania). Jednocześnie autorzy wskazują, że wpływ tej decyzji na wyniki badania oraz wnioskowanie na ich podstawie, jest minimalny;
- Do badania Vaishampayan 2021 włączono również chorych rasy czarnej, którzy stanowili 42% chorych w grupie badanej oraz 40% chorych w grupie kontrolnej. Należy przy tym podkreślić, iż rak prostaty charakteryzuje się wyższym wskaźnikiem śmiertelności u chorych rasy czarnej w porównaniu z mężczyznami rasy białej. W związku z powyższym uwzględnienie w metaanalizie wyników z badania Vaishampayan 2021 stanowi podejście konserwatywne;
- W badaniach ENZAMET i Vaishampayan 2021 chorzy w grupie kontrolnej stosowali ADT w skojarzeniu z niesteroidowymi antyandrogenami (NSAA). W ramach niniejszej analizy przyjęto założenie, zgodnie z którym terapie stosowane w ramach NSAA traktowano jako równoważne z PLC (NSAA=PLC). Założenie to opiera się na fakcie, że terapie NSAA mają ograniczoną skuteczność w odniesieniu do czasu przeżycia chorych [Sathianathen 2020]. Jest to również podejście, które przyjęto w odnalezionych przeglądach systematycznych z metaanalizą wyników badań porównujących ENZ+ADT z grupą kontrolną, w której chorzy stosowali ADT+NSAA [Chen 2020, Marchioni 2020, Sathianathen 2020]. Należy również zauważyć, że w części badań dla komparatora dozwolone było stosowanie terapii NSAA, przy czym nie zawsze określono jaki lek był dopuszczony do stosowania

z puli niesteroidowych antyandrogenów oraz ilu chorych ostatecznie go stosowało. W związku z powyższym zaproponowane podejście wydaje się być zasadne;

- Podczas oceny heterogeniczności badań włączonych do NMA stwierdzono pewne różnice w odsetku chorych z: danym wynikiem w skali ECOG, dużą i małą objętością choroby, wcześniej leczonych miejscowo czy nowo zdiagnozowaną chorobą przerzutową. Badanie GETUG AFU-15 obejmowało wyższy odsetek chorych z lepszym rokowaniem w porównaniu z pozostałymi badaniami. Jednakże wnioski przedstawione w publikacji Gravis 2018, dotyczące łącznej analizy OS z badań GETUG AFU-15 oraz CHAARTED, wskazują na brak istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy podgrupami chorych o dużej i małej objętości choroby w ww. badaniach. Z związku z powyższym zdecydowano o włączenie badania GETUG AFU-15 do NMA pomimo niższego odsetka chorych o dużej objętości choroby. Ponadto w analizie przedstawiono 2 warianty obliczeń tj. wariant uwzględniający (wariant podstawowy) oraz wykluczający badanie GETUG AFU-15. Należy podkreślić, że dla obydwu wariantów uzyskano zbieżne wyniki.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Stosunkowo wysoki odsetek utraty chorych z badań ARCHES i Vaishampayan 2021. W badaniu ARCHES ogółem 377 (32,8%) z 1150 zrandomizowanych chorych przerwało leczenie, w tym: w grupie ENZ+ADT 135 (23,5%) z 574 chorych (u 11,3% chorych wystąpiła progresja choroby), a w grupie PLC+ADT 242 (42,0%) z 576 chorych (u 29,7% chorych wystąpiła progresja choroby). W badaniu Vaishampayan 2021 ogółem 57 (80,3%) z 71 zrandomizowanych chorych przerwało leczenie, w tym: w grupie ENZ+ADT 23 (63,9%) z 36 chorych utracono z badania (36,1% chorych utracono w okresie obserwacji, u 25,0% chorych wystąpił zgon, a w grupie BIK+ADT 34 (97,1%) z 35 chorych utracono z badania (u 51,4% chorych wystąpił zgon, 42,9% chorych utracono w okresie obserwacji);
- Stosunkowo mała liczebność pacjentów w badaniu Vaishampayan 2021 wynosząca 71 pacjentów, dla porównania w badaniu ARCHES uczestniczyło 1 150 pacjentów;
- Brak szczegółowego opisu dot. oceny badań włączonych do porównania pośredniego, podano jedynie wynik końcowy.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- W badaniach nie przedstawiono wyników wyrażonych jako time-to-event w odniesieniu do bezpieczeństwa, których analizowanie w ramach NMA wydaje się być najbardziej odpowiednie w przypadku badań onkologicznych o różnych okresach obserwacji. Odstąpiono od porównywania zmiennych dychotomicznych tj. częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze względu na wspomniane wyżej rozbieżności w okresie obserwacji między badaniami. Należy również zauważyć, że badania RCT często nie zapewniają odpowiedniej mocy statystycznie do wykrywania niekorzystnego wpływu interwencji ze względu na rekrutację chorych niskiego ryzyka lub małą częstość odnotowanych zdarzeń. Dlatego podejście NMA do porównania wyników w zakresie bezpieczeństwa różnych interwencji podlega ograniczeniom metodologicznym i może nie zapewniać istotnych wyników [Pope 2020].

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wnioskodawca nie załączył do analizy klinicznej odrębnego pliku źródłowego dla niektórych wyników zatytułowanego „Dane od wnioskodawcy”, co w efekcie uniemożliwia weryfikację części wyników.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE: ENZ+ADT VS ADT

Analizę skuteczności ENZ+ADT względem ADT przeprowadzono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania ARCHES oraz badań randomizowanych, otwartych ENZAMET i Vaishampayan 2021.

Dla badania *ARCHES* wyniki przedstawiono dla finalnej analizy przeżycia (data odcięcia: 28.05.2021 r.) oraz dla analizy śródkresowej (data odcięcia: 14.10.2018 r.).

Wyniki badania *ENZAMET* odpowiadają analizie śródkresowej, którą przeprowadzono dla daty odcięcia 28.02.2019 r. (mediana okresu obserwacji: 34 mies.), a dane z badania *Vaishampayan 2021* odcięto 03.2020 r. (mediana okresu obserwacji dla OS: 39 mies.). Należy również zauważyć, że zgodnie z informacją wskazaną przez autorów publikacji *Vaishampayan 2021* ze względu na nieetyczność randomizowania chorych do grupy leczonej bikalutamidem (na którego nieskuteczność wskazują wyniki badania), badanie zostało zamknięte przed osiągnięciem założonej w protokole liczebności próby. Jednocześnie autorzy wskazują, że wpływ tej decyzji na wyniki badania oraz wnioskowanie na ich podstawie, jest minimalny.

W ramach oceny skuteczności ENZ+ADT względem ADT przeprowadzono również analizę w podgrupach uwzględniających różne czynniki, w tym czynniki rokownicze m.in. wiek, stan sprawności wg klasyfikacji ECOG, stężenie PSA, stopień złośliwości nowotworu wg skali Gleasona czy objętość choroby.

• Radiologiczna progresja choroby lub zgon

W badaniu *ARCHES* parametr rPFS (przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby, ang. radiographic progression-free survival) stanowił I-rzędowy punkt końcowy, który zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego, obiektywnego dowodu na radiologiczną progresję choroby w ocenie niezależnego, zaślepionego komitetu lub zgonu (w czasie 24 tyg. od chwili przerwania leczenia bez oznak progresji radiologicznej), w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze.

Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby lub zgonu

W grupie chorych stosujących ENZ+ADT wykazano istotne statystycznie zmniejszenie (o 61%) ryzyka wystąpienia progresji radiograficznej lub zgonu w porównaniu z PLC+ADT (HR=0,39 (95%CI: 0,30; 0,50); p<0,001). Mediana rPFS w grupie ENZ+ADT nie została osiągnięta, z kolei w grupie PLC+ADT wyniosła 19 miesięcy.

Wyniki dot. rPFS wskazujące na istotną statystycznie przewagę grupy ENZ+ADT w porównaniu z grupą PLC+ADT, uzyskano także w przypadku analizowanych podgrup wyodrębnionych m.in. ze względu na: wiek, region geograficzny, stan sprawności w skali ECOG, wynik w skali Gleasona, lokalizację przerzutów (za wyjątkiem podgrupy chorych z przerzutami do tkanek miękkich), wartość PSA, objętość choroby, wcześniejsze leczenie docetakselem czy wcześniejsze stosowanie ADT/przebytą orchidektomię.

Wyniki analizy wrażliwości rPFS obejmującej wszystkie zgony (bez oznak progresji radiologicznej) niezależnie od momentu wystąpienia zgonu oraz analizy wrażliwości progresji radiologicznej wg kryterium PCWG2 w ocenie komitetu centralnego, są zgodne z wynikami analizy pierwotnej.

Tabela 17. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania ARCHES (mediana okresu obserwacji 14,4 mies., data odcięcia: 14.10.2018)

| Publikacja (badanie ARCHES) | Populacja | ENZ+ADT | | ADT | | HR* (95% CI) | IS | |
|-----------------------------|--|------------------|----------------|-------------------|----------------------|-------------------|-------------------|-----|
| | | Mediana (95% CI) | N | Mediana (95% CI) | N | | | |
| rPFS [mies.] | | | | | | | | |
| Armstrong 2019 | Ogółem | n/o (n/o; n/o) | 574 | 19,0 (16,6; 22,2) | 576 | 0,39 (0,30; 0,50) | TAK p<0,001 | |
| | Wiek | <65 | b/d | 148 | b/d | 152 | 0,29 (0,17; 0,47) | TAK |
| | | ≥65 | b/d | 426 | b/d | 424 | 0,44 (0,33; 0,58) | TAK |
| | Region geogr. | EU | b/d | 341 | b/d | 344 | 0,42 (0,31; 0,58) | TAK |
| | | Ameryka Płn. | b/d | 86 | b/d | 77 | 0,30 (0,16; 0,57) | TAK |
| | | Reszta świata | b/d | 147 | b/d | 155 | 0,40 (0,24; 0,66) | TAK |
| | ECOG w chwili rozp. badania | 0 | b/d | 448 | b/d | 443 | 0,38 (0,29; 0,51) | TAK |
| | | 1 | b/d | 125 | b/d | 133 | 0,43 (0,27; 0,70) | TAK |
| | Wynik w skali Gleasona w chwili rozpozn. | <8 | b/d | 171 | b/d | 187 | 0,42 (0,25; 0,70) | TAK |
| | | ≥8 | b/d | 386 | b/d | 373 | 0,36 (0,27; 0,48) | TAK |
| | PSA w chwili rozp. badania | ≤Mediana | b/d | 293 | b/d | 305 | 0,38 (0,26; 0,54) | TAK |
| | | >Mediana | b/d | 279 | b/d | 269 | 0,41 (0,30; 0,58) | TAK |
| | Obj. choroby | Mała (LV) | b/d | 220 | b/d | 203 | 0,25 (0,14; 0,46) | TAK |
| Duża (HV) | | b/d | 354 | b/d | 373 | 0,43 (0,33; 0,57) | TAK | |
| Armstrong 2019, Azad 2021 | Wcześnie. leczenie DOC | Nie | n/o (n/o; n/o) | 471 | 19,02 (16,62; 22,24) | 474 | 0,37 (0,28; 0,49) | TAK |
| | | Tak | n/o (n/o; n/o) | 103 | 13,96 (12,45; n/o) | 102 | 0,52 (0,30; 0,89) | TAK |
| Armstrong 2019 | Wcześnie. ADT / przebyta orchidektomia | Nie | b/d | 39 | b/d | 61 | 0,19 (0,06; 0,62) | TAK |
| | | Tak | b/d | 535 | b/d | 515 | 0,41 (0,32; 0,53) | TAK |

| Publikacja (badanie ARCHES) | Populacja | | ENZ+ADT | | ADT | | HR* (95% CI) | IS |
|---|---------------------------------|-----|------------------|-----|----------------------|-----|-------------------|-------------|
| | | | Mediana (95% CI) | N | Mediana (95% CI) | N | | |
| Lokalizacja przerzutów w chwili rozp. badania | Wyłącznie kości | | b/d | 268 | b/d | 245 | 0,33 (0,22; 0,49) | TAK |
| | Wyłącznie tk. miękkie | | b/d | 51 | b/d | 45 | 0,42 (0,15; 1,20) | NIE |
| Dane od Wnioskodawcy | | | | | | | | |
| Azad 2021 | Wcześniejsze leczenie miejscowe | Tak | n/o (n/o; n/o) | 118 | n/o (14,78; n/o) | 122 | 0,35 (0,19; 0,64) | TAK |
| | | Nie | n/o (n/o; n/o) | 456 | 16,76 (14,06; 22,24) | 454 | 0,40 (0,30; 0,52) | TAK |
| rPFS [mies.] wg PCWG2 – analiza wrażliwości** | | | | | | | | |
| Armstrong 2019 | Ogółem | | n/o | 574 | 19,4 (b/d) | 576 | 0,39 (0,30; 0,50) | TAK p<0,001 |
| rPFS [mies.] z uwzględnieniem wszystkich zgonów – analiza wrażliwości*** | | | | | | | | |
| Armstrong 2019 | Ogółem | | n/o | 574 | 19,0 (b/d) | 576 | 0,39 (0,30; 0,50) | TAK p<0,001 |

NDHR - Chorzy nowo zdiagnozowani wysokiego ryzyka

*zgodnie z informacją podaną przez autorów publikacji przedziały ufności nie zostały dopasowane do liczby analizowanych podgrup

**progresja radiologiczna została oceniona przez komitet centralny zgodnie z kryteriami PCWG2

***analiza obejmowała wszystkie zgony (w przypadku braku dowodów na progresję radiologiczną), niezależnie od czasu wystąpienia

Częstość występowania progresji choroby lub zgonu

Do momentu daty odcięcia danych w badaniu ARCHES (14.10.2018 r.) u 91 (15,9%) chorych z grupy ENZ+ADT oraz u 201 (34,9%) chorych z grupy PLC+ADT odnotowano zdarzenia oceniane w ramach I-rzędowego punktu końcowego, tj. radiologiczną progresję choroby lub zgon w czasie 24 tyg. od przerwania leczenia bez oznak progresji radiologicznej. Różnica między grupami była istotna statystycznie, wskazując na przewagę grupy badanej.

Wyniki analiz wskazują na istotnie statystycznie mniejsze ryzyko progresji choroby lub zgonu we wszystkich analizowanych podgrupach.

W populacji ogólnej progresja radiograficzna występowała istotnie statystycznie rzadziej u chorych z grupy badanej (13,8% chorych) niż z grupy kontrolnej (32,6% chorych). Z kolei częstość występowania zgonów w czasie 24 tyg. od przerwania leczenia bez oznak progresji radiologicznej, była zbliżona w obydwu grupach (2,1% vs 2,3%), ale różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Tabela 18. Częstość występowania progresji choroby na podstawie badania ARCHES (mediana okresu obserwacji 14,4 mies., data odcięcia: 14.10.2018)

| Publikacja (badanie ARCHES) | Populacja | | ENZ+ADT | | ADT | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS* | |
|---|--|--|---------------|-----------|-------|------------|-------------|-------------------|----------------------|-----------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | | |
| Częstość występowania progresji radiologicznej lub zgonu | | | | | | | | | | | |
| Armstrong 2019 | Progresja radiol. / zgon w czasie 24 tyg. od przerwania leczenia bez oznak progresji radiol. | Ogółem | | 91 (15,9) | 574 | 201 (34,9) | 576 | 0,35 (0,27; 0,47) | -0,19 (-0,24; -0,14) | 6 (5; 8) | TAK |
| | | Wiek | <65 | 21 (14,2) | 148 | 58 (38,2) | 152 | 0,27 (0,15; 0,47) | -0,24 (-0,34; -0,14) | 5 (3; 8) | TAK |
| | | | ≥65 | 70 (16,4) | 426 | 143 (33,7) | 424 | 0,39 (0,28; 0,54) | -0,17 (-0,23; -0,12) | 6 (5; 9) | TAK |
| | | Region geogr. | EU | 55 (16,1) | 341 | 122 (35,5) | 344 | 0,35 (0,24; 0,50) | -0,19 (-0,26; -0,13) | 6 (4; 8) | TAK |
| | | | Ameryka Płn. | 14 (16,3) | 86 | 29 (37,7) | 77 | 0,32 (0,15; 0,67) | -0,21 (-0,35; -0,08) | 5 (3; 13) | TAK |
| | | | Reszta świata | 22 (15,0) | 147 | 50 (32,3) | 155 | 0,37 (0,21; 0,65) | -0,17 (-0,27; -0,08) | 6 (4; 13) | TAK |
| | | ECOG w chwili rozp. badania | 0 | 67 (15,0) | 448 | 146 (33,0) | 443 | 0,36 (0,26; 0,50) | -0,18 (-0,23; -0,13) | 6 (5; 8) | TAK |
| | | | 1 | 24 (19,2) | 125 | 55 (41,4) | 133 | 0,34 (0,19; 0,59) | -0,22 (-0,33; -0,11) | 5 (4; 10) | TAK |
| | | Wynik w skali Gleasona w chwili rozpozn. | <8 | 21 (12,3) | 171 | 47 (25,1) | 187 | 0,42 (0,24; 0,73) | -0,13 (-0,21; -0,05) | 8 (5; 20) | TAK |
| | | | ≥8 | 65 (16,8) | 386 | 151 (40,5) | 373 | 0,30 (0,21; 0,42) | -0,24 (-0,30; -0,17) | 5 (4; 6) | TAK |

| Publikacja (badanie ARCHES) | Populacja | | ENZ+ADT | | ADT | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS* | |
|---|----------------------------------|---|-----------|-----------|------------|------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|-----------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | | |
| | PSA w chwili rozp. badania | ≤Mediana | 41 (14,0) | 293 | 96 (31,5) | 305 | 0,35 (0,24; 0,53) | -0,17 (-0,24; -0,11) | 6 (5; 10) | TAK | |
| | | >Mediana | 50 (17,9) | 279 | 104 (38,7) | 269 | 0,35 (0,23; 0,51) | -0,21 (-0,28; -0,13) | 5 (4; 8) | TAK | |
| | Obj. choroby | Duża (HV) | 14 (6,4) | 220 | 47 (23,2) | 203 | 0,23 (0,12; 0,42) | -0,17 (-0,23; -0,10) | 6 (5; 10) | TAK | |
| | | Mała (LV) | 77 (21,8) | 354 | 154 (41,3) | 373 | 0,40 (0,29; 0,55) | -0,20 (-0,26; -0,13) | 5 (4; 8) | TAK | |
| | Wcześniejsze leczenie DOC | Nie | 70 (14,9) | 471 | 166 (35,0) | 474 | 0,32 (0,24; 0,44) | -0,20 (-0,26; -0,15) | 5 (4; 7) | TAK | |
| | | Tak | 21 (20,4) | 103 | 35 (34,3) | 102 | 0,49 (0,26; 0,92) | -0,14 (-0,26; -0,02) | 8 (4; 50) | TAK | |
| | Wcześniejsze ADT / orchidektomia | Nie | 3 (7,7) | 39 | 22 (36,1) | 61 | 0,15 (0,04; 0,54) | -0,28 (-0,43; -0,14) | 4 (3; 8) | TAK | |
| | | Tak | 88 (16,4) | 535 | 179 (34,8) | 515 | 0,37 (0,28; 0,49) | -0,18 (-0,23; -0,13) | 6 (5; 8) | TAK | |
| | Azad 2021 | Wcześniejsze leczenie miejscowe | Tak | 15 (12,7) | 118 | 36 (29,5) | 122 | 0,35 (0,18; 0,68) | -0,17 (-0,27; -0,07) | 6 (4; 15) | TAK |
| | | | Nie | 76 (16,7) | 456 | 165 (36,3) | 454 | 0,35 (0,26; 0,48) | -0,20 (-0,25; -0,14) | 5 (4; 8) | TAK |
| Armstrong 2019 | Zgon | W czasie 24-tyg. od przerwania leczenia bez oznak progresji radiol. | 12 (2,1) | 574 | 13 (2,3) | 576 | 0,92 (0,42; 2,04) | -0,002 (0,02; 0,02) | n/d | NIE | |
| Częstość występowania progresji radiologicznej | | | | | | | | | | | |
| Armstrong 2019 | Progresja radiolog. | Ogółem | 79 (13,8) | 574 | 188 (32,6) | 576 | 0,33 (0,25; 0,44) | -0,19 (-0,24; -0,14) | 6 (5; 8) | TAK | |

*na podstawie obliczeń wnioskodawcy

• Przeżycie całkowite

Czas przeżycia całkowitego

Metaanaliza wyników z badań ARCHES, ENZAMET i Vaishampayan 2021 dla populacji ogólnej wykazała istotną statystycznie redukcję (o 39%) ryzyka wystąpienia zgonu w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT (HR=0,61 (95%CI: 0,51; 0,73)). Istotną statystycznie przewagę grupy ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT uzyskano również dla populacji z dużą objętością choroby (HV), małą objętością choroby (LV), wcześniej leczonej miejscowo (PLT) oraz wcześniej leczonej miejscowo z małą objętością choroby (PLT/LV).

Dla populacji ogólnej czas przeżycia całkowitego w badaniu ARCHES oceniano w badaniu w ramach analizy finalnej. W żadnej z grup nie osiągnięto mediany OS, a różnica między grupami była istotna statystycznie (HR=0,66 (95%CI: 0,53; 0,81); p<0,0001). W badaniach ENZAMET i Vaishampayan 2021 również odnotowano istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT. Wartość parametru uzyskana w badaniu ENZAMET wyniosła HR=0,53 (95%CI: 0,37; 0,75), z kolei w badaniu Vaishampayan 2021 HR=0,31 (95%CI: 0,13; 0,74). Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania Vaishampayan 2021 wyniki dla OS nie były dojrzałe.

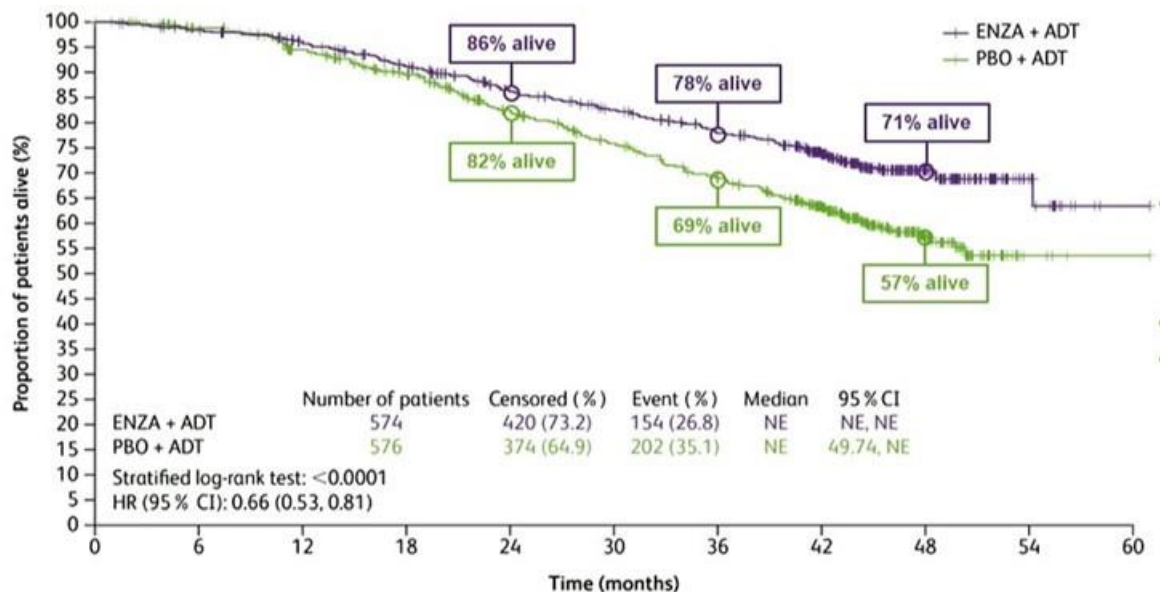
Tabela 19. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania ARCHES, ENZAMET i Vaishampayan 2021

| Badanie (publikacja) | OBS ¹ , mediana (data odcięcia) | Populacja | ENZ+ADT | | ADT | | HR (95% CI) | IS |
|---|--|------------|------------------|------------|------------------|------------|-------------------|--------------|
| | | | Mediana (95% CI) | N | Mediana (95% CI) | N | | |
| OS [mies.] | | | | | | | | |
| ARCHES (ab. konf. ESMO 2021) | 44,6 mies. (28.05.2021) | Ogółem | n/o (n/o; n/o) | 574 | n/o (49,74; n/o) | 576 | 0,66 (0,53; 0,81) | TAK p<0,0001 |
| ENZAMET (Davis 2019) | 34 mies. (28.02.2019) | | b/d | 309 | b/d | 313 | 0,53 (0,37; 0,75) | TAK |
| Vaishampayan 2021 | 39 mies. (03.2020) | | b/d | 36 | b/d | 35 | 0,31 (0,13; 0,74) | TAK p=0,002 |
| Metaanaliza badań ARCHES, ENZAMET i Vaishampayan 2021 | n/o | | n/o | 919 | n/o | 924 | 0,61 (0,51; 0,73) | TAK |
| ARCHES (ab. konf. ESMO 2021) | 44,6 mies. (28.05.2021) | HV | b/d | 354 | b/d | 373 | 0,66 (0,52; 0,83) | TAK |
| ENZAMET (Davis 2019) | 34 mies. (28.02.2019) | | b/d | 114 | b/d | 118 | 0,65 (0,42; 0,99) | TAK |
| Metaanaliza badań ARCHES, ENZAMET | n/o | | n/o | 468 | n/o | 491 | 0,66 (0,54; 0,81) | TAK |
| ARCHES (ab. konf. ESMO 2021) | 44,6 mies. (28.05.2021) | LV | b/d | 220 | b/d | 203 | 0,66 (0,43; 1,03) | NIE |
| ENZAMET (Davis 2019) | 34 mies. (28.02.2019) | | b/d | 195 | b/d | 195 | 0,38 (0,21; 0,69) | TAK |
| Metaanaliza badań ARCHES, ENZAMET | n/o | | n/o | 415 | n/o | 398 | 0,55 (0,38; 0,78) | TAK |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Skróty: NDHR - chorzy nowo zdiagnozowani wysokiego ryzyka, PLT - chorzy wcześniej leczeni miejscowo, PLT/HV - chorzy wcześniej leczeni miejscowo z dużą obj. choroby, PLT/LV - chorzy wcześniej leczeni miejscowo z małą obj. choroby

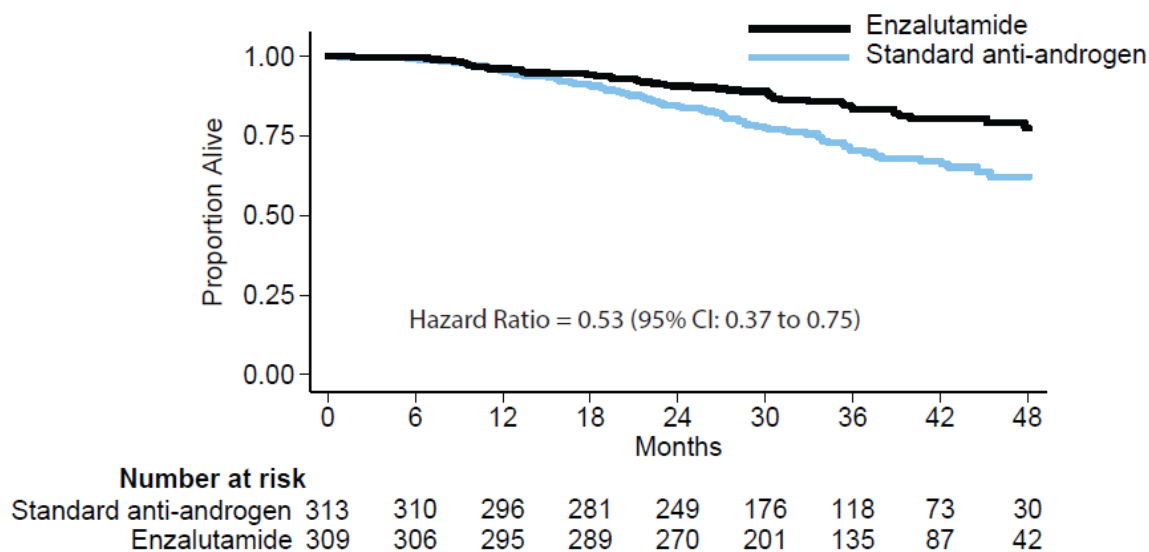
¹ Dla populacji całkowitej z badania

Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu całkowitego przeżycia na podstawie badania ARCHES, populacja całkowita

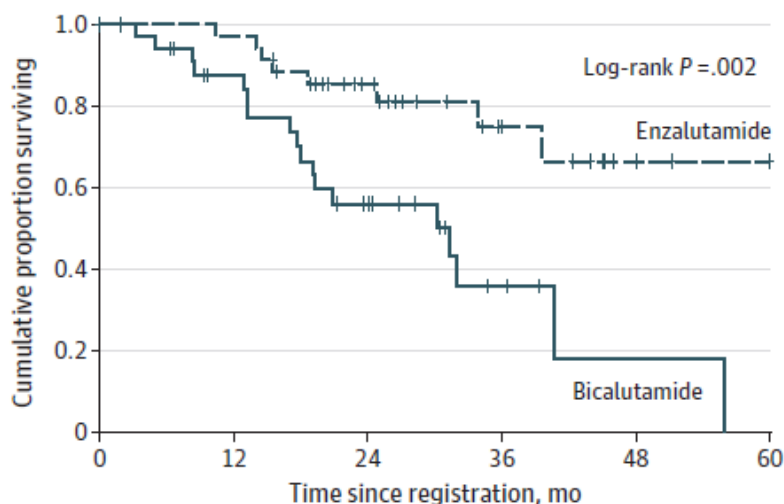


Źródło: ab. konf. ESMO 2021

Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu całkowitego przeżycia na podstawie badania ENZAMET, chorzy nie leczeni DOC na początku badania (ang. *no early docetaxel planned*)



Źródło: ab. konf. Davis 2019

Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu całkowitego przeżycia na podstawie badania *Vaishampayan 2021*, populacja całkowita

| No. at risk | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 |
|--------------|----|----|----|----|----|----|
| Bicalutamide | 35 | 25 | 14 | 4 | 1 | 0 |
| Enzalutamide | 36 | 34 | 21 | 9 | 3 | 1 |

Źródło: *Vaishampayan 2021*

Częstość występowania zgonów

W przypadku analizy finalnej dla OS w badaniu *ARCHES*, zgony odnotowano u 26,8% chorych z grupy ENZ+ADT oraz 35,1% chorych z grupy PLC+ADT. Różnica między grupami była istotna statystycznie. W badaniu *ENZAMET* zgon wystąpił u 16,2% chorych w grupie badanej oraz u 28,1% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Tabela 20. Częstość występowania zgonów na podstawie badań *ARCHES* i *ENZAMET*

| Badanie (publikacja) | OBS, mediana (data odcięcia) | Populacja | ENZ+ADT | | ADT | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT | IS* |
|---|------------------------------|-----------|------------|-----|------------|-----|-------------------|----------------------|------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Zgony | | | | | | | | | | |
| <i>ARCHES</i> (ab. konf. <i>ESMO 2021</i>) | 44,6 mies. (28.05.2021) | Ogółem | 154 (26,8) | 574 | 202 (35,1) | 576 | 0,68 (0,53; 0,87) | -0,08 (-0,14; -0,03) | 13 (8; 34) | TAK |
| <i>ENZAMET</i> (Davis 2019) | 34 mies. (28.02.2019) | | 50 (16,2) | 309 | 88 (28,1) | 313 | 0,49 (0,33; 0,73) | -0,12 (-0,18; -0,05) | 9 (6; 20) | TAK |

*na podstawie obliczeń wnioskodawcy

Prawdopodobieństwo OS

Prawdopodobieństwo 3-letniego OS było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej.

Tabela 21. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia na podstawie badań *ENZAMET* i *ARCHES*

| Badanie (publikacja) | OBS, mediana (data odcięcia) | Punkt końcowy | ENZ+ADT | | ADT | |
|--|------------------------------|----------------------------------|-------------------|-----|-------------------|-----|
| | | | % (95% CI) | N | % (95% CI) | N |
| <i>ENZAMET</i> (Davis 2019) | 34 mies. (28.02.2019) | Prawdopodobieństwo 3-letniego OS | 0,83 (0,78; 0,87) | 309 | 0,70 (0,64; 0,76) | 313 |
| <i>ARCHES</i> (ab. konf. <i>Armstrong 2021</i>) | 44,6 mies. (28.05.2021) | Prawdopodobieństwo 2-letniego OS | 86,19 (b/d) | 574 | 82,35 (b/d) | 576 |
| | | Prawdopodobieństwo 3-letniego OS | 77,88 (b/d) | 574 | 68,95 (b/d) | 576 |
| | | Prawdopodobieństwo 4-letniego OS | 70,61 (b/d) | 574 | 57,01 (b/d) | 576 |

- Kliniczna progresja choroby lub zgon**

W badaniu *ENZAMET* kliniczna progresja choroby stanowiła II-rzędowy punkt końcowy. Przeżycie wolne od klinicznych cech progresji choroby (cPFS, ang. clinical progression-free survival) zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszych klinicznych dowodów progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze lub do daty ostatniej znanej obserwacji bez progresji klinicznej. Progresję kliniczną zdefiniowano jako progresję określoną na podstawie

badan obrazowych zgodnie z kryteriami PCWG2 dla zmian kostnych i kryteriami RECIST v1.1 dla zmian w tkankach miękkich; rozwój objawów związanych z progresją raka lub rozpoczęcie innego leczenia przeciwnowotworowego w celu terapii raka prostaty.

Czas przeżycia wolnego od klinicznych cech progresji choroby lub zgonu

Dla populacji ogólnej w grupie chorych stosujących ENZ+ADT wykazano istotną statystycznie redukcję (o 66%) ryzyka wystąpienia progresji klinicznej lub zgonu w porównaniu z ADT (HR=0,34 (95%CI: 0,26; 0,44); p<0,001).

W populacji z dużą i małą objętością choroby również zaobserwowano istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną, o czym świadczy redukcja ryzyka progresji klinicznej lub zgonu o 62% (populacja HV) i 72% (populacja LV).

Tabela 22. Czas przeżycia wolnego od klinicznych cech progresji choroby lub zgonu na podstawie badania ENZAMET

| Badanie (publikacja) | OBS, mediana (data odcięcia) | Populacja | ENZ+ADT | | ADT | | HR* (95% CI) | IS |
|----------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------|-----|------------------|-----|-------------------|-----|
| | | | Mediana (95% CI) | N | Mediana (95% CI) | N | | |
| CPFS [mies.] | | | | | | | | |
| ENZAMET (Davis 2019) | 34 mies. (28.02.2019) | Ogółem | b/d | 309 | b/d | 313 | 0,34 (0,26; 0,44) | TAK |
| | | Chorzy z dużą obj. choroby (HV) | b/d | 114 | b/d | 118 | 0,38 (0,27; 0,55) | TAK |
| | | Chorzy z małą obj. choroby (LV) | b/d | 195 | b/d | 195 | 0,28 (0,18; 0,42) | TAK |

- **Progresja PSA**

Czas do progresji PSA

Metaanaliza wyników z badań ARCHES i Vaishampayan 2021 wykazała istotną statystycznie redukcję (o 81%) ryzyka progresji PSA w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji ogólnej (HR=0,19 (95%CI: 0,13; 0,26)).

Wśród chorych z dużą objętością choroby (HV), małą objętością choroby (LV) i chorych nowo zdiagnozowanych wysokiego ryzyka (NDHR) również zaobserwowano istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną. Świadczy o tym redukcja ryzyka progresji PSA w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT odpowiednio o 78% (populacja HV), 92% (populacja LV) i 83% (populacja NDHR) – wyniki z badania ARCHES.

Tabela 23. Czas do progresji PSA na podstawie badania ARCHES

| Badanie (publikacja) | OBS, mediana (data odcięcia) | Populacja | ENZ+ADT | | ADT | | HR (95% CI) | IS | |
|--|------------------------------|---------------------------------|------------------|-----|------------------|-----|-------------------|-------------------|-----|
| | | | Mediana (95% CI) | N | Mediana (95% CI) | N | | | |
| TPSA [mies.] | | | | | | | | | |
| ARCHES (Armstrong 2019) | 14,4 mies. (14.10.2018) | Ogółem | n/o (n/o; n/o) | 574 | n/o (16,6; n/o) | 576 | 0,19 (0,13; 0,26) | TAK p<0,001 | |
| Vaishampayan 2021 | 8,6 mies. (03.2020) | | b/d | 36 | b/d | 35 | 0,15 (0,05; 0,47) | TAK p<0,001 | |
| Metaanaliza badań ARCHES i Vaishampayan 2021 | n/d | | n/o | 610 | n/o | 611 | 0,19 (0,13; 0,26) | TAK | |
| ARCHES (Azad 2021) | 14,4 mies. (14.10.2018) | HV | b/d | 354 | b/d | 373 | 0,22 (0,16; 0,32) | TAK | |
| | | LV | b/d | 220 | b/d | 203 | 0,08 (0,03; 0,20) | TAK | |
| | | Wcześniejsze leczenie miejscowe | Tak | b/d | 118 | b/d | 122 | 0,18 (0,07; 0,47) | TAK |
| | | | Nie | b/d | 456 | b/d | 454 | 0,19 (0,13; 0,26) | TAK |
| ARCHES (Dane od Wnioskodawcy) | | | | | | | | | |

HV - chorzy z dużą objętością choroby, LV - chorzy z małą objętością choroby, NDHR - chorzy nowo zdiagnozowani wysokiego ryzyka

Częstość występowania progresji PSA

Częstość występowania progresji PSA w badaniu ARCHES była istotnie statystycznie większa w grupie ADT w porównaniu z grupą ENZ+ADT (32,8% vs 7,8%).

Wśród chorych z dużą objętością choroby (HV), małą objętością choroby (LV), chorych wcześniej leczonych i chorych wcześniej nieleczonych miejscowo również zaobserwowano istotną statystycznie większą częstość występowania progresji PSA w grupie kontrolnej.

Tabela 24. Częstość występowania progresji PSA na podstawie badania ARCHES (publikacja Azad 2021, mediana okresu obserwacji: 14,4 mies., data odc.: 14.10.2018)

| Populacja | | ENZ+ADT | | ADT | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS |
|--|-----|-----------|-----|------------|-----|-------------------|----------------------|-----------------|-----|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Częstość występowania progresji PSA | | | | | | | | | |
| Ogółem | | 45 (7,8) | 574 | 189 (32,8) | 576 | 0,17 (0,12; 0,25) | -0,25 (-0,29; -0,21) | 4 (4; 5) | TAK |
| HV | | 40 (11,3) | 354 | 139 (37,3) | 373 | 0,21 (0,15; 0,32) | -0,26 (-0,32; -0,20) | 4 (4; 5) | TAK |
| LV | | 5 (2,3) | 220 | 50 (24,6) | 203 | 0,07 (0,03; 0,18) | -0,22 (-0,29; -0,16) | 5 (4; 7) | TAK |
| Wcześniejsze leczenie miejscowe | Tak | 5 (4,2) | 118 | 25 (20,5) | 122 | 0,17 (0,06; 0,47) | -0,16 (-0,24; -0,08) | 7 (5; 13) | TAK |
| | Nie | 40 (8,8) | 456 | 164 (36,1) | 454 | 0,17 (0,12; 0,25) | -0,27 (-0,32; -0,22) | 4 (4; 5) | TAK |

- Odpowiedź PSA**

Czas do wystąpienia odpowiedzi PSA

W badaniu ARCHES prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie: redukcji stężenia początkowego PSA o $\geq 50\%$ oraz redukcji PSA do poziomu niewykrywalnego ($< 0,2$ ng/ml) było istotnie statystycznie większe w populacji ogólnej w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio o 3,76 i 5,88 razy).

Tabela 25. Czas do wystąpienia odpowiedzi PSA na podstawie badania ARCHES

| Publikacja (badanie ARCHES) | OBS, mediana (data odcięcia) | Populacja | ENZ+ADT | | ADT | | HR (95% CI) | IS |
|--|------------------------------|-----------|------------------|-----|------------------|-----|--------------------|-----|
| | | | Mediana (95% CI) | N | Mediana (95% CI) | N | | |
| Czas do wystąpienia odpowiedzi PSA (redukcja wartości początkowej o $\geq 50\%$) [mies.] | | | | | | | | |
| <i>ab. konf. Shore 2020</i> | 14,4 mies. (14.10.2018) | Ogółem | b/d (b/d) | 574 | b/d (b/d) | 576 | 3,76 (3,20; 4,41) | TAK |
| <i>ab. konf. Shore 2020a</i> | b/d | LV | b/d | 220 | b/d | 203 | 3,59 (2,77; 4,65) | TAK |
| | | HV | b/d | 354 | b/d | 373 | 3,89 (3,17; 4,77) | TAK |
| Czas do wystąpienia odpowiedzi PSA (redukcja wartości do poziomu niewykrywalnego); [mies.] | | | | | | | | |
| <i>ab. konf. Shore 2020</i> | 14,4 mies. (14.10.2018) | Ogółem | b/d (b/d) | 511 | b/d (b/d) | 506 | 5,88 (4,64; 7,45) | TAK |
| <i>ab. konf. Shore 2020a</i> | b/d | LV | b/d | 220 | b/d | 203 | 4,71 (3,40; 6,53) | TAK |
| | | HV | b/d | 354 | b/d | 373 | 7,82 (5,49; 11,14) | TAK |

Częstość występowania odpowiedzi PSA

W badaniu ARCHES przeprowadzono analizę częstość występowania niewykrywalnego poziomu PSA ($< 0,2$ ng/ml) u chorych z wykrywalnym poziomem PSA ($\geq 0,2$ ng/ml) na początku badania. Dla analizy śródkresowej OS niewykrywalny poziom PSA występował częściej w grupie badanej niż kontrolnej (68,1% vs 17,6%). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Odpowiedź PSA (redukcja stężenia początkowego PSA o $\geq 50\%$) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (92,9%) niż kontrolnej (56,8%). Istotne statystycznie wyniki uzyskano również w ocenie odpowiedzi PSA definiowanej jako redukcja stężenia początkowego PSA o $\geq 90\%$ (72,8% vs 30,0%).

Niskie wartości NNT uzyskano dla odpowiedzi PSA definiowanej jako zmniejszenie stężenia początkowego PSA o $\geq 50\%$, $\geq 90\%$ oraz do poziomu niewykrywalnego świadczą o dużej sile interwencji (odpowiednio 3, 3 i 2).

W badaniu *Vaishampayan 2021* oceniano częstość występowania odpowiedzi zdefiniowanej jako osiągnięcie poziomu PSA ≤ 4 ng/ml, a następnie jego utrzymywanie się w czasie 7 mies. od rozpoczęcia terapii. Dla populacji ogólnej jak i wszystkich analizowanych populacji częstość występowania odpowiedzi PSA w grupie ENZ+ADT była wyższa niż w grupie ADT. Różnicę istotną statystycznie odnotowano m.in. w przypadku chorych ogółem, w wieku < 70 lat, rasy czarnej, z brakiem bólu kości, wynikiem w skali Gleasona ≥ 8 oraz < 8 , z lokalizacją przerzutów w obrębie węzłów chłonnych i wyłączenie w obrębie kości, wynikiem w skali ECOG=1 (całość wyników zamieszczono w Tab. 23 w AK wnioskodawcy).

Tabela 26. Częstość występowania odpowiedzi PSA na podstawie badań ARCHES i Vaishampayan 2021

| Publikacja (badanie ARCHES) / Badanie Vaishampayan 2021 | OBS, mediana [mies.] (data odcięcia) | Populacja | ENZ+ADT | | ADT | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS* | |
|---|--------------------------------------|---------------------------------|-----------------|------------|------------|--------------------|---------------------|--------------------------|--------------------|------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | | |
| Odpowiedź PSA (redukcja wartości początkowej o $\geq 50\%$) | | | | | | | | | | | |
| ab. konf. Stenzl 2019a | 14,4 mies. (14.10.2018) | Ogółem | 533 (92,9) | 574 | 327 (56,8) | 576 | 9,90 (6,92; 14,16) | 0,36 (0,32; 0,41) | 3 (3; 4) | TAK | |
| Odpowiedź PSA (redukcja wartości początkowej o $\geq 90\%$) | | | | | | | | | | | |
| ab. konf. Stenzl 2019a | 14,4 mies. (14.10.2018) | Ogółem | 418 (72,8) | 574 | 173 (30,0) | 576 | 6,24 (4,83; 8,06) | 0,43 (0,38; 0,48) | 3 (3; 3) | TAK | |
| Odpowiedź PSA – redukcja wartości do poziomu niewykrywalnego (<0,2 ng/ml) | | | | | | | | | | | |
| Armstrong 2019 | 14,4 mies. (14.10.2018) | Ogółem | 348 (68,1) | 511 | 89 (17,6) | 506 | 10,00 (7,45; 13,43) | 0,51 (0,45; 0,56) | 2 (2; 3) | TAK | |
| Azad 2021 | | HV | 200 (56,5) | 354 | 37 (9,9) | 373 | 11,79 (7,91; 17,58) | 0,47 (0,41; 0,53) | 3 (2; 3) | TAK | |
| | | LV | 148 (67,3) | 220 | 52 (25,6) | 203 | 5,97 (3,91; 9,11) | 0,42 (0,33; 0,50) | 3 (2; 4) | TAK | |
| | | Wcześniejsze leczenie miejscowe | Tak | 77 (65,3) | 118 | 48 (39,3) | 122 | 2,90 (1,71; 4,89) | 0,26 (0,14; 0,38) | 4 (3; 8) | TAK |
| | | | Nie | 271 (59,4) | 456 | 41 (9,0) | 454 | 14,76 (10,18; 21,39) | 0,50 (0,45; 0,56) | 2 (2; 3) | TAK |
| Odpowiedź PSA (PSA ≤ 4 ng/ml) w 7 mies.** | | | | | | | | | | | |
| Vaishampayan 2021 | b/d (03.2020) | Ogółem | 30 (93,8) | 32 | 17 (65,4) | 26 | 7,94 (1,53; 41,09) | 0,28 (0,08; 0,48) | 4 (3; 13) | TAK | |
| | | Wiek | <70 | 18 (94,7) | 19 | 9 (60,0) | 15 | 12,00 (1,25; 115,36) | 0,35 (0,08; 0,61) | 3 (2; 13) | TAK |
| | | | ≥ 70 | 12 (92,3) | 13 | 8 (72,7) | 11 | 4,50 (0,39; 51,30) | 0,20 (-0,10; 0,50) | n/d | NIE |
| | | Rasa czarna | Tak | 13 (92,9) | 14 | 5 (41,7) | 12 | 18,20 (1,76; 188,07) | 0,51 (0,20; 0,82) | 2 (2; 5) | TAK |
| | | | Nie | 17 (94,4) | 18 | 12 (85,7) | 14 | 2,83 (0,23; 34,92) | 0,09 (-0,12; 0,30) | n/d | NIE |
| | | Ból kości | Tak | 9 (81,8) | 11 | 4 (44,4) | 9 | 5,63 (0,75; 42,36) | 0,37 (-0,02; 0,77) | n/d | NIE |
| | | | Nie | 21 (100,0) | 21 | 13 (76,5) | 17 | 14,33 (0,71; 287,88) | 0,24 (0,03; 0,44) | 5 (3; 34) | TAK |
| | | Wynik w skali Gleasona | ≥ 8 | 21 (91,3) | 23 | 11 (64,7) | 17 | 5,73 (0,99; 33,25) | 0,27 (0,01; 0,52) | 4 (2; 100) | TAK |
| | | | <8 | 7 (100,0) | 7 | 5 (62,5) | 8 | 9,55 (0,40; 225,19) | 0,38 (0,02; 0,73) | 3 (2; 50) | TAK |
| | | Lokalizacja przerzutów | Tk. miękkie | 1 (100,0) | 1 | 2 (100,0) | 2 | Niemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,73; 0,73) | n/d | NIE |
| | | | Węzły chł. | 11 (100,0) | 11 | 7 (63,6) | 11 | 13,80 (0,65; 295,25) | 0,36 (0,07; 0,66) | 3 (2; 15) | TAK |
| | | | Wyłącznie kości | 15 (88,2) | 17 | 4 (50,0) | 8 | 7,50 (0,99; 56,78) | 0,38 (0,004; 0,76) | 3 (2; 250) | TAK |
| | | | Inna | 3 (100,0) | 3 | 4 (80,0) | 5 | 2,33 (0,07; 76,67) | 0,20 (-0,27; 0,67) | n/d | NIE |
| | | ECOG | 0 | 15 (100,0) | 15 | 10 (83,3) | 12 | 7,38 (0,32; 169,81) | 0,17 (-0,06; 0,40) | n/d | NIE |
| 1 | 15 (88,2) | | 17 | 7 (50,0) | 14 | 7,50 (1,23; 45,81) | 0,38 (0,08; 0,69) | 3 (2; 13) | TAK | | |
| Odpowiedź PSA (PSA ≤ 4 ng/ml) w 12 mies.** | | | | | | | | | | | |
| Vaishampayan 2021 | b/d (03.2020) | Ogółem | 27 (84,4) | 32 | 9 (34,6) | 26 | 10,20 (2,92; 35,61) | 0,50 (0,28; 0,72) | 2 (2; 4) | TAK | |

*na podstawie obliczeń własnych wnioskodawcy; **spośród 71 chorych włączonych do badania do oceny odpowiedzi PSA włączono 58 chorych, dla których dysponowano wartościami PSA w 7 miesiącu oraz informacją dot. biomarkera

- Odpowiedź na leczenie wg RECIST**

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W badaniu ARCHES (dla daty odcięcia: 14.10.2018 r.) obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą PLC+ADT (83,1% vs 63,7%). Odpowiedź całkowitą (CR) odnotowano u 36,7% chorych w grupie badanej oraz u 23,1% chorych w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Z kolei odpowiedź częściową (PR) stwierdzono u 46,7% chorych w grupie badanej i 40,7% chorych w grupie kontrolnej. W tym przypadku nie odnotowano jednak istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Tabela 27. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania ARCHES (mediana okresu obserwacji: 14,4 mies., data odc.: 14.10.2018)

| Publikacja (badanie ARCHES) | Populacja | ENZ + ADT | | ADT | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS* |
|---------------------------------------|----------------------------|------------|-----------|------------|-----------|-------------------|----------------------|---------------------|-------------------|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) | | | | | | | | | |
| Armstrong 2019 | Ogółem | 147 (83,1) | 177 | 116 (63,7) | 182 | 2,79 (1,70; 4,58) | 0,19 (0,10; 0,28) | 6 (4; 10) | TAK*** p<0,001 |
| Azad 2021 | HV | 96 (27,1) | 354 | 83 (22,3) | 373 | 1,30 (0,93; 1,82) | 0,05 (-0,01; 0,11) | n/d | NIE |
| | LV | 51 (23,2) | 220 | 33 (16,3) | 203 | 1,55 (0,96; 2,53) | 0,07 (-0,01; 0,14) | n/d | NIE |
| | Wcześn. leczenie miejscowe | Tak | 13 (11,0) | 118 | 15 (12,3) | 122 | 0,88 (0,40; 1,95) | -0,01 (-0,09; 0,07) | n/d |
| | Nie | 134 (29,4) | 456 | 101 (22,2) | 454 | 1,45 (1,08; 1,96) | 0,07 (0,01; 0,13) | 15 (8; 100) | TAK |
| Odpowiedź całkowita (CR) | | | | | | | | | |
| Armstrong 2019 | Ogółem | 65 (36,7) | 177 | 42 (23,1) | 182 | 1,93 (1,22; 3,07) | 0,14 (0,04; 0,23) | 8 (5; 25) | TAK |
| Odpowiedź częściowa (PR) | | | | | | | | | |
| Armstrong 2019 | Ogółem | 82 (46,3) | 177 | 74 (40,7) | 182 | 1,26 (0,83; 1,91) | 0,06 (-0,05; 0,16) | n/d | NIE |
| Stabilizacja choroby (SD) | | | | | | | | | |
| Armstrong 2019 | Ogółem | 17 (9,6) | 177 | 43 (23,6) | 182 | 0,34 (0,19; 0,63) | -0,14 (-0,22; -0,06) | 8 (5; 17)^ | TAK |
| Progresja choroby (PD) | | | | | | | | | |
| Armstrong 2019 | Ogółem | 7 (4,0) | 177 | 9 (4,9) | 182 | 0,79 (0,29; 2,17) | -0,01 (-0,05; 0,03) | n/d | NIE |
| Odpowiedź niemożliwa do oceny** | | | | | | | | | |
| Armstrong 2019 | Ogółem | 6 (3,4) | 177 | 14 (7,7) | 182 | 0,42 (0,16; 1,12) | -0,04 (-0,09; 0,004) | n/d | NIE |

*na podstawie obliczeń wnioskodawcy

**chorzy, u których nie przeprowadzono oceny po punkcie początkowym na żadnej wizycie, są zgłaszani w kategorii nie podlega ocenie. Analizę przeprowadzono wśród chorych z zamiarem leczenia, którzy mieli mierzalną chorobą tkanek miękkich na początku badania

***wartość podana przez autorów badania

^interpretacja zależna od pozostałych składowych odsetka odpowiedzi (CR, PR i PD)

- Pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego**

Czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego

Dla analizy finalnej z badania ARCHES w grupie ENZ+ADT odnotowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego w porównaniu z PLC+ADT (HR=0,38 (95%CI: 0,31; 0,48). Mediana czasu do 1. zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego w grupie badanej nie została osiągnięta, z kolei w grupie kontrolnej wyniosła 40,54 mies.

Spójne wyniki dot. czasu do 1. zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego wskazujące na istotną statystycznie przewagę grupy ENZ+ADT w porównaniu z grupą PLC+ADT uzyskano także w przypadku chorych z dużą objętością choroby (HV), małą objętością choroby (LV) oraz chorych nowo zdiagnozowanych wysokiego ryzyka (NDHR).

Tabela 28. Czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania ARCHES

| Publikacja (badanie ARCHES) | Populacja | OBS, mediana (data odcięcia) | ENZ+ADT | | ADT | | HR (95% CI) | IS |
|--|-----------|------------------------------|------------------|-----|--------------------|-----|-------------------|-----|
| | | | Mediana (95% CI) | N | Mediana (95% CI) | N | | |
| Czas do 1. zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego [mies.] | | | | | | | | |
| ab. konf. ESMO 2021 | Ogółem | 44,6 mies. (28.05.2021) | n/o (n/o; n/o) | 574 | 40,54 (26,25; n/o) | 576 | 0,38 (0,31; 0,48) | TAK |
| Azad 2021 | HV | 14,4 mies. (14.10.2018) | b/d | 354 | b/d | 373 | 0,27 (0,18; 0,40) | TAK |
| | LV | | b/d | 220 | b/d | 203 | 0,39 (0,18; 0,82) | TAK |

| Publikacja (badanie ARCHES) | Populacja | | OBS, mediana (data odcięcia) | ENZ+ADT | | ADT | | HR (95% CI) | IS |
|-----------------------------|---------------------------------|-----|------------------------------|------------------|-----|------------------|-----|-------------------|-----|
| | | | | Mediana (95% CI) | N | Mediana (95% CI) | N | | |
| | Wcześniejsze leczenie miejscowe | Tak | | b/d | 118 | b/d | 122 | 0,29 (0,14; 0,58) | TAK |
| | | Nie | | b/d | 456 | b/d | 454 | 0,29 (0,20; 0,43) | TAK |
| Dane od Wnioskodawcy | | | | | | | | | |

NDHR - Chorzy nowo zdiagnozowani wysokiego ryzyka

Częstość pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego

Odsetek chorych, u których po raz 1. zastosowano nowe leczenie przeciwnowotworowe w ramach analizy finalnej w badaniu ARCHES wyniósł ogółem 22,8% w grupie badanej i 41,0% w grupie kontrolnej. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej.

Spośród chorych, którzy rozpoczęli stosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego w grupie ENZ+ADT najczęściej stosowaną terapią był octan abirateronu (u 28,3% chorych) i docetaksel (u 23,9% chorych), z kolei w grupie PLC+ADT był to docetaksel (u 39,1% chorych), octan abirateronu (u 21,1% chorych) i enzalutamid (u 21,1% chorych).

Tabela 29. Częstość pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania ARCHES

| Publikacja (badanie ARCHES) | OBS, mediana (data odcięcia) | Populacja | | Punkt końcowy | ENZ+ADT | | ADT | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH/NNT (95% CI) | IS |
|--|------------------------------|-------------------------------|-----|---|------------|-----|------------|-----|-------------------|-----------------------|------------------|-----|
| | | | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego | | | | | | | | | | | | |
| ab. konf. ESMO 2021 | 44,6 mies. (28.05.2021) | Ogółem | | | 131 (22,8) | 574 | 236 (41,0) | 576 | 0,43 (0,33; 0,55) | -0,18 (-0,23; -0,13) | 6 (5; 8) | TAK |
| Azad 2021 | 14,4 mies. (14.10.2018) | HV | | 1. zastos. nowego leczenia p-nowotw. ogółem | 36 (10,2) | 354 | 110 (29,5) | 373 | 0,27 (0,18; 0,41) | -0,19 (-0,25; -0,14) | NNT=6 (4; 8) | TAK |
| | | LV | | | 10 (4,5) | 220 | 23 (11,3) | 203 | 0,37 (0,17; 0,80) | -0,07 (-0,12; -0,02) | NNT=15 (9; 50) | TAK |
| | | Wcześniejsze leczenie miejsc. | Tak | | 11 (9,3) | 118 | 31 (25,4) | 122 | 0,30 (0,14; 0,63) | -0,16 (-0,25; -0,07) | NNT=7 (4; 15) | TAK |
| | | | Nie | | 35 (7,7) | 456 | 102 (22,5) | 454 | 0,29 (0,19; 0,43) | -0,15 (-0,19; -0,10) | NNT=7 (6; 10) | TAK |
| Najczęściej* stosowane nowe terapie przeciwnowotworowe | | | | | | | | | | | | |
| Armstrong 2019 | 14,4 mies. (14.10.2018) | Ogółem | | DOC** | 11 (23,9) | 46 | 52 (39,1) | 133 | 0,49 (0,23; 1,05) | -0,15 (-0,30; -0,003) | NNT=7 (4; 334) | TAK |
| | | | | OA | 13 (28,3) | 46 | 28 (21,1) | 133 | 1,48 (0,69; 3,18) | 0,07 (-0,08; 0,22) | n/d | NIE |
| | | | | ENZ | 4 (8,7) | 46 | 28 (21,1) | 133 | 0,36 (0,12; 1,08) | -0,12 (-0,23; -0,02) | NNT=9 (5; 50) | TAK |
| | | | | BKL | 4 (8,7) | 46 | 12 (9,0) | 133 | 0,96 (0,29; 3,14) | -0,003 (-0,10; 0,09) | n/d | NIE |
| | | | | Inne leki | 14 (30,4) | 46 | 15 (11,3) | 133 | 3,44 (1,51; 7,87) | 0,19 (0,05; 0,33) | NNH=5 (3; 20) | TAK |

Skróty: BKL – bikalutamid, DOC – docetaksel, ENZ – enzalutamid, OA – octan abirateronu

*stosowane u co najmniej 2% chorych w obu grupach

**grupie PLC + ADT 1 chory otrzymywał docetaksel w skojarzeniu z karboplatiną oraz 1 chory otrzymywał docetaksel w skojarzeniu z terapią zaślepioną (terapię tę uwzględniono zarówno w kategorii docetaksel jak i pozostałych kategoriach)

• Zdarzenia związane z układem kostnym

Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym

Czas do wystąpienia 1. zdarzenia SSE (zdarzenie związane z układem kostnym, ang. symptomatic skeletal event) zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia 1. objawowego zdarzenia kostnego tj. radioterapii lub operacji kości, klinicznie manifestującego się, patologicznego złamania kości lub kompresji rdzenia kręgowego, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze.

W badaniu ARCHES dla populacji ogólnej zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej nie osiągnięto mediany czasu do wystąpienia 1. zdarzenia SSE. Na podstawie 95% CI dla wartości parametru HR można stwierdzić, że różnica między grupami była istotna statystycznie (HR=0,52 (95%CI: 0,33; 0,80); p=0,0026)).

Wśród chorych z dużą objętością choroby i małą objętością oraz u chorych niestosujących uprzednio leczenia miejscowego odnotowano istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną, o czym świadczy

redukcja ryzyka progresji PSA odpowiednio o 41%, 75% oraz 44%. Z kolei wśród nowo zdiagnozowanych wysokiego ryzyka oraz chorych wcześniej leczonych miejscowo różnica nie była istotna statystycznie.

Tabela 30. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym na podstawie badania ARCHES (mediana okresu obserwacji: 14,4 mies., data odc.: 14.10.2018)

| Publikacja (badanie ARCHES) | Populacja | | ENZ + ADT | | ADT | | HR (95% CI) | IS |
|--------------------------------|----------------------------|-----|------------------|-----|------------------|------------------|-------------------|--------------|
| | | | Mediana (95% CI) | N | Mediana (95% CI) | N | | |
| Czas do pierwszego SSE [mies.] | | | | | | | | |
| Armstrong 2019 | Ogółem | | n/o (n/o; n/o) | 574 | n/o (n/o; n/o) | 576 | 0,52 (0,33; 0,80) | TAK p=0,0026 |
| Azad 2021 | HV | | b/d | 354 | b/d | 373 | 0,59 (0,37; 0,95) | TAK |
| | LV | | b/d | 220 | b/d | 203 | 0,25 (0,07; 0,91) | TAK |
| | Wcześn. leczenie miejscowe | Tak | b/d | 118 | b/d | 122 | 0,33 (0,10; 1,04) | NIE |
| Nie | | b/d | 456 | b/d | 454 | 0,56 (0,3; 0,91) | TAK | |
| Dane od Wnioskodawcy | | | | | | | | |

Częstość występowania zdarzeń związanych z układem kostnym

W badaniu ARCHES dla populacji ogólnej częstość występowania zdarzeń związanych z układem kostnym była istotnie statystycznie niższa w grupie ENZ+ADT niż w grupie ADT (5,4% vs 9,7%).

Różnicę istotną statystycznie na korzyść grupy ENZ+ADT odnotowano również w przypadku chorych z małą objętością choroby (LV) oraz chorych wcześniej nieleczonych miejscowo.

Tabela 31. Częstość występowania zdarzeń związanych z układem kostnym na podstawie badania ARCHES (publikacja Azad 2021, mediana okresu obserwacji: 14,4 mies., data odc.: 14.10.2018)

| Populacja | | ENZ+ADT | | ADT | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS |
|--|-----|----------|-----|-----------|-----|-------------------|-----------------------|--------------|-----|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Częstość występowania zdarzeń związanych z układem kostnym | | | | | | | | | |
| Ogółem | | 31 (5,4) | 574 | 56 (9,7) | 576 | 0,53 (0,34; 0,84) | -0,04 (-0,07; -0,01) | 25 (15; 100) | TAK |
| HV | | 28 (7,9) | 354 | 45 (12,1) | 373 | 0,63 (0,38; 1,03) | -0,04 (-0,08; 0,002) | n/d | NIE |
| LV | | 3 (1,4) | 220 | 11 (5,4) | 203 | 0,24 (0,07; 0,88) | -0,04 (-0,08; -0,01) | 25 (13; 100) | TAK |
| Wcześniejsze leczenie miejscowe | Tak | 4 (3,4) | 118 | 11 (9,0) | 122 | 0,35 (0,11; 1,15) | -0,06 (-0,12; 0,004) | n/d | NIE |
| | Nie | 27 (5,9) | 456 | 45 (9,9) | 454 | 0,57 (0,35; 0,94) | -0,04 (-0,07; -0,005) | 25 (15; 200) | TAK |

• **Oporność na kastrację**

Czas do wystąpienia oporności na kastrację

Czas do wystąpienia oporności na kastrację zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia radiologicznej progresji choroby, progresji PSA, objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (SSE) wraz z kastracyjnym stężeniem testosteronu (<50 ng/dl), w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze.

W badaniu ARCHES mediana czasu do wystąpienia oporności na kastrację w populacji ogólnej wyniosła 13,8 miesiąca w grupie kontrolnej, natomiast w grupie badanej nie została osiągnięta. Redukcja ryzyka w grupie ENZ+ADT w porównaniu z ADT wyniosła 72%, przy czym różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (HR=0,28 (95%CI: 0,22; 0,36); p<0,001)).

Analiza w populacji chorych z dużą i małą objętością choroby, chorych wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze leczenie miejscowe oraz chorych nowo zdiagnozowanych wysokiego ryzyka również wykazała istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia oporności na kastrację w grupie ENZ+ADT w porównaniu z ADT.

Tabela 32. Czas do wystąpienia oporności na kastrację na podstawie badania ARCHES (mediana okresu obserwacji: 14,4 mies., data odc.: 14.10.2018)

| Publikacja (badanie ARCHES) | Populacja | | ENZ + ADT | | ADT | | HR (95% CI) | IS |
|--|-----------|--|------------------|-----|-------------------|-----|-------------------|-------------|
| | | | Mediana (95% CI) | N | Mediana (95% CI) | N | | |
| Czas do wystąpienia oporności na kastrację [mies.] | | | | | | | | |
| Armstrong 2019 | Ogółem | | n/o (n/o; n/o) | 574 | 13,8 (11,3; 16,8) | 576 | 0,28 (0,22; 0,36) | TAK p<0,001 |

| Publikacja (badanie ARCHES) | Populacja | | ENZ + ADT | | ADT | | HR (95% CI) | IS |
|-----------------------------|---------------------------------|-----|------------------|-----|------------------|-----|--------------------------------|-----|
| | | | Mediana (95% CI) | N | Mediana (95% CI) | N | | |
| Azad 2021 | HV | | b/d | 354 | b/d | 373 | 0,32 (0,24; 0,41) | TAK |
| | LV | | b/d | 220 | b/d | 203 | 0,18 (0,10; 0,32) ² | TAK |
| | Wcześniejsze leczenie miejscowe | Tak | b/d | 118 | b/d | 122 | 0,34 (0,19; 0,60) | TAK |
| | | Nie | b/d | 456 | b/d | 454 | 0,27 (0,21; 0,36) | TAK |
| Dane od Wnioskodawcy | | | | | | | | |

- **Jakość życia związana ze zdrowiem**

Czas do pogorszenia jakości życia wg FACT-P

Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania *ARCHES* średni wynik jakości życia wg kwestionariusza FACT-P na początku badania był wysoki zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej oraz utrzymywał się na wysokim poziomie w czasie trwania badania. Pogorszenie jakości życia zdefiniowano jako spadek wyniku ogólnego o ≥ 10 pkt. w porównaniu z wartością początkową

Dodanie ENZ do ADT nie miało negatywnego wpływu na jakość życia, obserwowano zbliżoną medianę czasu do pogorszenia się jakości życia wg kwestionariusza FACT-P, która wyniosła 11,3 mies. w grupie ENZ+ADT oraz 11,1 miesiąca w grupie PLC+ADT. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (HR=0,96 (95%CI: 0,81; 1,14); p=0,6548).

Czas do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25

Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania *ARCHES* skojarzenie ENZ z ADT nie ma istotnego wpływu na pogorszenie objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (HR=0,88 (CI: 0,72; 1,08); p=0,2165). Mediana czasu do pogorszenia objawów nie została osiągnięta w grupie ENZ+ADT, natomiast w grupie ADT wyniosła 16,8.

Czas do pierwszego pogorszenia wyniku wg skali jakości życia

W populacji ogólnej na podstawie badania *ARCHES* wykazano brak istotnych statystycznie różnic w medianie czasu do pierwszego pogorszenia wyniku (TTFD) między grupą ENZ+ADT a grupą PLC+ADT wg EORTC QLQ-PR25 i FACIT-P. W przypadku mediany czasu do 1. potwierdzonego pogorszenia wyniku (TTFCD) różnicę istotną statystycznie odnotowano w podskali: objawów/funkcjonowania jelit wg EORTC QLQ-PR25 (HR=0,80 (95%CI: 0,65; 0,99), samopoczucia emocjonalnego (HR=0,78 (95%CI: 0,62; 0,97) i samopoczucia społecznego/rodzinnego wg FACIT-P (HR=0,77 (95%CI: 0,62; 0,95). Różnice te były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej.

W odniesieniu do skali BPI-SF odnotowano istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną w przypadku oceny najgorszego bólu (HR=0,82 (95%CI: 0,69; 0,98) i nasilenia bólu (HR=0,79 (95% CI: 0,65; 0,97) dla mediany TTFD. Z kolei dla mediany TTFCD w żadnej z podskali różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Mediana czasu do 1. pogorszenia wyniku (TTFD) wg EQ-5D-5L VAS była istotnie statystycznie dłuższa w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT (11,14 vs 8,38 miesięcy).

Analiza wrażliwości, dla której w definicji pogorszenia wyniku uwzględniono także zgony, wykazała zbliżone rezultaty do analizy pierwotnej. W analizie wrażliwości w stosunku do analizy pierwotnej dodatkowo uzyskano istotną statystycznie przewagę grupy ENZ+ADT w porównaniu z grupą PLC+ADT w podskali objawów ze strony układu moczowego wg EORTC QLQ-PR25 (TTFD).

Czas do pierwszego pogorszenia wyniku analizowano również w populacji chorych z dużą (HV) i małą objętością choroby (LV). Dla populacji HV statystycznie istotną, dłuższą medianę TTFD w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano dla podskali: samopoczucie społeczne/rodzinne wg FACT-P, całkowity wynik w skali FACT-P oraz nasilenie bólu wg BPI-SF. W przypadku mediany TTFCD istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną stwierdzono dla podskali: samopoczucie społeczne/rodzinne wg FACT-P, zaawansowany indeks objawów prostaty; FACT, całkowity wynik w skali FACT-G, całkowity wynik w skali FACT-P, najgorszy ból wg BPI-SF, a także dla skali EQ-VAS.

Z kolei w populacji LV odnotowano istotne statystycznie wydłużenia mediany w grupie PLC+ADT w porównaniu z grupą ENZ+ADT dla TTFCD w podskali aktywności seksualnej wg EORTC QLQ-PR25 oraz dla TTFD w podskali dla raka prostaty wg FACT-P, podskali zaawansowanego indeksu objawów prostaty; FACT, podskali całkowitego wyniku w skali FACT-P.

² W danych od Wnioskodawcy przedstawiono wartość 0,17 (0,09; 0,31)

W poniższej tabeli zamieszczono wyłącznie wyniki, gdzie wykazano istotne statystycznie różnice, pozostałe wyniki zamieszczono w Tabeli 33 w AK wnioskodawcy.

Tabela 33. Czas do pierwszego pogorszenia wyniku wg skali jakości życia na podstawie badania ARCHES (publikacja Stenzl 2020, mediana okresu obserwacji: 14,4 mies., data odc.: 14.10.2018)

| Punkt końcowy | Populacja | ENZ+ADT | | ADT | | HR (95% CI) | IS |
|--|-----------|----------|-----|----------|-----|-------------------|--------------|
| | | Mediana* | N | Mediana* | N | | |
| Czas do pierwszego pogorszenia wyniku EORTC QLQ-PR25 [mies.]; analiza wrażliwości** | | | | | | | |
| Objawy ze strony ukt. moczowego | Ogółem | b/d | 574 | b/d | 576 | 0,83 (0,68; 1,00) | TAK p=0,048 |
| Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku EORTC QLQ-PR25 [mies.] | | | | | | | |
| Objawy/funkcjonowanie jelit | Ogółem | 19,45 | 574 | 16,79 | 576 | 0,80 (0,65; 0,99) | TAK p=0,044 |
| Aktywność seksualna | LV | n/o | 220 | n/o | 203 | 1,58 (1,01; 2,47) | TAK p=0,045 |
| Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku EORTC QLQ-PR25 [mies.]; analiza wrażliwości** | | | | | | | |
| Objawy/funkcjonowanie jelit | Ogółem | b/d | 574 | b/d | 576 | 0,80 (0,65; 0,98) | TAK p=0,033 |
| Czas do pierwszego pogorszenia wyniku FACT-P [mies.] | | | | | | | |
| Samopoczucie społeczne/rodzinne | HV | 13,86 | 354 | 8,51 | 373 | 0,79 (0,63; 0,98) | TAK p=0,035 |
| Podskala dla raka prostaty | LV | 5,55 | 220 | 8,44 | 203 | 1,38 (1,07; 1,78) | TAK p=0,013 |
| Wskaźnik wyników badań | LV | 11,07 | 220 | 16,62 | 203 | 1,46 (1,09; 1,95) | TAK p=0,011 |
| Całkowity wynik w skali FACT-P | HV | 11,40 | 354 | 8,48 | 373 | 0,78 (0,63; 0,96) | TAK p=0,020 |
| | LV | 11,04 | 220 | 16,69 | 203 | 1,41 (1,05; 1,88) | TAK p=0,020 |
| Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku FACT-P [mies.] | | | | | | | |
| Samopoczucie emocjonalne | Ogółem | 20,47 | 574 | 22,01 | 576 | 0,78 (0,62; 0,97) | TAK p=0,028 |
| Samopoczucie społeczne/rodzinne | Ogółem | 19,81 | 574 | 17,61 | 576 | 0,77 (0,62; 0,95) | TAK p=0,014 |
| | HV | 19,81 | 354 | 16,79 | 373 | 0,74 (0,57; 0,96) | TAK p=0,025 |
| Zaawansowany indeks objawów prostaty; FACT | HV | 20,47 | 354 | 16,82 | 373 | 0,77 (0,59; 0,99) | TAK p=0,042 |
| Całkowity wynik w skali FACT-G | HV | 16,76 | 354 | 13,86 | 373 | 0,75 (0,59; 0,95) | TAK p=0,018 |
| Całkowity wynik w skali FACT-P | HV | 16,69 | 354 | 13,86 | 373 | 0,74 (0,58; 0,93) | TAK p=0,012 |
| Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku FACT-P [mies.]; analiza wrażliwości** | | | | | | | |
| Samopoczucie emocjonalne | Ogółem | b/d | 574 | b/d | 576 | 0,80 (0,64; 0,99) | TAK p=0,040 |
| Samopoczucie społeczne/rodzinne | | b/d | 574 | b/d | 576 | 0,79 (0,64; 0,96) | TAK p=0,020 |
| Czas do pierwszego pogorszenia wyniku BPI-SF [mies.] | | | | | | | |
| Najgorszy ból (punkt 3.) | Ogółem | 14,09 | 574 | 11,10 | 576 | 0,82 (0,69; 0,98) | TAK p=0,032 |
| Nasilenie bólu | Ogółem | 19,38 | 574 | 16,76 | 576 | 0,79 (0,65; 0,97) | TAK p=0,021 |
| | HV | 19,32 | 354 | 16,59 | 373 | 0,77 (0,60; 0,98) | TAK p=0,036 |
| Czas do pierwszego pogorszenia wyniku BPI-SF [mies.]; analiza wrażliwości** | | | | | | | |
| Najgorszy ból (punkt 3.) | Ogółem | b/d | 574 | b/d | 576 | 0,82 (0,69; 0,98) | TAK p=0,026 |
| Nasilenie bólu | | b/d | 574 | b/d | 576 | 0,80 (0,66; 0,97) | TAK p=0,024 |
| Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku BPI-SF [mies.] | | | | | | | |
| Najgorszy ból (punkt 3.) | HV | n/o | 354 | 17,22 | 373 | 0,75 (0,58; 0,97) | TAK p=0,030 |
| Czas do pierwszego pogorszenia wyniku EQ-5D-5L [mies.] | | | | | | | |
| EQ-VAS | Ogółem | 11,14 | 574 | 8,38 | 576 | 0,80 (0,67; 0,94) | TAK p=0,007 |
| | HV | 11,27 | 354 | 8,34 | 373 | 0,77 (0,62; 0,94) | TAK p=0,012 |
| Czas do pierwszego pogorszenia wyniku EQ-5D-5L [mies.]; analiza wrażliwości** | | | | | | | |
| EQ-VAS | Ogółem | b/d | 574 | b/d | 576 | 0,80 (0,68; 0,94) | TAK p=0,008 |
| Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku EQ-5D-5L [mies.] | | | | | | | |
| EQ-VAS | HV | 16,76 | 354 | 13,73 | 373 | 0,72 (0,57; 0,91) | TAK p=0,0064 |
| Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku EQ-5D-5L [mies.]; analiza wrażliwości** | | | | | | | |
| EQ-VAS | Ogółem | b/d | 574 | b/d | 576 | 0,77 (0,64; 0,93) | TAK p=0,006 |

*autorzy publikacji nie przedstawili wartości przedziałów ufności dla median

**w analizie wrażliwości w definicji pogorszenia uwzględniono także zgony

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od pogorszenia jakości życia

W badaniu ENZAMET prawdopodobieństwo 36-mies. przeżycia wolnego od pogorszenia jakości życia wg EORTC było istotnie statystycznie wyższe w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT dla wszystkich

ocenianych domen tj. funkcjonowanie fizyczne, funkcje poznawcze, globalny stan zdrowia / QoL oraz zmęczenie.

Tabela 34. Prawdopodobieństwo 36-miesięcznego przeżycia wolnego od pogorszenia jakości życia na podstawie badania ENZAMET (publikacja Stockler 2022, data odc.: 28.02.2019)

| Punkt końcowy | ENZ + ADT | | ADT | | IS |
|--|-------------|-----|-------------|-----|---------------|
| | % (95% CI) | N | % (95% CI) | N | |
| Estymowane prawdopodobieństwo 36-miesięcznego przeżycia wolnego od pogorszenia jakości życia wg EORTC | | | | | |
| Domena D1: Funkcjonowanie fizyczne | 36 (30; 41) | 309 | 24 (19; 29) | 313 | TAK p=0,00077 |
| Domena D4: Funkcje poznawcze | 36 (30; 42) | 309 | 23 (18; 28) | 313 | TAK p<0,0012 |
| Domena D6: Globalny stan zdrowia / QoL | 36 (30; 41) | 309 | 18 (14; 23) | 313 | TAK p<0,0001 |
| Domena D7: Zmęczenie | 27 (22; 33) | 309 | 18 (13; 22) | 313 | TAK p=0,024 |

Zmiana wyniku względem wartości początkowych wg skali oceny jakości życia

W badaniu ARCHES nie odnotowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic między grupami w średniej zmianie wyniku w 73. tyg. względem wartości początkowych z wyjątkiem podskali samopoczucia fizycznego wg FACT-P (zarówno w populacji ogólnej i populacji HV). W obydwu populacjach u chorych stosujących ENZ+ADT stwierdzono wyższą średnią, ujemną zmianę wyniku (pogorszenie objawów) w porównaniu z chorymi leczonymi PLC+ADT. Również w przypadku: zmiany wyniku EORTC QLQ-PR25 względem wartości początkowych, zmiany wyniku BPI-SF względem wartości początkowych oraz zmiany wyniku EQ-5D-5L względem wartości początkowych różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (szczegółowe wyniki w tabeli 35 AK wnioskodawcy).

Tabela 35. Zmiana wyników dot. jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania ARCHES (publikacja Stenzl 2020, mediana okresu obserwacji: 14,4 mies., data odc.: 14.10.2018)

| Punkt końcowy | Populacja | ENZ + ADT | | ADT | | MD (95% CI) | IS |
|--|-----------|--------------|-----|--------------|-----|----------------------|--------------|
| | | LSM (SE) | N | LSM (SE) | N | | |
| Zmiana wyniku FACT względem wartości początkowych [punkty]* | | | | | | | |
| Całkowity wynik w skali FACT-P | Ogółem | -3,17 (1,30) | 574 | -1,71 (1,42) | 576 | -1,47 (-5,12; 2,18) | NIE |
| | HV | -1,07 (1,79) | 354 | -1,38 (2,02) | 373 | 0,30 (-4,93; 5,53) | NIE |
| | LV | -5,24 (1,92) | 220 | -2,27 (2,02) | 203 | -2,97 (-8,18; 2,24) | NIE |
| Samopoczucie fizyczne | Ogółem | -1,42 (0,32) | 574 | -0,40 (0,34) | 576 | -1,02 (-1,90; -0,13) | TAK; p=0,024 |
| | HV | -0,70 (0,42) | 354 | -0,24 (0,47) | 373 | -0,46 (-1,69; 0,77) | NIE |
| | LV | -1,94 (0,48) | 220 | -0,55 (0,50) | 203 | -1,39 (-2,69; -0,09) | TAK; p=0,037 |

*dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę objawów

Częstość zmian wyniku wg skali oceny jakości życia

Częstość pogorszenia wyniku w 73. tyg. w domenie dotyczącej braku energii wg FACT-P w populacji z małą objętością choroby (LV) w grupie ENZ+ADT mieściło się w zakresie od 5,6% do 24,1%, a w grupie PLC+ADT wahała się od 2,2% do 34,8%. Z kolei w populacji z dużą objętością choroby (HV) częstość pogorszenia wyniku w domenie dotyczącej braku energii wg FACT-P w grupie ENZ+ADT wynosiła od 1,4% do 21,7%, a w grupie PLC+ADT wynosiła od 0% do 17,0%. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie, z wyjątkiem pogorszenia wyniku o 2 pkt (populacja LV) na korzyść grupy kontrolnej.

Częstość poprawy wyniku o 2 pkt. i ≥ 3 pkt. w domenie dotyczącej braku energii wg FACT-P w populacji LV i HV były zbliżone w grupie badanej i kontrolnej, przy czym żadna z różnic między grupami nie była istotna statystycznie. Poprawę wyniku o 1 pkt odnotowano u 13,0% chorych w grupie ENZ+ADT oraz u 21,7% chorych w grupie PLC+ADT dla populacji LV z kolei w populacji HV u 11,6% chorych w grupie ENZ+ADT i 24,5% chorych w grupie PLC+ADT.

Częstość pogorszenia się wyniku w domenie dot. konieczność spędzania czasu w łóżku wg FACT-P była zbliżona w obydwu grupach zarówno w populacji LV jak i ang. HV. Z kolei poprawę wyniku o 1 pkt. obserwowano częściej w grupie badanej niż kontrolnej dla obydwu analizowanych populacji. Żadna z różnic pomiędzy grupami dla pogorszenia/poprawy wyniku w obydwu analizowanych populacjach nie była istotna statystycznie. Różnicę istotną statystycznie na korzyść grupy badanej zaobserwowano w populacji ang. LV dla braku zmian wyniku.

Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania średnie wyniki w domenie braku energii i konieczności spędzania czasu w łóżku nie wykazały zmian w czasie i były zbliżone w obu grupach (szczegółowe wyniki w tabeli 36 AK wnioskodawcy).

Tabela 36. Częstość występowania zmiany wyników dot. jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania ARCHES (publikacja Stenzl 2020, mediana okresu obserwacji: 14,4 mies., data odc.: 14.10.2018)

| Punkt końcowy | Populacja | ENZ + ADT | | ADT | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT/NNH (95% CI) | IS |
|--|-----------|-----------|----|-------------|----|--------------------|----------------------|---------------------|-----|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Częstość zmian wyniku FACT-P w domenie GP1: brak energii względem wartości początkowych | | | | | | | | | |
| Pogorszenie o 2 pkt. | LV | 10 (18,5) | 54 | 2 (4,3) | 46 | 5,00 (1,04; 24,14) | 0,14 (0,02; 0,26) | NNH=7 (3; 50) | TAK |
| | HV | 9 (13,0) | 69 | 4 (7,5) | 53 | 1,84 (0,53; 6,33) | 0,05 (-0,05; 0,16) | n/d | NIE |
| Częstość zmian wyniku FACT-P w domenie GP1: konieczność spędzania czasu w łóżku względem wartości początkowych | | | | | | | | | |
| Brak zmian | LV | 41 (75,9) | 54 | 42 (91,3) | 46 | 0,30 (0,09; 1,00) | -0,15 (-0,29; -0,01) | NNT=7 (4; 100) | TAK |
| | HV | 49 (71,0) | 69 | 40 (75,5)** | 53 | 0,80 (0,35; 1,80) | -0,04 (-0,20; 0,11) | n/d | NIE |

Częstość występowania wczesnej poprawy (do 12. tygodnia) jakości życia

W badaniu ENZAMET odnotowano brak istotnych statystycznie różnic między grupą ENZ+ADT oraz ADT dla częstości występowania wczesnej poprawy (do 12. tygodnia) wg EORTC w domenach: funkcjonowanie fizyczne i funkcjonowanie poznawcze. W przypadku domen globalny stan zdrowia / QoL i zmęczenie różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej.

Tabela 37. Częstość występowania wczesnej poprawy (do 12. tygodnia) jakości życia na podstawie badania ENZAMET (publikacja Stockler 2022, data odc.: 28.02.2019)

| Punkt końcowy | ENZ + ADT | | ADT | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS* |
|---|------------|-----|------------|-----|-------------------|----------------------|-----------------|-----|
| | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Częstość występowania wczesnej poprawy (do 12. tygodnia) wg EORTC | | | | | | | | |
| Domena D1: Funkcjonowanie fizyczne | 161 (56,9) | 283 | 165 (57,1) | 289 | 0,99 (0,71; 1,38) | -0,002 (-0,08; 0,08) | n/d | NIE |
| Domena D6: Globalny stan zdrowia / QoL | 98 (34,6) | 283 | 97 (33,8) | 287 | 1,04 (0,73; 1,47) | 0,01 (-0,07; 0,09) | n/d | NIE |
| Domena D4: Funkcje poznawcze | 141 (49,8) | 283 | 171 (59,4) | 288 | 0,68 (0,49; 0,95) | -0,10 (-0,18; -0,01) | 10 (5; 100) | TAK |
| Domena D7: Zmęczenie | 95 (33,6) | 283 | 142 (49,1) | 289 | 0,52 (0,37; 0,73) | -0,16 (-0,24; -0,08) | 6 (4; 12) | TAK |

Estymowana średnia wartość HRQL w czasie wg EORTC

W badaniu ENZAMET istotną statystycznie różnicę między grupą ENZ+ADT vs ADT w estymowanej średniej wartości HRQL dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, tj. ok. 150 tyg., odnotowano w przypadku oceny funkcji poznawczych oraz objawów ze strony jelit. Różnica między grupami świadczy na korzyść enzalutamidu.

Przebieg krzywej dla estymowanej średniej wartości HRQL w czasie dla wszystkich ocenianych domen zaprezentowano na rysunkach 6, 7 i 8 w AK wnioskodawcy.

- Progresja bólu**

Czas do progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF

W badaniu ARCHES nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ENZ+ADT oraz ADT w zakresie mediany czasu do progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF zdefiniowanej jako wzrost wyniku o $\geq 30\%$ względem średniej wartości początkowej. Zgodnie z informacją podaną przez autorów publikacji, ze względu na niską średnią wartość wyniku wg kwestionariusza BPI-SF raportowaną na początku badania, nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do ryzyka progresji bólu zdefiniowanej jako wzrost wyniku o $\geq 30\%$ względem średniej wartości początkowej.

Dodatkowo przeprowadzono wcześniej zaplanowane analizy wrażliwości czasu do progresji bólu przy zastosowaniu innych klinicznie istotnych kryteriów progowych tj. czasu do progresji bólu zdefiniowanej jako wzrost o ≥ 2 pkt. w stosunku średniej wartości początkowej. Wyniki analizy wrażliwości wskazują na istotne statystycznie opóźnienie czasu do progresji bólu w przypadku najsilniejszego bólu oraz nasilenia bólu. Mediana czasu do progresji najsilniejszego bólu wyniosła w grupie badanej 14,1 miesiąca, a w grupie kontrolnej 11,1 miesiąca (HR=0,82 (95%CI: 0,69; 0,98); p=0,0322). Z kolei mediana czasu do progresji nasilenia bólu w grupie ENZ+ADT oraz PLC+ADT wyniosła odpowiednio 19,4 miesiący i 16,8 miesiący (HR=0,79 (95%CI: 0,65; 0,97); p=0,0209).

Tabela 38. Czas do progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF w badaniu ARCHES (mediana okresu obserwacji: 14,4 mies., data odc.: 14.10.2018)

| Publikacja (badanie ARCHES) | ENZ + ADT | | ADT | | HR (95% CI) | IS |
|--|------------------|-----|------------------|-----|-------------------|--------------|
| | Mediana (95% CI) | N | Mediana (95% CI) | N | | |
| Czas do progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF* [mies.] | | | | | | |
| Armstrong 2019, Iguchi 2021 | 8,3 (8,3; 10,9) | 574 | 8,3 (5,7; 8,4) | 576 | 0,92 (0,78; 1,07) | NIE p=0,2715 |
| Czas do progresji najsilniejszego bólu wg kwestionariusza BPI-SF** (punkt 3.) [mies.]; analiza wrażliwości | | | | | | |
| Armstrong 2019 | 14,1 (b/d) | 574 | 11,1 (b/d) | 576 | 0,82 (0,69; 0,98) | TAK p=0,0322 |
| Czas do progresji nasilenia bólu wg kwestionariusza BPI-SF** (punkty 3-6) [mies.]; analiza wrażliwości | | | | | | |
| Armstrong 2019, Stenzl 2020 | 19,4 (b/d) | 574 | 16,8 (b/d) | 576 | 0,79 (0,65; 0,97) | TAK p=0,0209 |

*progresję bólu zdefiniowano jako wzrost o $\geq 30\%$ w stosunku do średniej wartości początkowej**progresję bólu zdefiniowano jako wzrost o ≥ 2 pkt. w stosunku do średniej wartości początkowej**Częstość występowania progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF**

W badaniu *ARCHES* progresja najsilniejszego bólu wg kwestionariusza BPI-SF występowała rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (42,7% vs 46,2%). Z kolei częstość progresji najsilniejszego bólu w grupie ENZ+ADT wyniosła 32,2%, a w grupie PLC+ADT 35,6%. W obu przypadkach różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Tabela 39. Częstość występowania progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF w badaniu ARCHES (publikacja Armstrong 2019, mediana okresu obserwacji: 14,4 mies., data odc.: 14.10.2018)

| ENZ + ADT | | ADT | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS* |
|--|-----|------------|-----|-------------------|---------------------|-----|
| n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Progresja najsilniejszego bólu wg kwestionariusza BPI-SF* (podskala 3.); analiza wrażliwości | | | | | | |
| 245 (42,7) | 574 | 266 (46,2) | 576 | 0,87 (0,69; 1,10) | -0,03 (-0,09; 0,02) | NIE |
| Progresja nasilenia bólu wg kwestionariusza BPI-SF**; analiza wrażliwości | | | | | | |
| 185 (32,2) | 574 | 205 (35,6) | 576 | 0,86 (0,67; 1,10) | -0,03 (-0,09; 0,02) | NIE |

*progresję bólu zdefiniowano jako wzrost o $\geq 30\%$ w stosunku do średniej wartości początkowej**progresję bólu zdefiniowano jako wzrost o ≥ 2 pkt. w stosunku do średniej wartości początkowej**PORÓWNANIE POŚREDNIE (METAANALIZA SIECIOWA - NMA): ENZ vs DOC i RT**

Wyniki dla populacji ogólnej należy uznać za analizę podstawową w przypadku porównania enzalutamidu z docetaksem i terapią depriwacji androgenowej. Z kolei zgodnie z wytycznymi radioterapia jest zalecana u chorych z małą objętością choroby (ang. *low volume*), dlatego w analizie uwzględniano wyniki dla radioterapii wyłącznie w tej populacji.

Metaanalizę sieciową przeprowadzono w dwóch wariantach; wariancie uwzględniającym badanie *GETUG AFU-15* oraz wariancie wykluczającym badanie *GETUG AFU-15*.

W badaniu *GETUG AFU-15* odnotowano większy odsetek chorych z wynikiem w skali ECOG=0 oraz niższy odsetek chorych z dużą objętością choroby i wynikiem w skali Gleasona ≥ 8 w porównaniu z pozostałymi badaniami włączonymi do analizy (chorzy włączeni do badania *GETUG AFU-15* charakteryzowali się lepszym rokowaniem w odniesieniu do czasu przeżycia).

W ramach NMA uwzględniono dwie definicje rPFS z badania *STAMPEDE-1* i *STAMPEDE-4* tj. PFS i MPFS, których definicje zaprezentowano w Tabeli 7 w AK wnioskodawcy.

Jako wariant podstawowy w niniejszej NMA należy traktować analizę uwzględniającą badanie *GETUG AFU-15* oraz definicję PFS z badań *STAMPEDE-1* i *STAMPEDE-4*.

W ramach analizy wykonano dodatkowo porównania pośrednie metodą Buchera, które stanowi wewnętrzną walidację wykonanych obliczeń (Załącznik 11.1 w AK wnioskodawcy), przy czym wyniki NMA stanowią główne źródła wnioskowania na temat skuteczności enzalutamidu względem docetakselu i radioterapii. Z kolei dla porównania ENZ vs ADT jako główne źródło wnioskowania o skuteczności terapii należy przyjąć porównanie bezpośrednie. W tabelach wynikowych NMA terapia ADT jest pokazywane z przyczyn technicznych do budowania sieci.

Dane wejściowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej zamieszczono w rozdziale 7.1 AKL wnioskodawcy. W niniejszej AWA zostaną zaprezentowane wyniki końcowe metaanalizy sieciowej.

Wyniki NMA

Poniżej przedstawiono wyniki NMA dla każdego z analizowanych punktów końcowych. Wyniki przedstawiono jedynie w wariancie fixed effect model (efekt stały). Wyniki median HR są zbliżone w obu wariantach, natomiast model random charakteryzuje się dużo szerszą zmiennością przedziału ufności, co wynika z małej liczby uwzględnionych badań w metaanalizie, dlatego wyniki przedstawiono jedynie w modelu efektów stałych.

- **Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS)**

Wyniki NMA dla rPFS wskazują na istotną statystycznie przewagę terapii ENZ+ADT w porównaniu z DOC+ADT dla wszystkich analizowanych populacji tj. ogólnej (TP), z dużą objętością choroby (HV) oraz z małą objętością choroby (LV), zarówno w wariancie uwzględniającym jak i wykluczającym badanie *GETUG AFU-15*.

Wartość parametru HR dla porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT w wariancie podstawowym tzn. uwzględniającym definicję PFS i badanie *GETUG AFU-15* wyniosła odpowiednio dla populacji:

- ogólnej (TP): HR=0,57 (95% CI: 0,43; 0,75);
- z dużą objętością choroby (HV): HR=0,66 (95% CI: 0,47; 0,92);
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,36 (95% CI: 0,18; 0,70).

Z kolei wartość parametru HR dla porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT w wariancie uwzględniającym definicję MPFS i badanie *GETUG AFU-15* wyniosła dla wskazanych niżej populacji:

- ogólnej (TP): HR=0,55 (95% CI: 0,41; 0,73);
- z dużą objętością choroby (HV): HR=0,64 (95% CI: 0,46; 0,90);
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,34 (95% CI: 0,18; 0,67).

Wyniki NMA dla wariantu wykluczającego badanie *GETUG AFU-15* są zbieżne z wynikami uzyskani dla wariantu z badaniem *GETUG AFU-15*.

Porównanie pośrednie ENZ+ADT vs RT+ADT przeprowadzono jedynie w populacji z małą objętością choroby (LV). Redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT wyniosła 68% (HR=0,32 (95%CI: 0,17; 0,62)); wariant uwzględniający definicję PFS oraz 69% (HR=0,31 (0,16; 0,61)); wariant uwzględniający definicję MPFS.

Tabela 40. Wyniki NMA dla rPFS - populacja ogólna (TP); fixed effect model;

| Wariant | Interwencja | Fixed effect model - Mediana HR (95% CI) | | |
|------------------|-------------|--|-------------------|-------------------|
| | | Enzalutamid | Docetaxel | ADT |
| Z <i>GETUG</i> | Enzalutamid | 1 (1; 1) | 0,57 (0,43; 0,75) | 0,39 (0,30; 0,50) |
| | Docetaxel | 1,77 (1,33; 2,35) | 1 (1; 1) | 0,69 (0,61; 0,79) |
| | ADT | 2,56 (1,98; 3,31) | 1,45 (1,27; 1,65) | 1 (1; 1) |
| Bez <i>GETUG</i> | Enzalutamid | 1 (1; 1) | 0,57 (0,42; 0,76) | 0,39 (0,30; 0,50) |
| | Docetaxel | 1,77 (1,31; 2,39) | 1 (1; 1) | 0,69 (0,59; 0,81) |
| | ADT | 2,56 (1,98; 3,31) | 1,45 (1,24; 1,7) | 1 (1; 1) |

Tabela 41. Wyniki NMA dla MPFS/rPFS - populacja ogólna (TP); fixed effect model;

| Wariant | Interwencja | Fixed effect model - Mediana HR (95% CI) | | |
|------------------|-------------|--|-------------------|-------------------|
| | | Enzalutamid | Docetaxel | ADT |
| Z <i>GETUG</i> | Enzalutamid | 1 (1; 1) | 0,55 (0,41; 0,73) | 0,39 (0,30; 0,50) |
| | Docetaxel | 1,82 (1,37; 2,42) | 1 (1; 1) | 0,71 (0,63; 0,81) |
| | ADT | 2,56 (1,98; 3,31) | 1,41 (1,24; 1,6) | 1 (1; 1) |
| Bez <i>GETUG</i> | Enzalutamid | 1 (1; 1) | 0,54 (0,4; 0,73) | 0,39 (0,3; 0,5) |
| | Docetaxel | 1,85 (1,37; 2,48) | 1 (1; 1) | 0,72 (0,62; 0,84) |
| | ADT | 2,56 (1,98; 3,31) | 1,39 (1,19; 1,62) | 1 (1; 1) |

Tabela 42. Wyniki NMA dla rPFS - chorzy z dużą objętością choroby (HV); fixed effect model;

| Wariant | Interwencja | Fixed effect model - Mediana HR (95% CI) | | |
|------------------|-------------|--|-------------------|-------------------|
| | | Enzalutamid | Docetaxel | ADT |
| Z <i>GETUG</i> | Enzalutamid | 1 (1; 1) | 0,66 (0,47; 0,92) | 0,43 (0,33; 0,57) |
| | Docetaxel | 1,52 (1,09; 2,12) | 1 (1; 1) | 0,66 (0,54; 0,79) |
| | ADT | 2,32 (1,76; 3,07) | 1,53 (1,27; 1,84) | 1 (1; 1) |
| Bez <i>GETUG</i> | Enzalutamid | 1 (1; 1) | 0,63 (0,44; 0,91) | 0,43 (0,33; 0,57) |
| | Docetaxel | 1,58 (1,10; 2,26) | 1 (1; 1) | 0,68 (0,54; 0,85) |
| | ADT | 2,32 (1,76; 3,07) | 1,47 (1,17; 1,85) | 1 (1; 1) |

Tabela 43. Wyniki NMA dla MPFS/rPFS - chorzy z dużą objętością choroby (HV); fixed effect model;

| Wariant | Interwencja | Fixed effect model - Mediana HR (95% CI) | | |
|-----------|-------------|--|-------------------|-------------------|
| | | Enzalutamid | Docetaxel | ADT |
| Z GETUG | Enzalutamid | 1 (1; 1) | 0,64 (0,46; 0,90) | 0,43 (0,33; 0,57) |
| | Docetaxel | 1,56 (1,12; 2,17) | 1 (1; 1) | 0,67 (0,56; 0,80) |
| | ADT | 2,32 (1,76; 3,07) | 1,49 (1,25; 1,79) | 1 (1; 1) |
| Bez GETUG | Enzalutamid | 1 (1; 1) | 0,61 (0,43; 0,88) | 0,43 (0,33; 0,57) |
| | Docetaxel | 1,63 (1,14; 2,32) | 1 (1; 1) | 0,70 (0,56; 0,87) |
| | ADT | 2,32 (1,76; 3,07) | 1,43 (1,15; 1,78) | 1 (1; 1) |

Tabela 44. Wyniki NMA dla rPFS - chorzy z małą objętością choroby (LV); fixed effect model;

| Wariant | Interwencja | Fixed effect model - Mediana HR (95% CI) | | | |
|-----------|-------------|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | Enzalutamid | Docetaxel | ADT | RT |
| Z GETUG | Enzalutamid | 1 (1; 1) | 0,36 (0,18; 0,70) | 0,25 (0,13; 0,47) | 0,32 (0,17; 0,62) |
| | Docetaxel | 2,8 (1,44; 5,42) | 1 (1; 1) | 0,70 (0,55; 0,89) | 0,9 (0,65; 1,24) |
| | ADT | 4 (2,14; 7,44) | 1,43 (1,13; 1,81) | 1 (1; 1) | 1,28 (1,02; 1,6) |
| | RT | 3,12 (1,6; 6,04) | 1,11 (0,81; 1,54) | 0,78 (0,62; 0,98) | 1 (1; 1) |
| Bez GETUG | Enzalutamid | 1 (1; 1) | 0,40 (0,20; 0,82) | 0,25 (0,13; 0,47) | 0,32 (0,17; 0,62) |
| | Docetaxel | 2,48 (1,23; 4,97) | 1 (1; 1) | 0,62 (0,45; 0,85) | 0,79 (0,54; 1,17) |
| | ADT | 4,00 (2,14; 7,44) | 1,61 (1,17; 2,22) | 1 (1; 1) | 1,28 (1,02; 1,6) |
| | RT | 3,12 (1,6; 6,04) | 1,26 (0,85; 1,86) | 0,78 (0,62; 0,98) | 1 (1; 1) |

Tabela 45. Wyniki NMA dla MPFS/rPFS - chorzy z małą objętością choroby (LV); fixed effect model;

| Wariant | Interwencja | Fixed effect model - Mediana HR (95% CI) | | | |
|-----------|-------------|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | Enzalutamid | Docetaxel | ADT | RT |
| Z GETUG | Enzalutamid | 1 (1; 1) | 0,34 (0,18; 0,67) | 0,25 (0,13; 0,47) | 0,31 (0,16; 0,61) |
| | Docetaxel | 2,93 (1,5; 5,67) | 1 (1; 1) | 0,73 (0,58; 0,93) | 0,91 (0,65; 1,28) |
| | ADT | 4 (2,14; 7,44) | 1,37 (1,08; 1,73) | 1 (1; 1) | 1,25 (0,99; 1,58) |
| | RT | 3,2 (1,64; 6,23) | 1,09 (0,78; 1,53) | 0,80 (0,63; 1,02) | 1 (1; 1) |
| Bez GETUG | Enzalutamid | 1 (1; 1) | 0,37 (0,19; 0,76) | 0,25 (0,13; 0,47) | 0,31 (0,16; 0,61) |
| | Docetaxel | 2,68 (1,32; 5,38) | 1 (1; 1) | 0,67 (0,48; 0,93) | 0,84 (0,56; 1,25) |
| | ADT | 4,00 (2,14; 7,44) | 1,49 (1,08; 2,07) | 1 (1; 1) | 1,25 (0,99; 1,58) |
| | RT | 3,20 (1,64; 6,23) | 1,2 (0,8; 1,79) | 0,80 (0,63; 1,02) | 1 (1; 1) |

- **Czas przeżycia całkowitego (OS)**

Wyniki NMA w wariancie podstawowym tzn. uwzględniającym badanie *GETUG AFU-15* wskazują na istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą DOC+ADT dla populacji tj. ogólnej (TP), z małą objętością choroby (LV) oraz chorych wcześniej leczonych miejscowo (PLT). W populacji chorych z dużą objętością choroby (HV) wartość parametru HR wskazuje na korzyść ENZ+ADT w porównaniu z DOC+ADT, jednak różnica między grupami nie jest istotna statystycznie.

Wartość parametru HR dla porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT w wariancie podstawowym tzn. uwzględniającym badanie *GETUG AFU-15* wyniosła odpowiednio dla populacji:

- ogólnej (TP): HR=0,76 (95%CI: 0,62; 0,94);
- z dużą objętością choroby (HV): HR=0,91 (95%CI: 0,71; 1,17);
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,60 (0,39; 0,92);

, a najmniejszą dla populacji z dużą objętością choroby (o 4%).

Wartości parametru HR w wariancie wykluczającym badanie *GETUG AFU-15* są zbliżone z wynikami uzyskanymi dla wariantu z badaniem *GETUG AFU-15*.

Dla porównania ENZ+ADT vs RT+ADT w populacji z małą objętością choroby (LV) różnica między grupami nie była istotna; HR=0,80 (95% CI: 0,52; 1,24).

Tabela 46. Wyniki NMA dla OS – populacja ogólna (TP); fixed effect model

| Wariant | Interwencja | Fixed effect model - Mediana HR (95% CI) | | |
|-----------|-------------|--|--------------------------|-------------------|
| | | Enzalutamid | Docetaxel | ADT |
| Z GETUG | Enzalutamid | 1 (1; 1) | 0,76 (0,62; 0,94) | 0,61 (0,51; 0,72) |
| | Docetaxel | 1,31 (1,06; 1,62) | 1 (1; 1) | 0,79 (0,71; 0,89) |
| | ADT | 1,65 (1,38; 1,97) | 1,26 (1,12; 1,41) | 1 (1; 1) |
| Bez GETUG | Enzalutamid | 1 (1; 1) | 0,78 (0,63; 0,97) | 0,61 (0,51; 0,72) |
| | Docetaxel | 1,28 (1,03; 1,59) | 1 (1; 1) | 0,78 (0,68; 0,88) |
| | ADT | 1,65 (1,38; 1,97) | 1,26 (1,14; 1,47) | 1 (1; 1) |

Tabela 47. Wyniki NMA dla OS – chorzy z dużą objętością choroby (HV); fixed effect model

| Wariant | Interwencja | Fixed effect model - Mediana HR (95% CI) | | |
|-----------|-------------|--|--------------------------|-------------------|
| | | Enzalutamid | Docetaxel | ADT |
| Z GETUG | Enzalutamid | 1 (1; 1) | 0,91 (0,71; 1,17) | 0,66 (0,54; 0,81) |
| | Docetaxel | 1,1 (0,85; 1,42) | 1 (1; 1) | 0,73 (0,63; 0,84) |
| | ADT | 1,51 (1,24; 1,87) | 1,38 (1,19; 1,60) | 1 (1; 1) |
| Bez GETUG | Enzalutamid | 1 (1; 1) | 0,92 (0,71; 1,20) | 0,66 (0,54; 0,81) |
| | Docetaxel | 1,08 (0,83; 1,41) | 1 (1; 1) | 0,71 (0,6; 0,84) |
| | ADT | 1,52 (1,24; 1,87) | 1,4 (1,19; 1,65) | 1 (1; 1) |

Tabela 48. Wyniki NMA dla OS – chorzy z małą objętością choroby (LV); fixed effect model

| Wariant | Interwencja | Fixed effect model - Mediana HR (95% CI) | | | |
|-----------|-------------|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | Enzalutamid | Docetaxel | ADT | RT |
| Z GETUG | Enzalutamid | 1 (1; 1) | 0,60 (0,39; 0,92) | 0,55 (0,38; 0,78) | 0,80 (0,52; 1,24) |
| | Docetaxel | 1,67 (1,09; 2,54) | 1 (1; 1) | 0,91 (0,73; 1,14) | 1,33 (0,96; 1,85) |
| | ADT | 1,83 (1,28; 2,63) | 1,10 (0,88; 1,38) | 1 (1; 1) | 1,47 (1,15; 1,87) |
| | RT | 1,25 (0,81; 1,93) | 0,75 (0,54; 1,04) | 0,68 (0,53; 0,87) | 1 (1; 1) |
| Bez GETUG | Enzalutamid | 1 (1; 1) | 0,63 (0,4; 0,99) | 0,55 (0,38; 0,78) | 0,80 (0,52; 1,24) |
| | Docetaxel | 1,59 (1,02; 2,48) | 1 (1; 1) | 0,87 (0,67; 1,13) | 1,28 (0,89; 1,82) |
| | ADT | 1,83 (1,28; 2,63) | 1,15 (0,89; 1,50) | 1 (1; 1) | 1,47 (1,15; 1,87) |
| | RT | 1,25 (0,81; 1,93) | 0,78 (0,55; 1,12) | 0,68 (0,53; 0,87) | 1 (1; 1) |

Tabela 49. Wyniki NMA dla OS – chorzy wcześniej leczeni miejscowo (PLT); fixed effect model

| Wariant | Interwencja | Fixed effect model - Mediana HR (95% CI) | | | |
|-----------|-------------|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | Enzalutamid | Docetaxel | ADT | RT |
| Z GETUG | Enzalutamid | 1 (1; 1) | 0,60 (0,39; 0,92) | 0,55 (0,38; 0,78) | 0,80 (0,52; 1,24) |
| | Docetaxel | 1,67 (1,09; 2,54) | 1 (1; 1) | 0,91 (0,73; 1,14) | 1,33 (0,96; 1,85) |
| | ADT | 1,83 (1,28; 2,63) | 1,10 (0,88; 1,38) | 1 (1; 1) | 1,47 (1,15; 1,87) |
| | RT | 1,25 (0,81; 1,93) | 0,75 (0,54; 1,04) | 0,68 (0,53; 0,87) | 1 (1; 1) |
| Bez GETUG | Enzalutamid | 1 (1; 1) | 0,63 (0,4; 0,99) | 0,55 (0,38; 0,78) | 0,80 (0,52; 1,24) |
| | Docetaxel | 1,59 (1,02; 2,48) | 1 (1; 1) | 0,87 (0,67; 1,13) | 1,28 (0,89; 1,82) |
| | ADT | 1,83 (1,28; 2,63) | 1,15 (0,89; 1,50) | 1 (1; 1) | 1,47 (1,15; 1,87) |
| | RT | 1,25 (0,81; 1,93) | 0,78 (0,55; 1,12) | 0,68 (0,53; 0,87) | 1 (1; 1) |

- **Czas do wystąpienia oporności na kastrację (TCR)**

Dla wszystkich analizowanych populacji tj. populacji ogólnej (TP), chorych z małą objętością choroby (LV) i chorych z dużą objętością choroby (HV) odnotowano istotnie statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia oporności na kastrację w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą DOC+ADT.

Wartość parametru HR wyniosła odpowiednio dla populacji:

- ogólnej (TP): HR=0,46 (95% CI: 0,34; 0,62);
- z dużą objętością choroby (HV): HR=0,55 (95% CI: 0,40; 0,77);
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,26 (95% CI: 0,13; 0,51).

Tabela 50. Wyniki NMA dla TCR; populacja ogólna (TP); fixed effect model

| Interwencja | Fixed effect model - Mediana HR (95% CI) | | |
|-------------|--|-------------------|-------------------|
| | Enzalutamid | Docetaxel | ADT |
| Enzalutamid | 1 (1,1) | 0,46 (0,34; 0,62) | 0,28 (0,22; 0,36) |
| Docetaxel | 2,18 (1,61; 2,94) | 1 (1,1) | 0,61 (0,51; 0,72) |
| ADT | 3,57 (2,78; 4,57) | 1,64 (1,38; 1,95) | 1 (1,1) |

Tabela 51. Wyniki NMA dla TCR; chorzy z dużą objętością choroby (HV); fixed effect model

| Interwencja | Fixed effect model - Mediana HR (95% CI) | | |
|-------------|--|-------------------|-------------------|
| | Enzalutamid | Docetaxel | ADT |
| Enzalutamid | 1 (1,1) | 0,55 (0,40; 0,77) | 0,32 (0,25; 0,42) |
| Docetaxel | 1,81 (1,29; 2,53) | 1 (1,1) | 0,58 (0,47; 0,71) |
| ADT | 3,12 (2,40; 4,06) | 1,72 (1,40; 2,12) | 1 (1,1) |

Tabela 52. Wyniki NMA dla TCR; chorzy z małą objętością choroby (LV); fixed effect model

| Interwencja | Fixed effect model - Mediana HR (95% CI) | | |
|-------------|--|-------------------|-------------------|
| | Enzalutamid | Docetaxel | ADT |
| Enzalutamid | 1 (1,1) | 0,26 (0,13; 0,51) | 0,18 (0,10; 0,33) |
| Docetaxel | 3,89 (1,97; 7,65) | 1 (1,1) | 0,70 (0,50; 0,97) |
| ADT | 5,55 (3,05; 10,06) | 1,43 (1,03; 1,98) | 1 (1,1) |

- **Czas do progresji PSA (TPSA)**

W grupie chorych stosujących ENZ+ADT wykazano istotne statystycznie zmniejszenie (o 73%) ryzyka wystąpienia progresji PSA w porównaniu z DOC+ADT (HR=0,27 (95%CI: 0,18; 0,40)).

Tabela 53. Wyniki NMA dla TPSA; populacja ogólna (TP); fixed effect model

| Interwencja | Fixed effect model - Mediana HR (95% CI) | | |
|-------------|--|-------------------|-------------------|
| | Enzalutamid | Docetaxel | ADT |
| Enzalutamid | 1 (1,1) | 0,27 (0,18; 0,40) | 0,19 (0,14; 0,26) |
| Docetaxel | 3,74 (2,49; 5,62) | 1 (1,1) | 0,70 (0,55; 0,89) |
| ADT | 5,35 (3,85; 7,41) | 1,43 (1,12; 1,82) | 1 (1,1) |

Ocena skuteczności ENZ+ADT vs ADT – aktualizacja wyników z badania ARCHES

W dniu 15 kwietnia 2022 r. w domenie publicznej ukazały się wyniki w formie pełnotekstowej z badania ARCHES dla analizy finalnej (data odcięcia 28.05.2021 r.). W ramach aktualizacji analizy w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.10.2022.TG.2, wyniki dla ww. daty odcięcia zostały uzupełnione przez wnioskodawcę w oparciu o abstrakty konferencyjne (*ab. konf. ESMO 2021* oraz *ab. konf. Armstrong 2021*). Wyniki zawarte w materiałach konferencyjnych są zbieżne z wynikami opublikowanymi w publikacji pełnotekstowej.

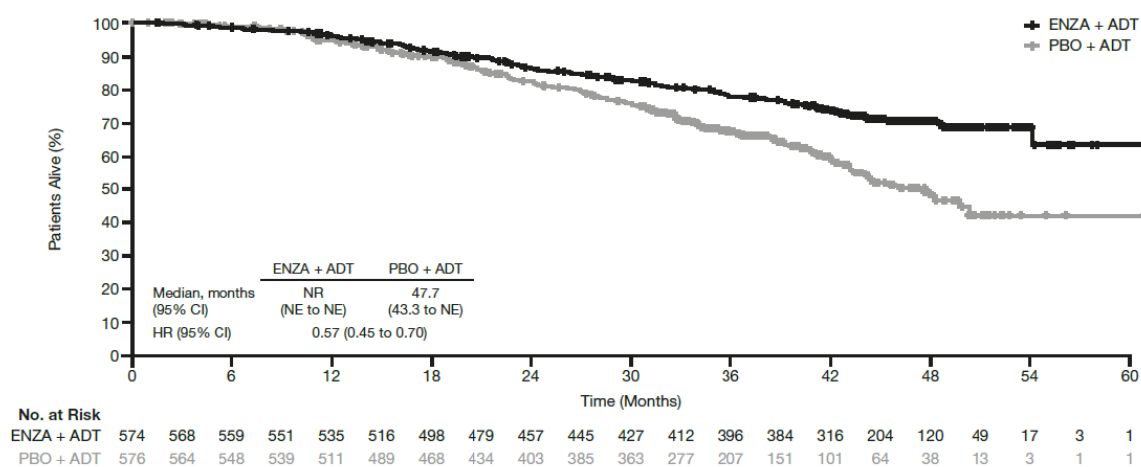
W publikacji *Armstrong 2021* przedstawiono finalną analizę przeżycia całkowitego oraz aktualizację rPFS wg badacza oraz innych II-rzędowych punktów końcowych. Po analizie pierwotnej badanie zostało odsłonięte, aby umożliwić chorym z grupy PLC+ADT zmianę leczenia na ENZ+ADT. Po odsłonięciu 80 (31,3%) chorych z grupy PLC+ADT, u których nie wystąpiła progresja choroby, zmieniło leczenie na enzalutamid. W publikacji *Armstrong 2021* zaprezentowano dodatkowe wyniki, które nie były dostępne w abstraktach konferencyjnych. Autorzy przedstawili m.in. analizę wrażliwości wykorzystującą wyniki skorygowane o wpływ efektu *crossover* z użyciem metody RPSFT (ang. *rank-preserving structural failure time*). Jej wyniki oraz dodatkowe wyniki dla kluczowych parametrów klinicznych, które nie zostały opublikowane w materiałach konferencyjnych, zostały omówione poniżej.

Przeżycie całkowite

Analiza wrażliwości RPSFT wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu o 43% w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą PLC+ADT (HR: 0,57 (95% CI: 0,45; 0,70)). Mediana OS w grupie ENZ+ADT nie została osiągnięta, a w grupie ADT+PLC wyniosła 47,7 mies.

Poniżej zaprezentowano krzywą OS skorygowaną za pomocą metody RPSFT.

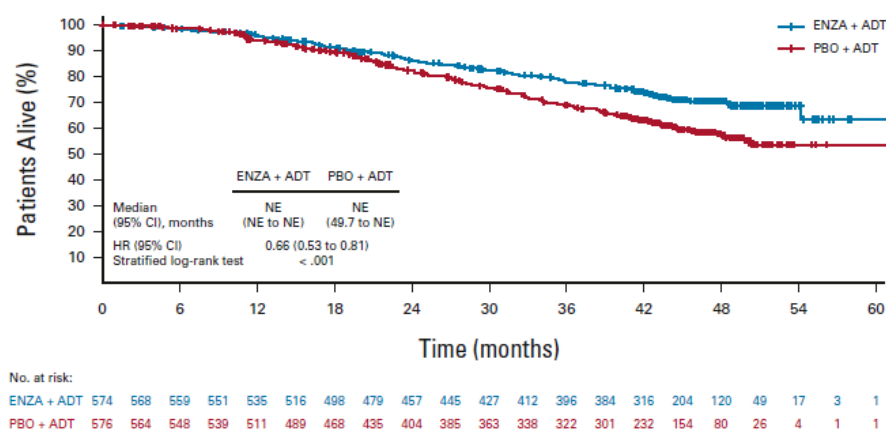
Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS na podstawie badania ARCHES, analiza wrażliwości RPSFT; data odcięcia: 28.05.2021 r. (analiza finalna)



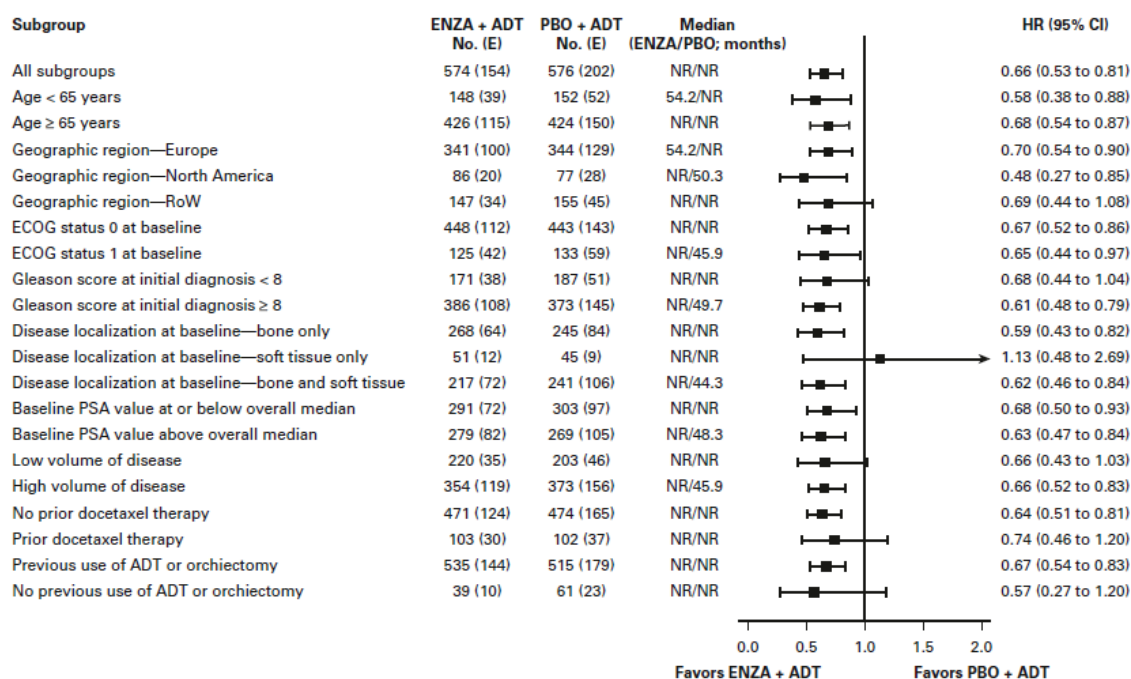
Korzyść kliniczna ze stosowania ENZ+ADT była ogólnie spójna we wcześniej określonych podgrupach, za wyjątkiem chorych z przerzutami wyłącznie do tkanek miękkich. Autorzy tłumaczą te wyniki niewielką liczbą chorych w podgrupie.

Poniżej zaprezentowano krzywą OS oraz wyniki analizy przeżycia w podgrupach.

Rysunek 5. Wyniki OS z badania ARCHES; data odcięcia: 28.05.2021 r. (analiza finalna)



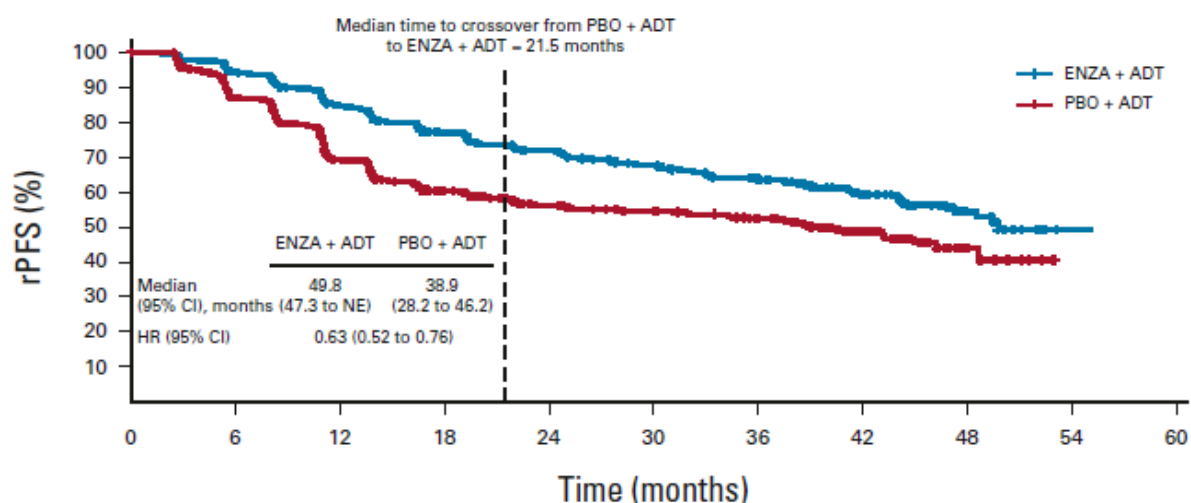
B

**Radiologiczna progresja choroby lub zgon oraz inne drugorzędowe punkty końcowe**

W porównaniu z grupą kontrolną, leczenie ENZ+ADT wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji radiologicznej lub zgonu o 37% (HR: 0,63 (95%CI: 0,52; 0,76). Mediana rPFS była 11 miesięcy dłuższa w grupie ENZ+ADT vs PLC+ADT. Istotna statystycznie redukcja ryzyka zdarzenia rPFS w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą PLC+ADT była nadal obserwowana po zastosowaniu korekty rPFS za pomocą metody RPSFT.

Poniżej zaprezentowano krzywe rPFS.

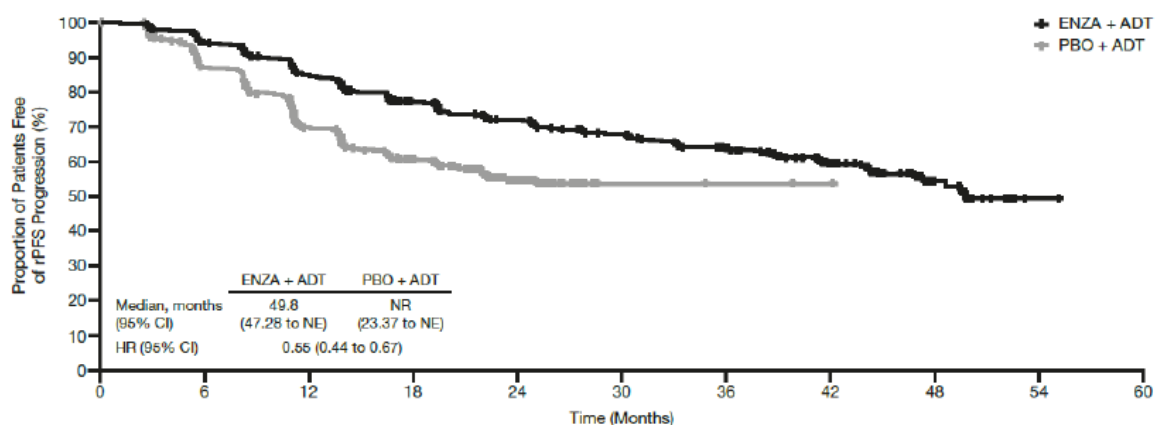
Rysunek 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla rPFS na podstawie badania ARCHES; data odcięcia: 28.05.2021 r. (analiza finalna)



No. at risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|---|
| ENZA + ADT | 574 | 542 | 516 | 484 | 449 | 418 | 391 | 365 | 346 | 324 | 309 | 294 | 272 | 220 | 150 | 83 | 37 | 13 | 1 | 0 | 0 |
| PBO + ADT | 576 | 525 | 468 | 415 | 333 | 271 | 240 | 199 | 181 | 169 | 165 | 159 | 148 | 124 | 84 | 42 | 14 | 5 | 0 | 0 | 0 |

Rysunek 7. Krzywa Kaplana-Meiera dla rPFS na podstawie badania ARCHES, analiza wrażliwości RPSFT; data odcięcia: 28.05.2021 r. (analiza finalna)



No. at Risk

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|---|
| ENZA + ADT | 574 | 542 | 516 | 484 | 449 | 418 | 391 | 365 | 346 | 324 | 309 | 294 | 272 | 220 | 150 | 83 | 37 | 13 | 1 | 0 | 0 |
| PBO + ADT | 576 | 527 | 470 | 415 | 335 | 273 | 240 | 192 | 86 | 15 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Dla pozostałych 2-rzędowych punktów końcowych m.in. czasu do progresji PSA, czasu do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (SSE) oraz czasu do wystąpienia oporności na kastrację również obserwowano wyższą skuteczność ENZ+ADT w porównaniu z PLC+ADT.

Podsumowanie wyników dla kluczowych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Podsumowanie wyników z analizy finalnej na podstawie badania ARCHES (publikacja Armstrong 2022); data odcięcia 28.05.2021 r.

| ENZ+ADT | | ADT | | HR (95% CI) | IS |
|---|-----|------------------|-----|-------------------|-------------|
| Mediana (95% CI) | N | Mediana (95% CI) | N | | |
| OS [mies.] | | | | | |
| n/o (n/o; n/o) | 574 | n/o (49,7; n/o) | 576 | 0,66 (0,53; 0,81) | TAK p<0,001 |
| OS – analiza wrażliwości RPSFT [mies.] | | | | | |
| n/o (n/o; n/o) | 574 | 47,7 (43,3; n/o) | 576 | 0,57 (0,45; 0,70) | TAK p<0,001 |
| Czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego [mies.] | | | | | |
| n/o (n/o; n/o) | 574 | 40,5 (26,3; n/o) | 576 | 0,38 (0,31; 0,48) | TAK |

| ENZ+ADT | | ADT | | HR (95% CI) | IS |
|---|-----|-------------------|-----|-------------------|-----|
| Mediana (95% CI) | N | Mediana (95% CI) | N | | |
| rPFS wg badacza [mies.] | | | | | |
| 49,8 (47,3; n/o) | 574 | 38,9 (28,2; 46,2) | 576 | 0,63 (0,52; 0,76) | TAK |
| Czas do progresji PSA [mies.] | | | | | |
| n/o (n/o; n/o) | 574 | 16,8 (14,8; 34,0) | 576 | 0,28 (0,22; 0,35) | TAK |
| Czas do pogorszenie objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25 [mies.] | | | | | |
| 33,4 (24,8; 44,2) | 574 | 19,6 (16,7; 27,2) | 576 | 0,88 (0,73; 1,05) | NIE |
| Czas do pierwszego SSE [mies.] | | | | | |
| n/o (n/o; n/o) | 574 | n/o (n/o; n/o) | 576 | 0,49 (0,37; 0,65) | TAK |
| Czas do wystąpienia oporności na kastrację [mies.] | | | | | |
| n/o (49,5; n/o) | 574 | 14,0 (13,1; 16,6) | 576 | 0,39 (0,33; 0,47) | TAK |
| Czas do pogorszenia jakości życia wg FACT-P [mies.] | | | | | |
| 11,6 (11,1; 14,1) | 574 | 11,1 (8,8; 13,8) | 576 | 0,92 (0,80; 1,07) | NIE |
| Czas do progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF [mies.] | | | | | |
| 8,5 (8,3; 11,1) | 574 | 8,3 (5,7; 8,5) | 576 | 0,96 (0,83; 1,10) | NIE |

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE: ENZ+ADT vs ADT

- Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu**

W czasie analizy śródkresowej zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 2,4% chorych z grupy badanej i 1,7% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Spośród wszystkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w grupie ENZ+ADT, żaden ze zgonów nie został oceniony przez badacza jako związany z leczeniem. W grupie kontrolnej jedno zdarzenie (ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego) zostało ocenione przez badacza jako związane z leczeniem.

Z kolei wyniki dla analizy finalnej wskazują, że w grupie badanej nie wystąpiło żadne TEAE związane z leczeniem prowadzące do zgonu, podczas gdy w grupie kontrolnej wystąpiło jedno takie zdarzenie. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Tabela 55. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu na podstawie badania ARCHES

| Publikacja (badanie ARCHES) | OBS, mediana (data odcięcia) | Punkt końcowy | ENZ+ADT | | ADT | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS* |
|-----------------------------|------------------------------|--|----------|-----|----------|-----|--------------------|-----------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Armstrong 2019 | 14,4 mies. (14.10.2018) | ZN prowadzące do zgonu ogółem | 14 (2,4) | 572 | 10 (1,7) | 574 | 1,42 (0,62; 3,21) | 0,01 (-0,01; 0,02) | NIE |
| ab. konf. ESMO 2021 | 44,6 mies. (28.05.2021) | TEAE zw. z leczeniem prowadzące do zgonu | 0 (0,0) | 572 | 1 (0,2) | 574 | 0,14 (0,003; 6,84) | -0,002 (-0,01; 0,003) | NIE |

*na podstawie obliczeń wnioskodawcy

- Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem**

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem w badaniu ARCHES wystąpiły u 3,8% i 2,8% chorych, odpowiednio w grupie otrzymującej ENZ+ADT oraz PLC+ADT. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Tabela 56. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem na podstawie badania ARCHES (badanie Armstrong 2019, mediana okresu obserwacji: 14,4 mies., data odc.: 14.10.2018)

| Punkt końcowy | ENZ+ADT | | ADT | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS* |
|---------------------------------|----------|-----|----------|-----|-------------------|--------------------|-----|
| | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| CZN zw. z badanym lekiem ogółem | 22 (3,8) | 572 | 16 (2,8) | 574 | 1,40 (0,72; 2,68) | 0,01 (-0,01; 0,03) | NIE |

*na podstawie obliczeń wnioskodawcy

• Zdarzenia niepożądana prawdopodobnie związane lub związane z badanym lekiem

Badanie Vaishampayan 2021

W badaniu *Vaishampayan 2021* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych lub związanych z badanym lekiem o ≥ 3 . stopniu nasilenia.

Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania w grupie leczonej enzalutamidem najczęściej występowały: nadciśnienie (u 8,6% chorych) oraz omdlenia (u 5,7% chorych). U 1 chorego zakończono leczenie z powodu wystąpienia ataku (ang. *seizure*). W grupie kontrolnej najczęściej raportowano zmęczenie (u 5,9% chorych). Pozostałe zdarzenia tj. nadciśnienie, uderzenie gorąca i reakcje w miejscu iniekcji występowały nie częściej niż u 1 chorego (2,9%).

W badaniu nie odnotowano zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem stopnia 4. lub 5.

Badanie ARCHES

W badaniu *ARCHES* zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem zgłoszono u 53% chorych leczonych ENZ+ADT oraz u ok. 47% chorych stosujących ADT. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem była istotnie statystycznie większa w grupie ENZ.

Z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem niecałe 3% chorych leczonych ENZ+ADT oraz nieco ponad 2% chorych stosujących ADT przerwało leczenie. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Tabela 57. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem na podstawie badania ARCHES (publikacja Iguchi 2021, mediana okresu obserwacji: 14,4 mies., data odc.: 14.10.2018)

| Punkt końcowy | Stopień nasilenia | ENZ+ADT | | ADT | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS* |
|--|-------------------|------------|-----|------------|-----|-------------------|--------------------|--------------|-----|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| ZN zw. z badanym lekiem ogółem | Dowolny | 303 (53,0) | 572 | 268 (46,7) | 574 | 1,29 (1,02; 1,62) | 0,06 (0,01; 0,12) | 16 (8; 100) | TAK |
| ZN zw. z badanym lekiem prowadz. do przerwania leczenia ogółem | Dowolny | 16 (2,8) | 572 | 12 (2,1) | 574 | 1,35 (0,63; 2,87) | 0,01 (-0,01; 0,02) | n/d | NIE |

*na podstawie obliczeń wnioskodawcy

• Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły ogółem u 18,2% chorych z grupy badanej i 19,5% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 odnotowano u 14,7% chorych w grupie ENZ+ADT oraz 15,7% chorych w grupie ADT+PLC. Różnice między grupami również nie była istotna statystycznie.

Tabela 58. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (CZN) na podstawie badania ARCHES (publikacja Iguchi 2021, mediana okresu obserwacji: 14,4 mies., data odc.: 14.10.2018)

| Punkt końcowy | Stopień nasilenia | ENZ+ADT | | ADT | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS* |
|---------------|-------------------|------------|-----|------------|-----|-------------------|---------------------|-----|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| CZN ogółem | Dowolny | 104 (18,2) | 572 | 112 (19,5) | 574 | 0,92 (0,68; 1,23) | -0,01 (-0,06; 0,03) | NIE |
| | ≥ 3 | 84 (14,7) | 572 | 90 (15,7) | 574 | 0,93 (0,67; 1,28) | -0,01 (-0,05; 0,03) | NIE |

*na podstawie obliczeń wnioskodawcy

• Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane

W badaniu *ARCHES* częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej ENZ+ADT oraz PLC+ADT wyniosła odpowiednio 85,1% oraz 85,9%. Z kolei zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 odnotowano u 24,3% chorych w grupie badanej i 25,6% chorych w grupie kontrolnej. W wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych leczenie przerwało 7,2% chorych w grupie ENZ+ADT oraz 5,2% chorych w grupie ADT+PLC. Odpowiednio 4,4% i 1,9% chorych w grupie ENZ+ADT i ADT+PLC wymagało redukcji dawki badanego leku w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych; różnica pomiędzy grupami była statystycznie istotna. Dla żadnych pozostałych, wskazanych powyżej zdarzeń niepożądanych różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia w grupie ENZ+ADT należały uderzenia gorąca (27,1%), zmęczenie (19,6%) i ból stawów (12,2%). Z kolei w grupie PLC+ADT były to uderzenia gorąca (22,3%), zmęczenie (15,3%) i ból pleców (10,8%). Zdarzenia niepożądane o co najmniej 3. stopniu nasilenia występowały u niewielkiej liczby chorych w grupie badanej i kontrolnej. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądany o stopniu nasilenia ≥ 3 było nadciśnienie, które odnotowano u 3,3%

i 1,7% chorych odpowiednio w grupie ENZ+ADT i ADT+PLC. Pozostałe zdarzenia nie występowały częściej niż u 1,0% chorych. Dla wszystkich poszczególnych zdarzeniach w ramach kategorii głównych różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki, gdzie wykazano istotne statystycznie różnice, pozostałe wyniki zamieszczono w Tabeli 46 w AK wnioskodawcy.

Tabela 59. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania ARCHES (publikacja Iguchi 2021, mediana okresu obserwacji: 14,4 mies., data odc: 14.10.2018)

| Punkt końcowy | Stopień nasilenia | ENZ+ADT | | ADT | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS* |
|--|-------------------|----------|-----|----------|-----|-------------------|--------------------|-----|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| ZN prow. do redukcji dawki badanego leku | Dowolny | 25 (4,4) | 572 | 11 (1,9) | 574 | 2,34 (1,14; 4,80) | 0,02 (0,004; 0,04) | TAK |

*na podstawie obliczeń wnioskodawcy

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

W badaniu ARCHES w ramach zdarzeń niepożądanych ocenie poddane zostały także zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI, ang. *adverse events of special interest*).

Dla poszczególnych zdarzeń różnicę istotną statystycznie między grupami stwierdzono jedynie w przypadku zdarzeń o dowolnym nasileniu, tj. obrzęku naczyń i naczyń, zaburzeń funkcji poznawczych/pamięci, utraty przytomności. Odnotowana różnica świadczy na niekorzyść enzalutamidu.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania o dowolnym stopniu nasilenia, które występowały najczęściej to zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego (26,4% w grupie ENZ+ADT i 27,7% w grupie PLC+ADT), zmęczenie (24,1% w grupie ENZ+ADT i 19,5% w grupie PLC+ADT) oraz nadciśnienie (8,6% w grupie ENZ+ADT i 6,3% w grupie PLC+ADT).

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania o stopniu nasilenia wynoszącym co najmniej 3, które występowały najczęściej to nadciśnienie (3,3% w grupie ENZ+ADT i 2,1% w grupie PLC+ADT), zmęczenie (1,7% w grupie ENZ+ADT i 1,6% w grupie PLC+ADT) oraz zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego (1,6% w grupie ENZ+ADT i 2,1% w grupie PLC+ADT).

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki, gdzie wykazano istotne statystycznie różnice, pozostałe wyniki zamieszczono w Tabeli 47 w AK wnioskodawcy.

Tabela 60. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania na podstawie badania ARCHES (publikacja Armstrong 2019, mediana okresu obserwacji: 14,4 mies., data odc: 14.10.2018)

| Punkt końcowy | Stopień nasilenia | ENZ+ADT | | ADT | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS* |
|-------------------------------------|-------------------|----------|-----|----------|-----|--------------------|--------------------|----------------|-----|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | | | | | | |
| Obrzęk naczyń i naczyń | Dowolny | 7 (1,2) | 572 | 1 (0,2) | 574 | 7,10 (0,87; 57,89) | 0,01 (0,001; 0,02) | 100 (50; 1000) | TAK |
| Zaburzenia psychiczne | | | | | | | | | |
| Zaburz. funkcji poznawcz. / pamięci | Dowolny | 26 (4,5) | 572 | 12 (2,1) | 574 | 2,23 (1,11; 4,46) | 0,02 (0,004; 0,05) | 50 (20; 250) | TAK |
| Zaburzenia układu nerwowego | | | | | | | | | |
| Utrata przytomności | Dowolny | 9 (1,6) | 572 | 1 (0,2) | 574 | 9,16 (1,16; 72,54) | 0,01 (0,003; 0,02) | 100 (50; 333) | TAK |

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania zaistniałe w czasie 6-miesiący

W badaniu ENZAMET w ramach zdarzeń niepożądanych ocenie poddane zostały także zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI, ang. *adverse events of special interest*) zaistniałe w czasie 6-miesiący leczenia.

Do najczęściej obserwowanych kategorii zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w grupie ENZ+ADT i ADT należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (57,6% vs 40,4%), zaburzenia żołądka i jelit ogółem (21,4% vs 10,6%) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (14,2% vs 13,5%). Różnicę istotną statystycznie dla głównych kategorii zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia odnotowano dla zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzenia żołądka i jelit ogółem (na niekorzyść enzalutamidu).

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanim w obu grupach było zmęczenie. Odnotowano je ogółem u 54,0% chorych (o ≥ 3 . stopniu nasilenia; 2,3% chorych) z grupy ENZ+ADT i 34,9% chorych (o ≥ 3 . stopniu nasilenia; 0,3% chorych) z grupy ADT. Zarówno dla zmęczenia o dowolnym stopniu nasilenia, jak i o 1., 2. i 3. stopniu nasilenia różnice między grupami były istotne statystycznie wskazując na korzyść grupy kontrolnej (NNH odpowiednio 5, 10 i 14).

Dla większości zdarzeń niepożądanych różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Różnicę istotną statystycznie odnotowano jedynie w przypadku zmęczenia (jak wspomniano wyżej o dowolnym, 1., 2. i 3. stopniu nasilenia) oraz w przypadku nudności (o dowolnym i 1. stopniu nasilenia). Nudności o dowolnym

stopniu nasilenia występowały u 12,6% chorych w grupie ENZ+ADT i 6,1% chorych w grupie ADT. Z kolei nudności o 1. stopniu nasilenia raportowano u 10,7% chorych w grupie ENZ+ADT i 5,8% w grupie ADT.

W poniższej tabeli zamieszczono wyłącznie wyniki, gdzie wykazano istotne statystycznie różnice, pozostałe wyniki zamieszczono w Tabeli 48 w AK wnioskodawcy.

Tabela 61. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania zaistniałych w czasie 6-miesiący na podstawie badania ENZAMET (publikacja Davis 2019)

| Punkt końcowy | Stopień nasilenia | ENZ+ADT | | ADT | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS* |
|---|-------------------|------------|-----|------------|-----|--------------------|--------------------|--------------|-----|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | | | | | | | |
| Ogółem | Dowolny | 66 (21,4) | 309 | 33 (10,6) | 312 | 2,30 (1,46; 3,61) | 0,11 (0,05; 0,16) | 9 (6; 20) | TAK |
| | 1. | 54 (17,5) | 309 | 28 (9,0) | 312 | 2,15 (1,32; 3,49) | 0,09 (0,03; 0,14) | 11 (7; 33) | TAK |
| Nudności | Dowolny | 39 (12,6) | 309 | 19 (6,1) | 312 | 2,23 (1,26; 3,95) | 0,07 (0,02; 0,11) | 14 (9; 50) | TAK |
| | 1. | 33 (10,7) | 309 | 18 (5,8) | 312 | 1,95 (1,07; 3,55) | 0,05 (0,01; 0,09) | 20 (11; 100) | TAK |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | | | | | | | |
| Ogółem | Dowolny | 178 (57,6) | 309 | 126 (40,4) | 312 | 2,01 (1,46; 2,76) | 0,17 (0,09; 0,25) | 5 (4; 11) | TAK |
| | 2. | 36 (11,7) | 309 | 10 (3,2) | 312 | 3,98 (1,94; 8,18) | 0,08 (0,04; 0,13) | 12 (7; 25) | TAK |
| | 3. | 7 (2,3) | 309 | 1 (0,3) | 312 | 7,21 (0,88; 58,94) | 0,02 (0,002; 0,04) | 50 (500; 25) | TAK |
| Zmęczenie | Dowolny | 167 (54,0) | 309 | 109 (34,9) | 312 | 2,19 (1,59; 3,02) | 0,19 (0,11; 0,27) | 5 (3; 9) | TAK |
| | 1. | 128 (41,4) | 309 | 99 (31,7) | 312 | 1,52 (1,10; 2,11) | 0,10 (0,02; 0,17) | 10 (5; 50) | TAK |
| | 2. | 32 (10,4) | 309 | 9 (2,9) | 312 | 3,89 (1,82; 8,29) | 0,07 (0,04; 0,11) | 14 (9; 25) | TAK |
| | 3. | 7 (2,3) | 309 | 1 (0,3) | 312 | 7,21 (0,88; 58,94) | 0,02 (0,002; 0,04) | 50 (25; 500) | TAK |

• Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Wyniki analizy finalnej wskazują, że w badaniu ARCHES częstość występowania TEAE w grupie ENZ+ADT oraz PLC+ADT wyniosła odpowiednio 90,9% oraz 87,8%. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Z kolei TEAE prowadzące do zakończenia leczenia raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ+ADT niż w grupie ADT (13,8% vs 5,6%).

Tabela 62. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania ARCHES (ab. konf. ESMO 2021, mediana okresu obserwacji: 44,6 mies., data odc: 28.05.2021)

| Punkt końcowy | ENZ+ADT | | ADT | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH | IS |
|---|------------|-----|------------|-----|-------------------|---------------------|------------|-----|
| | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| TEAE ogółem | 520 (90,9) | 572 | 504 (87,8) | 574 | 1,39 (0,95; 2,03) | 0,03 (-0,005; 0,07) | n/d | NIE |
| TEAE prow. do zakończenia leczenia ogółem | 79 (13,8) | 572 | 32 (5,6) | 574 | 2,71 (1,77; 4,17) | 0,08 (0,05; 0,12) | 12 (8; 20) | TAK |

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia szczególnego zainteresowania

Dla poszczególnych TEAE szczególnego zainteresowania różnicę istotną statystycznie między grupą ENZ+ADT vs ADT stwierdzono w przypadku następujących zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia: drugi pierwotny nowotwór złośliwy, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia funkcji poznawczych / pamięci, utrata przytomności, choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie, inne wybrane zdarzenia sercowo-naczyniowe, wysypka, zdarzenia mięśniowo-szkieletowe, zmęczenie, upadek i złamania. Powyższe zdarzenia występowały częściej w grupie ENZ+ADT.

W przypadku TEAE szczególnego zainteresowania o 3.-4. stopniu nasilenia istotną statystycznie różnicę między grupami odnotowano dla utraty przytomności, nadciśnienia oraz złamań. Powyższe zdarzenia występowały częściej w grupie ENZ+ADT. W poniższej tabeli zamieszczono wyniki, gdzie wykazano istotne statystycznie różnice, pozostałe wyniki zamieszczono w Tabeli 50 w AK wnioskodawcy.

Tabela 63. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia szczególnego zainteresowania na podstawie badania ARCHES (ab. konf. ESMO 2021, median okresu obserwacji: 44,6 mies., data odc: 28.05.2021)

| Punkt końcowy | Stopień nasilenia | ENZ+ADT | | ADT | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS* |
|--|-------------------|----------|-----|----------|-----|-------------------|--------------------|---------------|-----|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | | | | | | | | |
| 2. pierwotny now. złośliwy | Dowolny | 23 (4,0) | 572 | 11 (1,9) | 574 | 2,14 (1,04; 4,44) | 0,02 (0,001; 0,04) | 50 (25; 1000) | TAK |

| Punkt końcowy | Stopień nasilenia | ENZ+ADT | | ADT | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS* |
|---|-------------------|------------|-----|------------|-----|---------------------|--------------------|----------------|-----|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | | | | | | |
| Obrzęk naczynioruchowy | Dowolny | 10 (1,7) | 572 | 1 (0,2) | 574 | 10,20 (1,30; 79,91) | 0,02 (0,005; 0,03) | 50 (33; 200) | TAK |
| Zaburzenia psychiczne | | | | | | | | | |
| Zaburz. funkcji poznawcz. / pamięci | Dowolny | 38 (6,6) | 572 | 15 (2,6) | 574 | 2,65 (1,44; 4,88) | 0,04 (0,02; 0,06) | 25 (16; 50) | TAK |
| Zaburzenia układu nerwowego | | | | | | | | | |
| Utrata przytomności | Dowolny | 15 (2,6) | 572 | 2 (0,3) | 574 | 7,70 (1,75; 33,83) | 0,02 (0,01; 0,04) | 50 (25; 100) | TAK |
| | 3.-4. | 9 (1,6) | 572 | 1 (0,2) | 574 | 9,16 (1,16; 72,54) | 0,01 (0,003; 0,02) | 100 (50; 333) | TAK |
| Zaburzenia serca | | | | | | | | | |
| Ch. niedokrwienność serca | Dowolny | 26 (4,5) | 572 | 11 (1,9) | 574 | 2,44 (1,19; 4,98) | 0,03 (0,01; 0,05) | 33 (20; 100) | TAK |
| Zaburzenia naczyniowe | | | | | | | | | |
| Nadciśnienie | Dowolny | 82 (14,3) | 572 | 39 (6,8) | 574 | 2,30 (1,54; 3,43) | 0,08 (0,04; 0,11) | 12 (9; 25) | TAK |
| | 3.-4. | 29 (5,1) | 572 | 13 (2,3) | 574 | 2,30 (1,19; 4,48) | 0,03 (0,01; 0,05) | 33 (20; 100) | TAK |
| Inne wybrane zdarzenia serc.-naczyn. | Dowolny | 25 (4,4) | 572 | 10 (1,7) | 574 | 2,58 (1,23; 5,42) | 0,03 (0,01; 0,05) | 33 (20; 100) | TAK |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | | | | | | | |
| Wysypka | Dowolny | 22 (3,8) | 572 | 10 (1,7) | 574 | 2,26 (1,06; 4,81) | 0,02 (0,002; 0,04) | 50 (25; 500) | TAK |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | | | | | | | |
| Zdarzenia mięśn.-szkielet. | Dowolny | 223 (39,0) | 572 | 171 (29,8) | 574 | 1,51 (1,18; 1,92) | 0,09 (0,04; 0,15) | 11 (6; 25) | TAK |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | | | | | | | |
| Zmęczenie | Dowolny | 184 (32,2) | 572 | 118 (20,6) | 574 | 1,83 (1,40; 2,40) | 0,12 (0,07; 0,17) | 8 (5; 14) | TAK |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | | | | | | | | | |
| Upadek | Dowolny | 58 (10,1) | 572 | 19 (3,3) | 574 | 3,30 (1,94; 5,61) | 0,07 (0,04; 0,10) | 14 (10; 25) | TAK |
| Złamania | Dowolny | 77 (13,5) | 572 | 31 (5,4) | 574 | 2,72 (1,76; 4,21) | 0,08 (0,05; 0,11) | 12 (9; 20) | TAK |
| | 3.-4. | 20 (3,5) | 572 | 9 (1,6) | 574 | 2,27 (1,03; 5,04) | 0,02 (0,001; 0,04) | 50 (25; 1 000) | TAK |

*na podstawie obliczeń własnych wnioskodawcy

Ocena bezpieczeństwa ENZ+ADT vs ADT – aktualizacja wyników z badania ARCHES

Profil bezpieczeństwa oceniono jako zbieżny z profilem określonym w ramach analizy śródkresowej. Stosowanie enzalutamidu w dłuższym horyzoncie czasowym było dobrze tolerowane oraz nie obserwowano nowych sygnałów związanych z toksycznością terapii. Szczegółową ocenę bezpieczeństwa dla analizy finalnej przedstawiono w powyższych tabelach, bazując na ab. konf. ESMO 2021.

PORÓWNANIE POŚREDNIE (METAANALIZA SIECIOWA - NMA): ENZ vs DOC i RT

Wnioskodawca odstąpił od przeprowadzania oceny bezpieczeństwa w ramach metaanalizy sieciowej, ze względu na brak w badaniach wyników „wyrażonych jako time-to-event w odniesieniu do bezpieczeństwa, których analizowanie w ramach NMA wydaje się być najbardziej odpowiednie w przypadku badań onkologicznych o różnych okresach obserwacji. Odstąpiono od porównywania zmiennych dychotomicznych tj. częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze względu na wspomniane wyżej rozbieżności w okresie obserwacji między badaniami. Należy również zauważyć, że badania RCT często nie zapewniają odpowiedniej mocy statystycznie do wykrywania niekorzystnego wpływu interwencji ze względu na rekrutację chorych niskiego ryzyka lub małą częstość odnotowanych zdarzeń. Dlatego podejście NMA do porównania wyników w zakresie bezpieczeństwa różnych interwencji podlega ograniczeniom metodologicznym i może nie zapewniać istotnych wyników. [Pope 2020].”

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania własnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 3 badania, które wnioskodawca uwzględnił w ramach uzupełnienia AK:

- Azad, AA, AJ Armstrong, A Alcaraz i in. „Efficacy of enzalutamide in subgroups of men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer based on prior therapy, disease volume, and risk”, *Prostate Cancer Prostatic Dis* (2021);
- Armstrong, AJ, T Iguchi, AA Azad i in. „LBA25 Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: a phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC)” (2021) vol. 32, suppl. 5: S1300-S1301 – abstrakt konferencyjny, w którym opublikowane finalne wyniki analizy przeżycia z badania ARCHES.
- Stockler, MR, AJ Martin, ID Davis, HM Dhillon, SD Begbie, KN Chi, S Chowdhury, i in. „Health-Related Quality of Life in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer: ENZAMET (ANZUP 1304), an International, Randomized Phase III Trial Led by ANZUP”

Pozostałych 5 badań odnalezionych przez analityków Agencji wnioskodawca nie uwzględnił w AK, podając stosowne uzasadnienie (szczegóły w rozdziale 4.1.2 niniejszej AWA).

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

Według ChPL Xtandi, najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstotliwość - bardzo często, tj. $\geq 1/10$) były: astenia/zmęczenie, uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze, złamania i upadki.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko napadu drgawkowego

Stosowanie enzalutamidu powiązane z występowaniem napadów drgawkowych. Decyzję o kontynuowaniu leczenia pacjentów, u których wystąpiły napady drgawkowe należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

U pacjentów otrzymujących Xtandi rzadko zgłaszano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES). PRES jest rzadko występującym, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, w którym objawy, takie jak: drgawki, ból głowy, splątanie, ślepotą oraz inne zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne mogą się szybko nasilać i któremu towarzyszy lub nie - nadciśnienie tętnicze. Rozpoznanie PRES wymaga potwierdzenia radiologicznym badaniem obrazowym mózgu, najlepiej rezonansem magnetycznym. U pacjentów, u których potwierdzono PRES zaleca się przerwanie stosowania Xtandi.

Drugie pierwotne nowotwory

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych enzalutamidem.

W badaniach klinicznych 3. fazy najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami u pacjentów leczonych enzalutamidem oraz częściej niż w przypadku placebo, były rak pęcherza moczowego (0,3%), gruczolakorak okrężnicy (0,2%), rak przejściowokomórkowy (0,2%) i rak przejściowokomórkowy pęcherza moczowego (0,1%).

Należy zalecić pacjentom, aby niezwłocznie zgłosili się do lekarza, jeśli podczas leczenia enzalutamidem zauważą objawy krwawienia z przewodu pokarmowego, krwiomocz makroskopowy lub inne objawy, takie jak trudności w oddawaniu moczu lub nagłe parcie na mocz.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Enzalutamid jest silnym induktorem enzymów i może powodować brak skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych. Wprowadzając leczenie enzalutamidem należy dokonać przeglądu jednocześnie stosowanych produktów. Na ogół należy unikać stosowania enzalutamidu jednocześnie z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami wielu enzymów metabolizujących lub nośników, jeżeli ich działanie terapeutyczne ma duże znaczenie dla pacjenta i jeżeli dostosowanie dawkowania nie jest łatwo osiągalne poprzez monitorowanie skuteczności lub stężenia tych produktów w osoczu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania z warfaryną i przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi, pochodnymi kumaryny. Jeżeli produkt Xtandi jest stosowany jednocześnie z przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego (ang. International Normalized Ratio, INR).

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ enzalutamid nie był badany w tej grupie pacjentów.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania enzalutamidu, co może wiązać się ze zwiększoną dystrybucją tkankową. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. Można jednak przewidzieć, że czas do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym wydłuży się, a czas do osiągnięcia maksymalnego działania farmakologicznego jak również czas wystąpienia i zmniejszenia indukcji enzymów może się zwiększyć.

Istniejące choroby układu krążenia

Z badań klinicznych 3. fazy wyłączono pacjentów z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego (w ostatnich 6 miesiącach) lub niestabilną dusznicą (w ostatnich 3 miesiącach), pacjentów z niewydolnością serca klasy III lub IV według NYHA (ang. New York Heart Association), z wyjątkiem przypadków, gdy frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF) wynosiła $\geq 45\%$, pacjentów z bradykardią lub nieleczonym lub niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym. Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt leczniczy Xtandi tym pacjentom.

Leczenie deprywacją androgenów może wydłużać odstęp QT

U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą wydłużać odstęp QT, przed rozpoczęciem stosowania produktu Xtandi należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu Torsade de Pointes.

Stosowanie w czasie chemioterapii

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczność produktu Xtandi w czasie chemioterapii.

Jednoczesne podawanie enzalutamidu nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę podawanego dożylnie docetakselu, jednak nie można wykluczyć zwiększenia częstości występowania neutropenii indukowanej docetaksemem.

Substancje pomocnicze

Produkt Xtandi zawiera sorbitol (E420). Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Reakcje nadwrażliwości

Po zastosowaniu enzalutamidu obserwowano reakcje nadwrażliwości, objawiającą się m.in. wysypką lub obrzękiem twarzy, języka, warg lub gardła. Zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCARs) podczas stosowania enzalutamidu. Przepisując produkt leczniczy, należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach reakcji skórnych oraz ściśle obserwować stan pacjentów w celu wykrycia reakcji skórnych.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, wnioskodawca przedstawił informacje z następujących źródeł: Food and Drug Administration (FDA), The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), European database of suspected Adverse Drug Reaction Reports (ADRReports) oraz World Health Organization Uppsala Monitoring Centre (WHO UMC). Najważniejsze informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 64. Informacje z dodatkowej oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej przez wnioskodawcę

| Źródło | Informacja |
|---------------|--|
| PRAC | <p>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 zadecydowała 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™.</p> <p>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 szczególnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania ENZ u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby uwzględniono w aktualnym ChPL Xtandi™.</p> <p>Dwa dokumenty PRAC z 2015 roku dotyczyły ewaluacji procedury PSUSA (ang. Periodic Safety Update Report single assessment; procedura jednej wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie). W obu dokumentach stosunek korzyści do ryzyka ENZ oceniono jako pozytywny. W publikacji PRAC 2015 zwrócono uwagę na konieczność aktualizacji informacji na temat raportowanych reakcji nadwrażliwości o nieznanej częstości występowania, takich jak: wysypka,</p> |

| | <p>obrząk języka, obrząk warg, obrząk 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 częstotliwości 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 częstotść dostarczania dokumentu PSUR z 6-miesięcy na okres jednego roku. Powyższe informacje uwzględniono w dokumencie PBRER/PSUR 2017 oraz ChPL Xtandi™.</p> <p>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.</p> <p>Z kolei 2 dokumenty PRAC z 2020 roku zawierały informacje o aktualizacji ChPL Xtandi™ o końcowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania PROSPER.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--------------------|-------------------|------------------------------------|-------|--|--------------|-------------------------------------|-------|-----------------------|-------|-----------------------------|--------------|-----------------------|-------|---|-------|----------------------------|--------------|--------------------------------------|-------|---|-------|---|---------------|-----------------------|--------------|---|--------------|----------------|--------|-----------------------|--------|
| FDA | <p>W dokumencie z 2019 roku odnalezionym na stronie FDA zamieszczono następujące szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem enzalutamidu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • drgawki: raportowane u 0,5% chorych ogółem oraz u 2,2% chorych z czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia. Należy przerwać terapię ENZ w przypadku wystąpienia drgawek w czasie leczenia; • PRES: należy przerwać terapię ENZ w przypadku wystąpienia PRES; • nadwrażliwość: przerwać terapię ENZ w przypadku wystąpienia nadwrażliwości; • choroba niedokrwienności serca: wymagane jest dostosowanie terapii do ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (tj. nadciśnienie, cukrzyca lub dyslipidemia) oraz przerwanie leczenia ENZ w przypadku wystąpienia zdarzeń o 3.-4. stopniu nasilenia; • upadki i złamania: należy ocenić ryzyko złamań i upadków u chorego, a także wdrożyć terapię celowaną na kości zgodnie z wytycznymi klinicznymi; • toksyczny wpływ na płód: nie określono bezpieczeństwa ENZ u kobiet. Może prowadzić do uszkodzenia płodu i utraty ciąży. Zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji u kobiet i u mężczyzn w wieku rozrodczym. <p>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, biegunka i nadciśnienie.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ADRReports | <p>Na stronie internetowej Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania enzalutamidu. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.</p> <p>Liczba najczęściej (>1000) zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych enzalutamidem (pełna lista w tabeli 70 AK wnioskodawcy)</p> <table border="1" data-bbox="300 1361 1449 1865"> <thead> <tr> <th>Kategoria zaburzeń</th> <th>Liczba przypadków</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</td> <td>1 558</td> </tr> <tr> <td>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</td> <td>4 843</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</td> <td>1 788</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia psychiczne</td> <td>1 505</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia układu nerwowego</td> <td>4 082</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia naczyniowe</td> <td>1 292</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</td> <td>1 426</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia żołądka i jelit</td> <td>3 369</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</td> <td>1 009</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</td> <td>2 137</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</td> <td>10 762</td> </tr> <tr> <td>Badania diagnostyczne</td> <td>3 293</td> </tr> <tr> <td>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</td> <td>3 302</td> </tr> <tr> <td>Liczba chorych</td> <td>20 406</td> </tr> <tr> <td>Liczba zdarzeń ogółem</td> <td>45 469</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wśród chorych najczęściej występowały zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia żołądka i jelit, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych.</p> | Kategoria zaburzeń | Liczba przypadków | Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | 1 558 | Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 4 843 | Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 1 788 | Zaburzenia psychiczne | 1 505 | Zaburzenia układu nerwowego | 4 082 | Zaburzenia naczyniowe | 1 292 | Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 1 426 | Zaburzenia żołądka i jelit | 3 369 | Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 1 009 | Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 2 137 | Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 10 762 | Badania diagnostyczne | 3 293 | Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | 3 302 | Liczba chorych | 20 406 | Liczba zdarzeń ogółem | 45 469 |
| Kategoria zaburzeń | Liczba przypadków | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | 1 558 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 4 843 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 1 788 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zaburzenia psychiczne | 1 505 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | 4 082 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zaburzenia naczyniowe | 1 292 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 1 426 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | 3 369 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 1 009 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 2 137 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 10 762 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Badania diagnostyczne | 3 293 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | 3 302 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Liczba chorych | 20 406 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Liczba zdarzeń ogółem | 45 469 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WHO UMC | <p>Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Xtandi. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| niepożądanymi. Liczba najczęściej (>1000) przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Xtandi (pełna lista w tabeli 71 AK wnioskodawcy) | |
|--|-------------------|
| Kategoria zaburzeń | Liczba przypadków |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | 2 688 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 5 258 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 3 565 |
| Zaburzenia psychiczne | 3 588 |
| Zaburzenia układu nerwowego | 9 168 |
| Zaburzenia w obrębie oka | 1 094 |
| Zaburzenia serca | 1 415 |
| Zaburzenia naczyniowe | 3 543 |
| Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 2 925 |
| Zaburzenia żołądka i jelit | 8 969 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 2 636 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 5 899 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | 1 664 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 23 255 |
| Badania diagnostyczne | 6 770 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | 7 055 |
| Procedury medyczne i chirurgiczne | 1 052 |
| Kwestie związane z produktem | 1 031 |
| Liczba zdarzeń ogółem | 43 591 |
| U chorych leczonych lekiem Xtandi najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia żołądka i jelit, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy). | |

W ramach uzupełnienia, analityk Agencji przeprowadził wyszukiwanie informacji (komunikatów bezpieczeństwa, ostrzeżeń), na stronach internetowych instytucji: EMA, FDA i URPL, dot. bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xtandi. Nie odnaleziono dodatkowych informacji.

4.3. Komentarz Agencji

W wyniku wyszukiwania wnioskodawca odnalazł 9 przeglądów systematycznych: Ferro 2021, Wang 2021, Wenzel 2021, Chen 2020, Di Nunno 2020, Marchioni 2020, Pyrgidis 2020, Sathianathen 2020 i Wang 2020.

Wnioski dotyczące zastosowania ENZ w porównaniu z ADT u chorych na mHSCP są spójne z wynikami zaprezentowanymi w niniejszej analizie. Stwierdzono jednak pewne różnice w wynikach porównań enzalutamidu z docetakselem i radioterapią uzyskanych w oparciu o NMA, które wynikają z faktu, iż część autorów nie włączyło do NMA badania ARCHES z powodu niedojrzałości danych oraz w żadnym z przeglądów nie uwzględniono najnowszego badania Vaishampayan 2021, które na dzień publikacji ww. przeglądów nie było dostępne w domenie publicznej. W związku z powyższym ograniczone jest wiarygodne wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie enzalutamidu w porównaniu z docetakselem i radioterapią w analizowanej populacji.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych przedstawiono w poniższej tabeli (szczegółowa ocena krytyczna przeglądów i dane dotyczące wyszukiwania przedstawiono w tabelach 82 i 83 w AK wnioskodawcy).

Tabela 65. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

| Badanie | Cel przeglądu | Wnioski |
|------------|---|---|
| Ferro 2021 | Porównanie docetakselu oraz substancji celowanych w oś receptorów androgenowych (ARAT, ang. <i>androgen-receptor-axis-targeted</i>) i wskazanie optymalnego wyboru leczenia przerzutowego, hormonowrażliwego raka prostaty u mężczyzn, którzy nie stosowali uprzednio terapii innej niż ADT. | Do metaanalizy włączono 7 badań RTC. Dane dotyczące HR-OS pochodziły od 5 922 mężczyzn z mHSPC, którzy nie stosowali uprzednio terapii innej niż ADT (w przypadku badań dopuszczających włączenie chorych po terapii systemowej uwzględniano dane dotyczące subpopulacji chorych wcześniej nieleczonych). Zestawienie danych pochodzących od mężczyzn leczonych ADT i stosujących dodatkowo leczenie DOC lub ARAT vs niestosujących żadnej innej niż ADT terapii wskazało na łączny współczynnik hazardu (HR) wystąpienia zgonu równy 0,69 (95% CI: 0,61; 0,78) przy znacznej heterogeniczności ($p=0,045$, $I^2=52,5\%$). W przypadku porównania danych uzyskanych od mężczyzn leczonych ADT vs leczonych ADT oraz ARAT stosowanym w pierwszej linii terapii wykazano, że łączne HR zgonu wyniosło 0,62 (95% CI: 0,56; 0,69), bez istotnej heterogeniczności ($p=0,69$, $I^2=0\%$). Z kolei zestawienie danych pochodzących od chorych leczonych ADT vs ADT+DOC (stosowanym w pierwszej linii leczenia) dało łączne HR zgonu wynoszące 0,80 (95% CI: |

| Badanie | Cel przeglądu | Wnioski |
|-------------|--|---|
| | | <p>0,71; 0,89), bez istotnej heterogeniczności ($p=0,48$, $I^2=0\%$).</p> <p>Metaanaliza sieciowa wskazała na przewagę ARAT nad docetakselem w zakresie wydłużenia czasu przeżycia. HR wystąpienia zgonu dla porównania pomiędzy chorymi stosującymi ADT+ARAT vs ADT+DOC wyniosło 0,78 (95% CI: 0,67; 0,91). Analiza rankingowa porównywanych terapii również wskazała na przewagę ARAT nad DOC.</p> <p>Uzyskane wyniki są zgodne z wynikami metaanalizy, w której wykazano brak przewagi w zakresie przeżycia u mężczyzn z mHSPC, którzy otrzymywali ADT+ARAT vs ADT, leczonych jednocześnie lub wcześniej DOC w porównaniu z tymi, którzy nie byli wcześniej leczeni DOC. (HR-OS=1,77 (95% CI=1,12; 2,77, $p=0,0134$)).</p> |
| Wang 2021 | Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii systemowych stosowanych w leczeniu mCSPC na podstawie badań RCT. | <p>Do metaanalizy włączono 7 badań RTC, w których łącznie uczestniczyło 7287 chorych. W ramach metaanalizy porównano 6 terapii (octan abirateronu, apalutamid, docetaksel, enzalutamid, standardowy niesteroidowy antyandrogen i placebo / brak leczenia).</p> <p>Na podstawie wyników badań klinicznych terapie stosowane w skojarzeniu z ADT związane z poprawą całkowitego przeżycia (od najbardziej do najmniej efektywnej) obejmowały: octan abirateronu (HR: 0,61; 95% CI: 0,54-0,70), apalutamid (HR: 0,67; 95% CI: 0,51-0,89) i docetaksel (HR: 0,79; 95% CI: 0,71-0,89). Z kolei terapie stosowane w skojarzeniu z ADT związane z poprawą przeżycia wolnego od progresji radiologicznej obejmowały enzalutamid (HR: 0,39; 95% CI: 0,30-0,50), apalutamid (HR: 0,48; 95% CI: 0,39-0,60), octan abirateronu (HR: 0,51; 95% CI: 0,45-0,58) i docetaksel (HR: 0,67; 95% CI: 0,60-0,74).</p> <p>Stosowanie docetakselu wiązało się ze znacznie zwiększoną częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR: 23,72; 95% CI: 13,37-45,15), stosowanie octanu abirateronu z nieznacznie zwiększoną częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR: 1,42; 95% CI: 1,10-1,83), a w przypadku pozostałych terapii bez istotnego wzrostu częstości występowania SAE.</p> <p>Wykazano, że leczenie octanem abirateronu i apalutamidem w skojarzeniu z ADT, może zapewnić największe korzyści w zakresie OS przy stosunkowo niskim ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród chorych z mCSPC. Zwrócono także uwagę, że enzalutamid wydaje się być związany z najwyższą korzyścią w zakresie rPFS, konieczna jest dłuższa obserwacja w celu zbadania korzyści dotyczących całkowitego przeżycia związanego ze stosowaniem enzalutamidu.</p> |
| Wenzel 2021 | Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii systemowych w mHSPC na podstawie badań RCT, w tym ocena OS w subpopulacji chorych małą i dużą objętością choroby. | <p>Do metaanalizy włączono 7 badań RTC. Pierwsza część analizy składała się z 7 badań, w których łącznie brało udział 6 639 chorych, a druga część analizy uwzględniała 5 badań, w których łącznie uczestniczyło 4 462 chorych.</p> <p>Pierwszą część analizy wykonano w oparciu o standardową NMA. Na podstawie wyników analizy stwierdzono, że w przypadku chorych z o dużej objętości choroby najskuteczniejszą terapią jest octan abirateronu, natomiast w przypadku chorych z małą objętością choroby najlepszy okazał się enzalutamid.</p> <p>W drugiej części analizy porównywano mediany OS. Najdłuższą medianę OS uzyskano dla octanu abirateronu (50,1 mies.), a dla DOC 45,9 mies. oraz ADT w monoterapii 34,0 mies. Mediana OS wśród chorych z małą objętością choroby leczonych DOC wyniosła 69,5 mies. w porównaniu z 67,7 mies. dla chorych stosujących ADT w monoterapii.</p> <p>Autorzy podkreślili, że wyniki standardowej NMA mogły zawyżyć skuteczności leczenia, zamiast skupiać się na medianie czasu trwania OS, co może stanowić ważniejszy kliniczny punkt końcowy. Zwrócono uwagę, że wyniki NMA różnią się od przedstawionych w publikacji <i>Sathianathan 2020</i>, w którym enzalutamid zajął pierwsze miejsce zarówno pod względem mHSPC o dużej, jak i małej objętości choroby. Różnice w rankingach wyników w porównaniu z poprzednimi NMA mogą być bezpośrednio związane z dojrzałością danych i czasem trwania obserwacji.</p> |
| Chen 2020 | Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa obecnie stosowanych terapii skojarzonych u chorych na mHSPC i określenie optymalnego leczenia w tej populacji. | <p>Do metaanalizy włączono 16 badań RCT.</p> <p>W publikacji wykazano, że stosowanie terapii ADT w skojarzeniu z docetakselem, octanem abirateronu, enzalutamidem lub apalutamidem wiązało się ze znacznym wydłużeniem FFS i OS w porównaniu z ADT w monoterapii u chorych na mHSPC. Jako najbardziej skuteczne terapie wskazano octan abirateronu i enzalutamid.</p> <p>Terapia enzalutamidem w skojarzeniu z ADT wiązała się z istotnie statystycznie wyższą skutecznością w porównaniu z ADT w monoterapii w odniesieniu do OS (HR = 0,65, 95% CI = 0,43; 0,98). Ponadto, dla przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia (FFS, ang. <i>failure free survival</i>) enzalutamid w skojarzeniu z ADT również wykazał znaczną korzyść w porównaniu z ADT w monoterapii (HR = 0,36, 95% CI = 0,30; 0,44).</p> <p>Stwierdzono, że najskuteczniejszymi w odniesieniu do OS są terapie oparte na ADT w połączeniu z octanem abirateronu, enzalutamidem lub apalutamidem. Prawdopodobieństwo, że dana terapia będzie najskuteczniejsza, określone na podstawie pola powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingującą (SUCRA, ang. <i>surface under the cumulative ranking curve</i>).</p> <p>Prawdopodobieństwo to dla octanu abirateronu, enzalutamidu i apalutamidu w odniesieniu do OS wyniosło odpowiednio 80%, 79% i 79%, natomiast prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną PRF (ang. <i>probability of ranking first</i>) wyniosło kolejno 21%, 32% i 37%.</p> <p>W przypadku FFS, najskuteczniejsze okazały się terapie oparte na ADT w połączeniu z octanem abirateronu lub enzalutamidem z prawdopodobieństwem odpowiednio 92% i 93% w SUCRA oraz 42% i 54% w PRF.</p> <p>Wyniki wskazują, że spośród porównywanych terapii, enzalutamid w połączeniu z ADT charakteryzował się najniższym ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej i zwiększenia aktywności ALAT.</p> |

| Badanie | Cel przeglądu | Wnioski |
|-------------------|---|--|
| Di Nunno 2020 | Ocena toksyczności metod leczenia, korzyści w zakresie przeżycia i PFS u wszystkich chorych oraz korzyści w zakresie przeżycia u chorych z określonymi cechami klinicznymi/patologicznym. | <p>Do metaanalizy włączono 8 badań RCT, uwzględniając dane pochodzące od 9987 chorych. W publikacji wykazano, że stosowanie docetakselu, abirateronu z prednizonem, nowoczesnych antyandrogenów (NA) (enzalutamid lub apalutamid) spowodowało poprawę OS i rPFS.</p> <p>W analizach, które zebrano wykazano, że podawanie enzalutamidu spowodowało znaczną poprawę bPFS, chociaż heterogeniczność badań była statystycznie istotna ($I^2=92,38\%$, $p<0,0003$).</p> <p>Zwiększone ryzyko wystąpienia toksyczności sercowo-naczyniowej wysokiego stopnia było wyraźnie związane z leczeniem abirateronem podawanym w skojarzeniu z prednizonem, podczas gdy ryzyko wystąpienia nadciśnienia nie było istotne statystycznie u chorych otrzymujących apalutamid lub enzalutamid.</p> <p>Wartość parametru RR dla częstości występowania napadów/zawrotów głowy, upadków, bólów stawów i obrzęków wynikających ze stosowania enzalutamidu/apalutamidu nie była istotna statystycznie.</p> <p>U chorych z przerzutami do narządów trzewnych nie obserwowano korzyści związanych z przeżyciem podczas stosowania androgenów nowej generacji (enzalutamidu, apalutamidu). Ogólnie enzalutamid określono jako skuteczną terapię u chorych z dużą objętością choroby.</p> |
| Marchioni 2020 | Analiza wyników badań RCT, dotyczących leczenia I. linii chorych na HSCP. | <p>Do metaanalizy włączono 13 badań RCT.</p> <p>Metaanaliza nie wykazała istotnej statystycznie przewagi terapii ukierunkowanych na szlak receptora androgenowego (AR) w skojarzeniu z ADT w porównaniu z docetaksem w odniesieniu do OS.</p> <p>Autorzy publikacji wskazali, że pomimo braku istotności statystycznej, wszystkie nowe terapie ukierunkowane na szlak AR (octan abirateronu, apalutamid i enzalutamid) wykazały korzyść w odniesieniu do OS w porównaniu z docetaksem, z ok. 10% redukcją ryzyka zgonu (zakres wartości HR: od 0,89 do 0,90).</p> <p>Ponadto stosowanie octanu abirateronu, enzalutamidu i apalutamidu wiązało się z istotnym statystycznie mniejszym ryzykiem progresji choroby niż leczenie docetaksem. Wartość parametru HR mieściła się w zakresie od 0,61 do 0,74, co świadczy o redukcji ryzyka progresji choroby o 26% do 39%.</p> <p>Analiza wykazała mniejszą częstość występowania AE u chorych leczonych apalutamidem i enzalutamidem w porównaniu z docetaksem, a także podobną częstość występowania AE w porównaniu z ADT. Ponadto w przypadku apalutamidu i enzalutamidu w porównaniu z docetaksem stwierdzono istotnie statystycznie, znacznie niższe ryzyko wystąpienia AE o wysokim stopniu nasilenia.</p> <p>W leczeniu pierwszej linii chorych na mHSPC octan abirateronu, apalutamid i enzalutamid odpowiadają za zbliżony efekt terapeutyczny.</p> <p>Autorzy przeglądu wskazali równocześnie na niezaspokojoną potrzebę zrozumienia mechanizmu molekularnego dot. rozwoju stanu oporności na kastrację i progresji choroby, a także wiedzy na temat szlaków genetycznych związanych z tymi zdarzeniami.</p> |
| Pyrgidis 2020 | Ocena zdarzeń niepożądanych dotyczących układu endokrynnego oraz metabolizmu, związanych ze stosowaniem leczenia wykorzystującego substancje celowane w oś receptorów androgenowych. | <p>Stosowanie substancji celowanych w oś receptorów androgenowych (ARAT) zwiększa czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz wolnego od przerzutów, obarczone jest jednak ryzykiem związanym z wystąpieniem działań niepożądanych dotyczących funkcjonowania układu endokrynnego oraz metabolizmu.</p> <p>Wykazano, że leczenie octanem abirateronu prowadzi do zahamowania aktywności reniny z powodu zmniejszonej produkcji glukokortykoidów, kompensacyjnego wzrostu hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), a co za tym idzie nadmiaru mineralokortykoidów, wystąpienia hipokalemii, nadciśnienia, zwiększenia ilości płynów w organizmie. Wiąże się również z podwyższonymi wynikami enzymów wątrobowych, hepatotoksycznością oraz zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na mniej korzystny profil bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego abirateron nie powinien być stosowany u chorych z zastoinową niewydolnością serca.</p> <p>Najczęstszymi endokrynologicznymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi enzalutamidu są nadciśnienie i utrata masy ciała. Terapia enzalutamidem może zwiększać ryzyko wystąpienia złamań na skutek upadku wśród starszych chorych.</p> <p>Działania niepożądane związane ze stosowaniem apalutamidu obejmują niedoczynność tarczycy, nadciśnienie utratę masy ciała oraz występowanie zmian skórnych najczęściej w postaci zmian plamkowych lub plamkowo-grudkowych.</p> <p>Enzalutamid i apalutamid wykazują wyższy stopień zdarzeń niepożądanych strony ośrodkowego układu nerwowego, takich jak upadki.</p> <p>Terapię obarczoną najmniejszym prawdopodobieństwem wywołania zaburzeń dotyczących metabolizmu oraz układu endokrynnego wydaje się być darolutamid.</p> |
| Sathianathan 2020 | Charakterystyka i porównanie skuteczności terapii skojarzonych stosowanych w leczeniu przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego. Oceniano OS i czas bez progresji choroby. Dodatkowo dla oceny OS przeprowadzono analizę | <p>Do analizy włączono 7 badań randomizowanych.</p> <p>Wykazano, że terapia skojarzona obejmująca ADT i którąkolwiek z analizowanych substancji (docetaksel, octan abirateronu, enzalutamid, apalutamid) znacząco wydłuża czas przeżycia całkowitego w porównaniu do ADT stosowanego w monoterapii. Nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy skutecznością poszczególnych terapii, jednakże stwierdzono istnienie niewielkich odmienności, które mogą być wykorzystywane przy doborze optymalnej dla konkretnego chorego formy leczenia. Wykazano istnienie trendu w kierunku przewagi ENZ nad pozostałymi interwencjami (najniższy całkowity HR w porównaniu z ADT w monoterapii ($HR=0,53$, 95% CI: 0,37; 0,75)). Heterogeniczność badań oceniono jako niską ($I^2=0\%$).</p> <p>W grupie chorych z niską objętością choroby tylko ENZ wykazał istotną przewagę nad ADT w</p> |

| Badanie | Cel przeglądu | Wnioski |
|-----------|--|--|
| | w subpopulacjach zróżnicowanych pod kątem objętości choroby. | <p>zakresie wydłużenia czasu przeżycia (OS) (HR=0,38, 95% CI: 0,20; 0,68). Wykazano także istotną statystycznie przewagę ENZ nad DOC (HR=0,38, 95% CI: 0,19; 0,72). Heterogeniczność oceniono jako niską ($I^2=8\%$).</p> <p>W grupie chorych z wysoką objętością choroby wszystkie cztery analizowane interwencje wykazały przewagę nad ADT, żadna nie wykazała wyższości nad pozostałymi. Heterogeniczność oceniono jako niską ($I^2=1\%$).</p> <p>Analiza czasu bez progresji choroby wskazała na przewagę wszystkich czterech interwencji nad ADT. ABI i ENZ wykazały porównywalną skuteczność oraz przewagę nad DOC i APA. Heterogeniczność oceniono jako niską ($I^2=4\%$).</p> |
| Wang 2020 | Porównanie terapii skojarzonych miejscowych i ogólnoustrojowych (ADT+ABI+prednizolon/ ADT+APA/ ADT+DOC/ ADT+ENZ/ ADT+RT/ ADT w monoterapii) w celu identyfikacji optymalnego sposobu leczenia wpływającego na wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia mężczyzn chorych na przerzutowego, hormonowrażliwego raka prostaty. Dodatkowo przeprowadzono analizę w subpopulacjach chorych zróżnicowanych pod względem objętości choroby oraz wyniku w skali Gleasona. | <p>Do metaanalizy włączono 10 badań RCT, uwzględniając dane pochodzące od 11 194 chorych.</p> <p>Terapia skojarzona w postaci RT+ADT wykazała przewagę nad ADT w monoterapii w zakresie przeżycia całkowitego (HR=0,96, 95% CI: 0,85; 1,1) oraz wykazała istotną statystycznie korzyść dotyczącą całkowitego przeżycia w subpopulacji chorych z niską objętością choroby (HR=0,68, 95% CI: 0,54; 0,87).</p> <p>Wśród chorych z wysoką objętością choroby wszystkie porównywane terapie skojarzone wykazały statystycznie istotną przewagę nad ADT w monoterapii w zakresie czasu przeżycia oraz odpowiedzi PSA, natomiast ADT+RT nie wykazały przewagi w tym zakresie (HR=1,1 95% CI: 0,92; 1,2) W subpopulacji mężczyzn z niską objętością choroby istotną statystycznie przewagę obserwowano w przypadku ENZ+ADT (HR=0,38, 95% CI: 0,21; 0,69).</p> <p>W podgrupie chorych z wynikiem w skali Gleasona <8 wszystkie terapie skojarzone wykazały wyższość nad monoterapią ADT, natomiast statystycznie istotną przewagę obserwowano jedynie dla ADT+APA (HR=0,56, 95% CI: 0,33; 0,95) i ADT+DOC (HR=0,71, 95% CI: 0,54; 0,92).</p> <p>Wśród chorych z wynikiem w skali Gleasona ≥ 8 monoterapia ADT była mniej skuteczna niż terapie skojarzone pod kątem analizowanych punktów końcowych, nie wykazano jednak różnic istotnych statystycznie.</p> <p>Analiza rankingowa porównywanych terapii wskazała jako leczenie optymalne terapię ADT+ENZ, jednakże przewaga ta nie była statystycznie istotna.</p> <p>Wszystkie rodzaje analizowanych terapii skojarzonych wykazały także wyższość nad monoterapią ADT w czynnikach wpływających na jakość życia chorego, takich jak czas do wystąpienia zdarzeń kostnych i progresja bólu.</p> |

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce enzalutamidu (Xtandi) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn.

Porównywane interwencje

Populacja ogólna

- enzalutamid (ENZ) vs terapia deprivacją androgenów (ADT): goserelina, leuprorelina, triptorelina, degarelik
- enzalutamid (ENZ) vs docetaksel (DOC)

Populacja z chorobą o małej objętości (ang. low volume)

- enzalutamid (ENZ) vs radioterapia (RT)

W analizie przyjęto, że 100% chorych w czasie leczenia ENZ, DOC, RT kontynuowało będzie leczenie ADT jedną z następujących substancji czynnych: goserelina, leuprorelina, triptorelina lub degarelik.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,
- wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent).

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA) oraz dodatkowo analiza kosztów-efektywności (CEA).

Modelowanie

Wnioskodawca wykorzystał niejednorodny model Markowa, dostosowany do warunków polskich w celu porównania bezpośredniego dla ENZ względem ADT oraz w celu porównania pośredniego dla ENZ względem DOC a także RT w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej, w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn.

Założono, że prawdopodobieństwo progresji choroby oraz prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są stałe w czasie. W modelu niejednorodnym, macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

Konstrukcja modelu

W analizie uwzględniono trzy stany zdrowia:

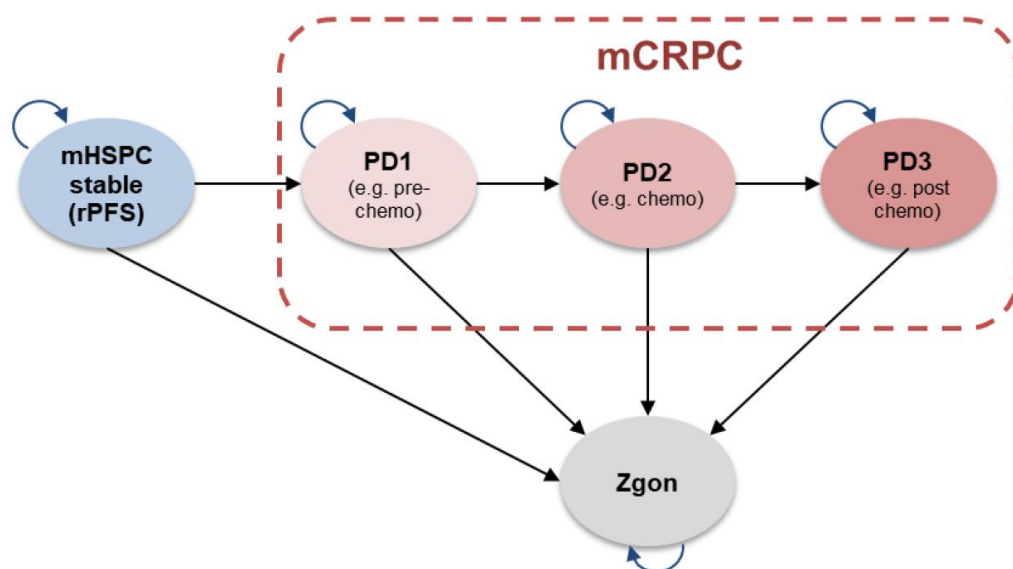
- przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS)
- progresja choroby, w ramach której rozważano 3 podstany:
 - ✓ PD1 - chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed zastosowaniem chemioterapii
 - ✓ PD2 - chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w trakcie chemioterapii
 - ✓ PD3 - chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po zastosowaniu chemioterapii

- zgon (ZGON)

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach miesięcznych (co odpowiada długości jednego cyklu podawania leków w analizowanych schematach leczenia) w horyzoncie dożywotnim. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu.

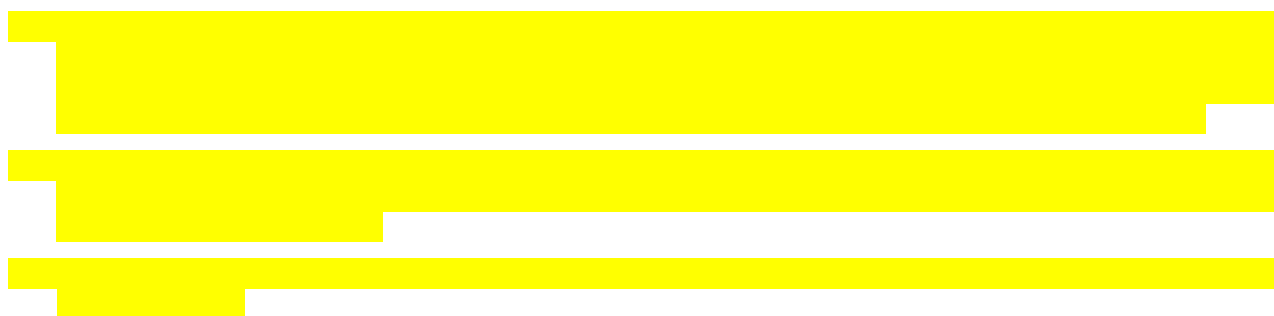
W modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia dla obliczonej średniej. Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami zaprezentowano poniżej.

Rysunek 8. Schemat modelu.

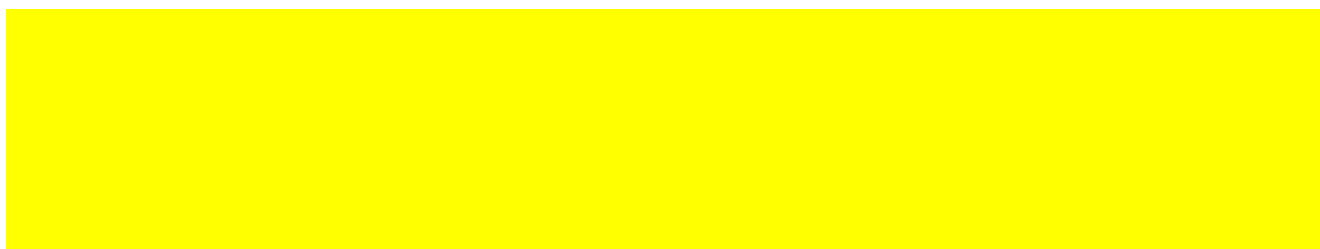


Stanem początkowym jest stan rPFS, w którym chory może pozostać do momentu wystąpienia progresji choroby (wówczas pacjent przechodzi do stanu PD) lub do śmierci (wówczas pacjent przechodzi do stanu ZGON). W stanie rPFS chorzy leczeni są za pomocą ENZ, ADT, DOC lub RT. Stan PD jest stanem przejściowy, do którego chory może trafić ze stanu rPFS, W ramach modelu założono, iż progresja choroby jest nieodwracalna, a chorzy po progresji choroby nie mogą powrócić do stanu rPFS. W stanie PD choroba może zostać spowolniona, jednak nie może cofnięta do poprzedniego stanu.

Stan PD podzielony jest na 3 dodatkowe stany.



Stan ZGON jest stanem końcowym w modelu, do którego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów (ze stanów rPFS oraz PD).



Horyzont czasowy analizy

W analizie podstawowej przyjęto 20-letni horyzont czasowy (dożywni).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Wyniki skuteczności dla porównania bezpośredniego ENZ+ADT vs ADT przedstawiono na podstawie metaanalizy wyników badań ARCHES, ENZAMET i Vaishampayan 2021. Wyniki skuteczności dla porównania pośredniego ENZ+ADT vs DOC+ADT w populacji ogólnej przedstawiono na podstawie metaanalizy wyników NMA. Wyniki skuteczności dla porównania pośredniego ENZ+ADT vs RT+ADT przeprowadzono jedynie w populacji z małą objętością choroby (LV) i przedstawiono na podstawie metaanalizy wyników NMA. Szczegółowe wyniki znajdują się w AE Wnioskodawcy w rozdz. 5. oraz w AKL w rozdz. 4.2.1.1 niniejszego opracowania.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie jakość życia chorych oceniono za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia EQ-5D. Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie badań: ARCHES oraz AFFIRM. Dane uwzględnione w analizie podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 66. Użyteczności w analizie podstawowej w populacji ogólnej.

| Stan w modelu | Analiza podstawowa | Źródło |
|-------------------------|--------------------|----------------------------|
| Populacja ogólna | | |
| mHSPC | | Publikacja ARCHES i AFFIRM |
| PD1 | | |
| PD2 | | |
| PD3 | | |
| End of life | | |

PD1 – stan przed zastosowaniem chemioterapii; PD2 – stan w trakcie chemioterapii; PD3 – stan po zastosowaniu chemioterapii

W analizie wrażliwości wykorzystano użyteczności przedstawione w publikacjach: Murasawa 2019, Lloyd 2015, Färkkilä 2013, Wolff 2012, i Sandblom 2004 oraz z badania ARCHES i PREVAIL. Utworzono 3 zestawy danych wejściowych odnośnie jakości życia na podstawie publikacji (zestaw 1 na podstawie badań Murasawa 2019 i Farkkila 2013, zestaw 2 na podstawie badań Wolff 2012, ARCHES i PREVAIL, oraz zestaw 3 na podstawie badań Lloyd 2015 i Sandblom 2004). W analizie wrażliwości dane odnośnie jakości życia dla populacji „high oraz low volume” przyjęto na podstawie badania ARCHES i AFFIRM. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant modelu bez uwzględniania obniżonej jakości życia w stanie „end of life” czyli schyłkowej fazy choroby. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych. Dane uwzględnione w analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 67. Użyteczności w analizie wrażliwości.

| Stan w modelu | Analiza wrażliwości | | | | |
|---------------|---|---|--|-------------------------|------------------------|
| | Populacja ogólna | | | Populacja „high volume” | Populacja „low volume” |
| | Zestaw 1: Murasawa 2019 i Farkkila 2013 | Zestaw 2: Wolff 2012, ARCHES i PREVAIL | Zestaw 3: Lloyd 2015 i Sandblom 2004 | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|

PD1 – stan przed zastosowaniem chemioterapii; PD2 – stan w trakcie chemioterapii; PD3 – stan po zastosowaniu chemioterapii

Dyskontowanie

W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych oraz stopy 5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych.

Uwzględnione koszty

W celu przedstawienia całkowitych kosztów leczenia pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków;
- koszty kolejnych linii leczenia;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty opieki paliatywnej i terminalnej;
- koszty zdarzeń związanych z układem kostnym;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Powyższe kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Koszty leków

Do obliczenia kosztu stosowania leków określono zużycie zasobów (dawkowanie) oraz ceny jednostkowe leków.

W analizie przyjęto, że 100% pacjentów w czasie stosowania ENZ, DOC, RT będzie kontynuowało leczenie jedną z następujących substancji czynnych: gosereлина, leuprorelina, triptorelina lub degareliks.

Tabela 68. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.

| Substancja | Średnia dzienna dawka leku (mg) | Źródło |
|------------------------|---------------------------------|--|
| enzalutamid | 160 | ChPL Xtandi |
| deprywacja androgenowa | gosereлина | ChPL Reseligo, ChPL Xanderla, ChPL Zoladex, ChPL Zoladex LA, |
| | leuprorelina | indywidualne dawkowanie |
| | triptorelina | ChPL Eligard, ChPL Leuprostin |
| | degareliks | ChPL Diphereline SR |
| docetaksel | 7,18 | WHO degarel ks |
| | | NICE 2006* |

Źródło: AE Wnioskodawcy rozdz. 8.1.1; * Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² we wlewie raz na 3 tygodnie (maksymalnie 10 cykli 21-dniowych).

Enzalutamid



Tabela 69. Cena Xtandi (enzalutamidum), zł

| Substancja czynna, nazwa postać i dawka leku, zawartość opakowania | | | |
|---|-----------|-----------|-----------|
| Xtandi (enzalutamidum), Kapsułki/tabletki, 40 mg 112 kapsułek/tabletek | 12 312,00 | 13 296,96 | 13 961,81 |

Źródło: AE Wnioskodawcy rozdz. 8.1.2

Deprywacja androgenowa

Gosereлина, leuprorelina, triptorelina lub degareliks są obecnie finansowane w aptece na receptę i wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową.

Tabela 70. Ceny leków - deprywacja androgenowa, zł.

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania |
|---|--|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|
| 129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę | | | | | |
| Goserelinum | Reseligo, implant w amp.-strz., 10.8 mg | 477,36 | 501,23 | 525,64 | 525,6 |
| Goserelinum | Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg | 151,2 | 158,76 | 175,2 | 175,2 |
| Goserelinum | Xanderla, implant w amp.-strz., 3.6 mg | 151,2 | 158,76 | 175,2 | 175,2 |
| Goserelinum | Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10.8 mg | 453,6 | 476,28 | 500,69 | 500,69 |
| Goserelinum | Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg | 232,2 | 243,81 | 260,25 | 175,2 |
| Goserelinum | Zoladex LA, implant podskórny, 10.8 mg | 773,63 | 812,31 | 836,72 | 525,6 |
| Leuprorelinum | Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22.5 mg | 598,18 | 628,09 | 653,34 | 563,14 |
| Leuprorelinum | Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg | 1128,73 | 1185,17 | 1223,19 | 1126,29 |
| Leuprorelinum | Eligard 7,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 7.5 mg | 255,73 | 268,52 | 285,27 | 187,71 |
| Leuprorelinum | Leuprostin, implant, 3.6 mg | 190,08 | 199,58 | 216,33 | 187,71 |
| Leuprorelinum | Leuprostin, implant, 5 mg | 517,21 | 543,07 | 568,33 | 563,14 |
| Triptorelinum | Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11.25 mg | 559,44 | 587,41 | 612,67 | 563,14 |
| Triptorelinum | Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3.75 mg | 270,00 | 283,50 | 299,94 | 175,20 |
| 237.0, Leki przeciwnowotworowe - antagoniści hormonów i leki zbliżone - degareliks | | | | | |
| Degareliks | Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 120 mg | 1496,29 | 1571,1 | 1619,24 | 1619,24 |
| Degareliks | Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 80 mg | 498,71 | 523,65 | 549,24 | 549,24 |

Źródło: AE Wnioskodawcy rozdz. 8.1.2.; *na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 20.08.2021 r.

Docetaksel

W analizie uwzględniono koszty hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych (zakwaterowanie), której wysokość oszacowano na 557 zł zgodnie z Zarządzeniem chemioterapia.

Tabela 71. Koszt docetakselu, zł.

| Substancja czynna | Koszt 1 mg | Koszt dzienny | Źródło |
|-------------------|------------|---------------|----------------|
| Docetaksel | 0,78 | 5,59 | komun kat DGL* |

Źródło: AE Wnioskodawcy rozdz. 8.1.2.; Komunikat DGL <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8062.html> (dostęp 05.05.2022 r.)

Radioterapia

Koszt radioterapii oszacowano na podstawie wycen kosztowych z Zarządzenia leczenie szpitalne. Założono, że średni koszt stosowania radioterapii będzie średnią kosztu ze świadczeń teleradioterapii i brachyterapii. Szczegółowe zestawienie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 72. Koszt radioterapii, zł.

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Wartość punktowa | Średni koszt teleradioterapii | Koszt teleradioterapii / brachyterapii | Koszt radioterapii | Źródło |
|-----------------|---|------------------|-------------------------------|--|--------------------|--------------------------------|
| 5.07.01.0000011 | Teleradioterapia | 17 468,00 | 16 252,00 | 16 252,00 | 15 784,00 | Zarządzenia leczenie szpitalne |
| 5.07.01.0000012 | Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki | 16 389,00 | | | | |
| 5.07.01.0000013 | Teleradioterapia 3D – niekoplanarna z monitoringiem tomograficznym (3D-CRT) | 14 899,00 | | | | |
| 5.07.01.0000061 | Brachyterapia 3D "real time" | 15 316,00 | n/d | 15 316,00 | | |

Źródło: AE Wnioskodawcy rozdz. 8.1.2.

| Rodzaj terapii | Odsetki chorych w ramach leczenia wspomagającego | | | | | | | Koszt | |
|---|--|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------|----------|
| | 0% | 0% | 25% | 25% | 0% | 25% | 0% | | |
| G-CSF(filgrastim) | 0% | 0% | 25% | 25% | 0% | 25% | 0% | 39,27 | 1 195,17 |
| Bifosfoniary (kwas zoledronowy) | 4% | 4% | 47% | 47% | 4% | 47% | 0% | 4,48 | 136,47 |
| Koszt miesięczny w zależności od etapu terapii, zł | 12,50 | 203,39 | 618,17 | 618,17 | 220,74 | 618,17 | 194,64 | - | - |

Źródło: AE Wnioskodawcy rozdz. 8.3.; * NICE 2021a; skróty: G-CSF - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor);

Koszt monitorowania związanego ze stanem choroby

W ramach każdego ze stanów takich jak: leczenie ENZ; leczenie ADT (w stanie mHSPC i po progresji); leczenie ABI; leczenie DOC; leczenie RT; leczenie Rad-223, możliwe było stosowanie poniższych świadczeń: diagnostyka w programie lekowym/ocena skuteczności chemioterapii; wizyta ambulatoryjna; wizyta pielęgniarki; tomografia komputerowa; rezonans magnetyczny; elektrokardiogram; ultradźwięki; scyntygrafia całego ciała (układ kostny); morfologia krwi; próby wątrobowe; badania funkcjonowania nerek; badanie poziomu PSA. Częstość i odsetek chorych stosujących powyższe świadczenia w poszczególnych stanach choroby pochodzą z raportu NICE 2021a. Wycenę poszczególnych świadczeń przedstawiono w AE Wnioskodawcy w rozdz. 8.4.

Tabela 76. Koszty monitorowania, zł

| Świadczenie | | Koszt | Świadczenie | Zarządzenie |
|--|-----------------------|--------------------|---|---|
| Diagnostyka w programie lekowym/ocena skuteczności chemioterapii | ENZ, ABI oraz Rad-223 | 2 758,08 (roczny) | Diagnostyka w Programie lekowym leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego | Zarządzenie programu lekowe |
| | DOC | 1 622,40* (roczny) | | Zarządzenie chemioterapia |
| Wizyta ambulatoryjna | | 108,16 | Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu | Zarządzenie programu lekowe |
| Wizyta ambulatoryjna | Rad-223 | 600,00 | Przyjęcie pacjenta połączone z podaniem dichlorku radu Ra-223 | - |
| Wizyta pielęgniarki | | 0,00 | Koszt wizyty pokryty jest przez ośrodek wysyłający | - |
| Tomografia komputerowa | | 415,00 | TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym | Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna |
| Rezonans magnetyczny | | 746,00 | MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym | Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna |
| Elektrokardiogram | | 80,00 | W44 Świadczenie pierwszorazowe 5-go typu (procedura 89.522 Elektrokardiogram z 12 lub więcej odprowadzeniami (z opisem) | Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna |
| Ultradźwięki | | 3,93 | Ultradźwięki miejscowe | Zarządzenie rehabilitacja oraz Informator o umowach NFZ |
| Scyntygrafia całego ciała (układ kostny) | | 388,00 | Ambulatoryjna opieka specjalistyczna | Zarządzenie Prezesa NFZ |
| Morfologia krwi | | 44,00 | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna |
| Próby wątrobowe | | 75,00 | W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu | Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna |
| Badania funkcjonowania nerek | | | | |
| Badanie poziomu PSA | | 44,00 | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna |

Źródło: AE Wnioskodawcy rozdz. 8.4; * ocena skuteczności chemioterapii będzie wykonywana średnio raz na dwa miesiące.

W analizie podstawowej przyjęto założenie, że wszystkie niezbędne świadczenia w przypadku ENZ, ABI, Rad-223 oraz DOC będą rozliczane w ramach ryczałtu diagnostyki programu lekowego oraz ryczałtu oceny skuteczności chemioterapii, natomiast w przypadku ADT oraz radioterapii będą rozliczane w oparciu o dane dotyczące monitorowania z badań.

Tabela 77. Miesięczne koszty monitorowania chorych związane ze stanem choroby, zł

| Stany | Koszt monitorowania w cyklu (miesięcznym) |
|-----------------------------|---|
| Leczenie ADT w stanie mHSPC | 234,88 |
| Leczenie ADT po progresji | 252,79 |
| Leczenie BSC | 252,79 |

| | |
|-----------------------------|--------|
| Leczenie ENZ w stanie mHSPC | 229,84 |
| Leczenie ENZ po progresji | 229,84 |
| Leczenie ABI | 229,84 |
| Leczenie DOC | 942,52 |
| Leczenie RT | 512,83 |
| Leczenie Rad-223 | 229,84 |

Źródło: AE Wnioskodawcy rozdz. 8.4.

Koszty opieki paliatywnej i terminalnej

W analizie dzienny koszt opieki paliatywnej oszacowano na 443,08 zł. W analizie przyjęto, że chorzy przez ostatnie 3 miesiące życia będą otrzymywać opiekę terminalną związaną z zaawansowanym stanem ich choroby. Świadczenia z zakresu opieki terminalnej i hospicyjnej wyceniono zgodnie z Zarządzeniem opieka paliatywna i hospicyjna. Koszt opieki terminalnej przedstawiono w AE Wnioskodawcy w rozdz. 8.5.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie badania ARCHES oraz badań uwzględnianych w kolejnych liniach leczenia. W analizie koszt związany z działaniem niepożądanym rozliczono w ramach świadczenia: W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu. Natomiast niezależnie wyceniono działania niepożądane związane z powikłaniami kostnymi - SRE (ang. skeletal-related events).

W analizie uwzględniono spadek jakości życia towarzyszący wystąpieniu konkretnych zdarzeń niepożądanych, a wartości wraz z założeniami przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym (AE Wnioskodawcy rozdz. 8.6.5)

Tabela 78. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych z perspektywy NFZ, zł

| Świadczenie | Średni koszt | Źródło |
|---------------------------------|--------------|---|
| Radioterapia kości | 8 549,08 | Zarządzenie leczenie szpitalne; założenie, że 50% pacjentów przyjmie teleradioterapię, natomiast pozostałe 50% otrzyma terapię radioizotopową |
| Operacja kości | 7 341,83 | Zarządzenia leczenie szpitalne |
| Zespół ucisku rdzenia kręgowego | 8 497,25 | Publikacja Gajewski 2018, Milecki 2011 |
| Patologiczne złamania kości | 7 341,83 | - |

Źródło: AE Wnioskodawcy rozdz. 8.6; * ocena skuteczności chemioterapii będzie wykonywana średnio raz na dwa miesiące

Tabela 79. Średnie koszty działań niepożądanych i SRE uwzględnione w poszczególnych stanach z perspektywy NFZ, zł

| Stany | Koszt monitorowania w cyklu (miesięcznym) |
|---|---|
| mHSPC | 75,00 |
| Po progresji | 75,00 |
| SRE mHSPC-PD1 (ENZ, DOC, RT, ABI, Rad-223) | 8 238,48 |
| SRE mHSPC-PD1 (ADT) | 8 314,22 |
| SRE PD2-PD3 | 8 352,71 |

Źródło: AE Wnioskodawcy rozdz. 8.6.; SRE - działania niepożądane związane z powikłaniami kostnymi (ang. skeletal-related events).

Podsumowanie

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej przedstawiono w AE Wnioskodawcy w rozdz. 8.7.

Tabela 80. Koszty stosowania porównywanych technologii z perspektywy NFZ, zł

Tabela 83. Progowa cena zbytu netto leku Xtandi z perspektywy NFZ, zł

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |
| | | |

Źródło: AE Wnioskodawcy rozdz. 10.1

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości oraz wielokierunkową analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz szczegóły analizy wrażliwości zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 84. Szczegóły analizy wrażliwości i dane wejściowe do modelu

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna) | | źródło | |
|--|--|--|--|---|--|
| | | min | max | | |
| Stopa dyskonta | 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych | min | 0% dla kosztów i wyn ków zdrowotnych | Założenie na podstawie wytycznych AOTMiT | |
| | | max | 5% dla kosztów i wyn ków zdrowotnych | | |
| Horyzont czasowy AE (w latach) | 20,00 | min | 5,00 | Założenie | |
| | | max | 30,00 | | |
| Wariant wyników NMA | Wariant uwzględniający badanie GETUG-AFU 15, punktem końcowym definiującym progresję jest rPFS | alter | Wariant bez badania GETUG-AFU 15, punkt końcowy definiujący progresję - rPFS | Założenie | |
| | | alter | Wariant z badaniem GETUG-AFU 15, punkt końcowy definiujący progresję - MPFS | | |
| | | alter | Wariant bez badania GETUG-AFU 15, punkt końcowy definiujący progresję - MPFS | | |
| Miesięczne koszty monitorowania chorych związane ze stanem choroby, zł | Stany | Koszt monitorowania w cyklu (miesięcznym) | Stany | Koszt monitorowania w cyklu (miesięcznym) | Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie chemioterapii, NICE 2021a |
| | Leczenie ADT w stanie mHSPC | 234,88 | Leczenie ADT w stanie mHSPC | 234,88 | |
| | Leczenie ADT po progresji | 252,79 | Leczenie ADT po progresji | 252,79 | |
| | Leczenie BSC | 252,79 | Leczenie BSC | 252,79 | |
| | Leczenie ENZ w stanie mHSPC | 229,84 | Leczenie ENZ w stanie mHSPC | 243,89 | |
| | Leczenie ENZ po progresji | 229,84 | Leczenie ENZ po progresji | 261,80 | |
| | Leczenie ABI | 229,84 | Leczenie ABI | 386,02 | |
| | Leczenie DOC | 942,52 | Leczenie DOC | 1 535,54 | |
| | Leczenie RT | 512,83 | Leczenie RT | 512,83 | |
| | Leczenie Rad-223 | 229,84 | Leczenie Rad-223 | 1 273,77 | |
| | Ryczałty kosztów monitorowania dla substancji stosowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii na podstawie Zarządzenia programy lekowe oraz Zarządzenia chemioterapii. U uwzględniono wycenę monitorowania na podstawie świadczeń wycenionych z Zarządzeń Prezesa NFZ w celu odzwierciedlenia warunków polskiej praktyki klinicznej. | | W wariantcie alternatywnym przyjęto monitorowanie na podstawie danych z badania NICE 2021a (w sytuacji braku możliwości rozliczenia świadczeń na podstawie ryczałtu kosztów monitorowania dla substancji stosowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii). | | |
| Wycena ABI i Rad-223 za 1 mg/kBq, zł | Na podstawie wykazu leków refundowanych: ABI – 0,47 Rad-223 – 3,24 | alter | Na podstawie danych refundacyjnych NFZ i Sprawozdania NFZ: ABI – 0,22 Rad-223 – 1,19 | Wykaz leków refundowanych, Dane refundacyjne NFZ, | |

| | | | | Sprawozdanie NFZ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---------------|---|---|--|-----|--|-----|--|-----|--|-------------|--|--|--|---------------|---|-------|--|-----|--|-----|--|-----|--|-------------|--|---|
| Wariant jakości życia chorych | <table border="1"> <thead> <tr> <th>stan w modelu</th> <th>analiza podstawowa (ARCHES i AFFIRM)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mHSPC</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PD1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PD2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PD3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>End of life</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | stan w modelu | analiza podstawowa (ARCHES i AFFIRM) | mHSPC | | PD1 | | PD2 | | PD3 | | End of life | | alter | <table border="1"> <thead> <tr> <th>stan w modelu</th> <th>Zestaw 1: Murasawa 2019 i Farkkila 2013</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mHSPC</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PD1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PD2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PD3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>End of life</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | stan w modelu | Zestaw 1: Murasawa 2019 i Farkkila 2013 | mHSPC | | PD1 | | PD2 | | PD3 | | End of life | | ARCHES, AFFIRM, Murasawa 2019 i Farkkila 2013 |
| | | stan w modelu | analiza podstawowa (ARCHES i AFFIRM) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | mHSPC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PD1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PD2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PD3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| End of life | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| stan w modelu | Zestaw 1: Murasawa 2019 i Farkkila 2013 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| mHSPC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PD1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PD2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PD3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| End of life | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| alter | <table border="1"> <thead> <tr> <th>stan w modelu</th> <th>Zestaw 2: Wolff 2012, ARCHES i PREVAIL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mHSPC</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PD1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PD2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PD3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>End of life</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | stan w modelu | Zestaw 2: Wolff 2012, ARCHES i PREVAIL | mHSPC | | PD1 | | PD2 | | PD3 | | End of life | | ARCHES, AFFIRM, Wolff 2012, ARCHES i PREVAIL | | | | | | | | | | | | | | |
| stan w modelu | Zestaw 2: Wolff 2012, ARCHES i PREVAIL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| mHSPC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PD1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PD2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PD3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| End of life | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| alter | <table border="1"> <thead> <tr> <th>stan w modelu</th> <th>Zestaw 3: Lloyd 2015 i Sandblom 2004</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mHSPC</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PD1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PD2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PD3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>End of life</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | stan w modelu | Zestaw 3: Lloyd 2015 i Sandblom 2004 | mHSPC | | PD1 | | PD2 | | PD3 | | End of life | | ARCHES, AFFIRM, Lloyd 2015 i Sandblom 2004 | | | | | | | | | | | | | | |
| stan w modelu | Zestaw 3: Lloyd 2015 i Sandblom 2004 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| mHSPC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PD1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PD2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PD3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| End of life | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Uwzględnienie jakości życia w stanie „end of life” (schyłkowa faza choroby) | TAK | alter | NIE | Badanie ARCHES | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zastosowana technika modelarska | model Markowa | alter | model podzielonego przeżycia | Założenie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rozważana subpopulacja chorych | populacja ogólna | alter | populacja chorych z małą objętością choroby | Założenie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | alter | populacja chorych z dużą objętością choroby | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Źródło danych dla przeżycia całkowitego | łączne dane KM z badania ARCHES i ENZAMET oraz publikacji Vaishampayan 2021 | alter | dane KM z badania ARCHES | Badanie ARCHES i ENZAMET, publikacja Vaishampayan 2021 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | alter | dane KM z badania ENZAMET | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Źródło danych dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby | dane KM z badania ARCHES | alter | dane KM z badania ENZAMET | Badanie ARCHES i ENZAMET | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | alter | łączne dane KM z badania ARCHES i ENZAMET | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Modelowanie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Modelowanie przeżycia całkowitego OS – ramię ADT | Rozkład Weibulla | alter | Rozkład wykładniczy | Łączne dane KM z badania ARCHES i ENZAMET oraz publikacji Vaishampayan 2021 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | alter | Rozkład log-normalny | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | alter | Rozkład log-logistyczny | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | alter | Rozkład Gamma | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | alter | Rozkład Gompertza | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Modelowanie | Rozkład Weibulla | alter | Rozkład wykładniczy | Łączne dane KM | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Nazwa leku | | Wzrost | Waga | CIężar ciała | CIężar ciała | CIężar ciała | CIężar ciała |
|------------|------------|------------|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

Źródło: Model wnioskodawcy; ^wartość na podstawie modelu wnioskodawcy, które różniły się od wartości przedstawionych w analizach; skróty: ABI - octan abirateronu; ADT - terapia deprywacji androgenów; DOC - docetaksel; ENZ – enzalutamid; NMA - metaanaliza sieciowa; OS - przeżycie całkowite; rPFS - przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ i wspólnej dla porównania ENZ+ADT vs ADT przedstawiono w AE Wnioskodawcy w rozdz. 11.1.

Porównanie ENZ+ADT vs DOC+ADT

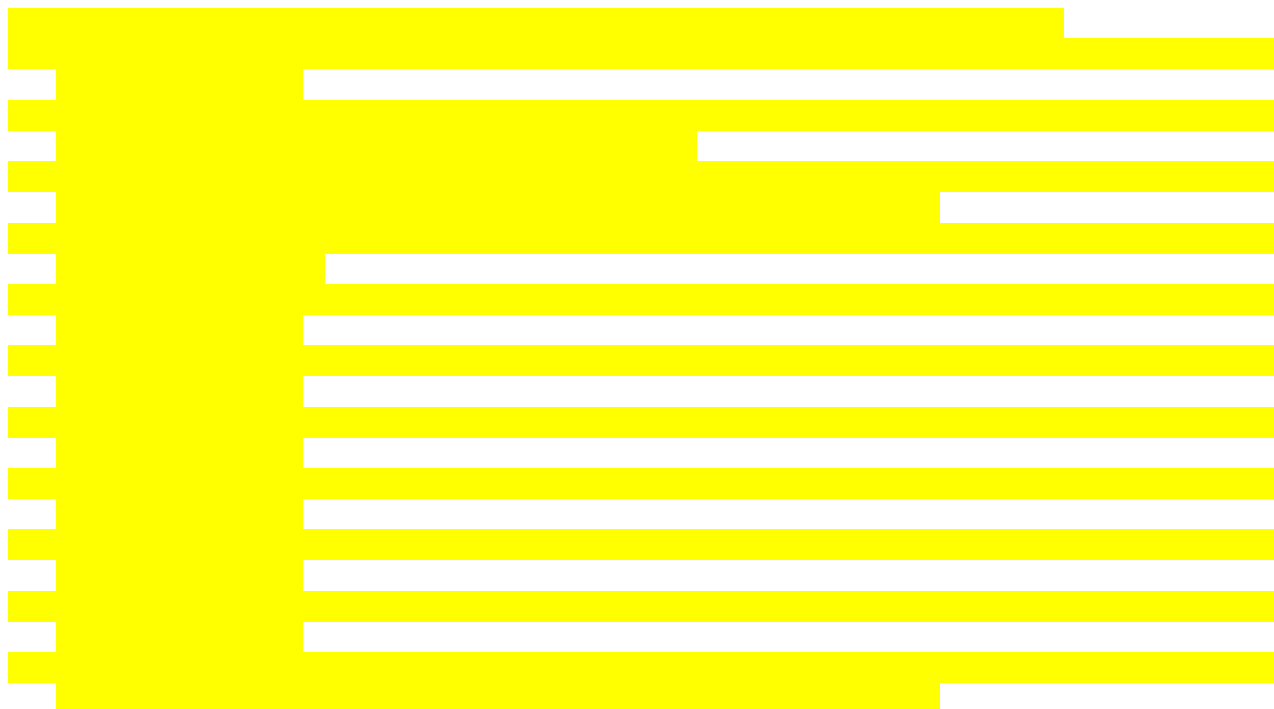
Tabela 86. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy, w perspektywie płatnika publicznego, dla porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT

| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| | | ABI | ADT | DOC | ENZ | NMA | OS |
|--|--|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Źródło: Model wnioskodawcy; ^wartość na podstawie modelu wnioskodawcy, które różniły się od wartości przedstawionych w analizach; skróty: ABI - octan abirateronu; ADT - terapia deprywacji androgenów; DOC - docetaksel; ENZ – enzalutamid; NMA - metaanaliza sieciowa; OS - przeżycie całkowite; rPFS - przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby

[Redacted content]



Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ i wspólnej dla porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT przedstawiono w AE Wnioskodawcy w rozdz. 11.1.

Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Wielokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy.

Przeprowadzono po 1000 symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel) dla porównania ENZ+ADT vs ADT oraz ENZ+ADT vs DOC+ADT. Wartości dla parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładów: log-normalnego, beta, normalnego, wielowymiarowo-normalnego, a o wyborze rozkładu decydowała charakterystyka testowanych zmiennych. Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności przedstawiono w AE Wnioskodawcy w rozdz. 12.



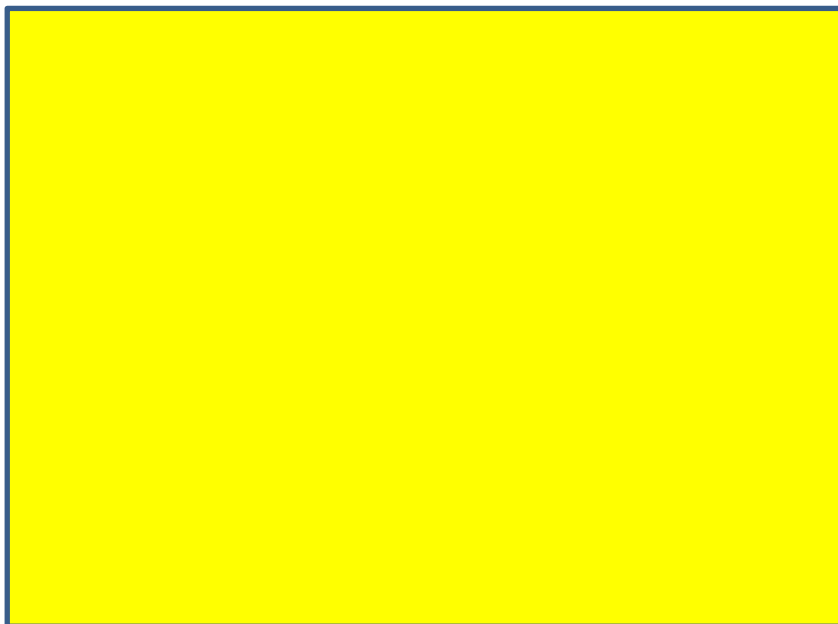
Rysunek 9.



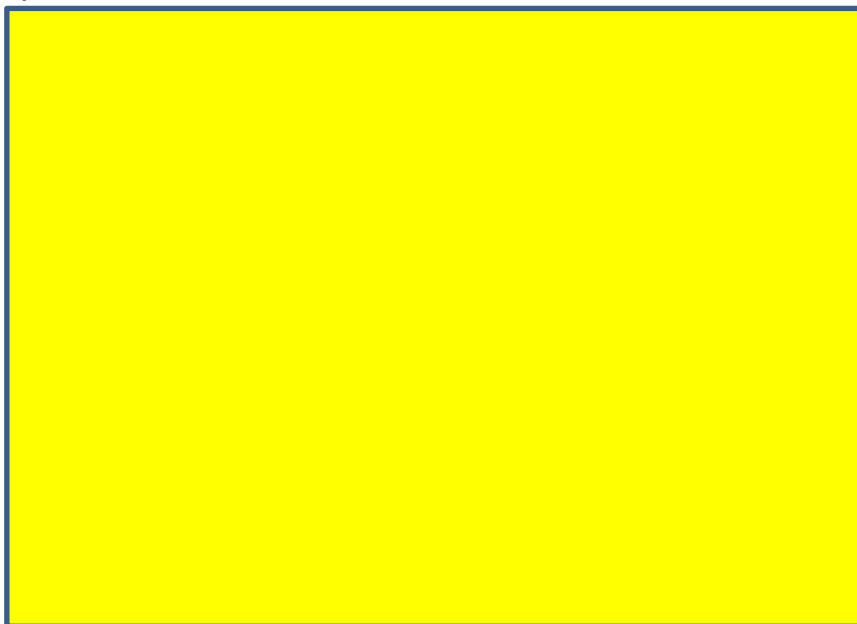
Rysunek 10.



Rysunek 11.



Rysunek 12.



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 87. 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 | - |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | Jako komparatory wnioskodawca wskazał terapię deprivacją androgenów (ADT), docetaksel (DOC), radioterapię (RT). Zasadność wyboru komparatorów oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”. |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | TAK | - |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK | - |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK | Horyzont dożywności (20-letni). „W związku z tym, że w analizie uwzględniono punkt końcowy w postaci czasu przeżycia całkowitego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywności horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 20-letni horyzont czasowy odpowiada dożywności horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej.” Dane dotyczące przeżycia przedstawiono na podstawie badania ARCHES i ENZAMET oraz publikacji Vaishampayan 2021. W badaniu ARCHES okres obserwacji w zakresie analizy śródkresowej wynosił 14,4 mies., a w zakresie analizy finalnej 44,6 mies. W badaniu ENZAMET mediana okresu obserwacji wynosiła 34 mies. W badaniu Vaishampayan 2021 okres obserwacji w zakresie analizy OS wynosił 39,0 (0,4; 60,7) mies. |
| 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 | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | TAK | - |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | TAK | Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie badań: ARCHES oraz AFFIRM. W analizie wrażliwości wykorzystano użyteczności przedstawione w publikacjach: Murasawa 2019, Lloyd 2015, Färkkilä 2013, Wolff 2012, i Sandblom 2004 oraz z badania ARCHES i PREVAIL oraz utworzono 3 zestawy danych. |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK | Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości oraz wielokierunkową analizę wrażliwości. |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Decyzje wnioskodawcy co do wyboru techniki analitycznej, długości horyzontu czasowego, typu i struktury modelu, rodzaju oraz zakresu uwzględnionych w modelu danych można uznać za właściwe. Konstrukcję modelu uznano za prawidłową. Wnioskodawca wykorzystał dostosowany do warunków polskich niejednorodny model Markowa. W analizie ekonomicznej wybraną techniką analityczną jest analiza użyteczności kosztów.

W analizie podstawowej wnioskodawca przedstawił wyniki dla populacji ogólnej dla porównania enzalutamidu z docetaksel i terapią deprivacji androgenowej. Ponadto w analizie uwzględniono dodatkowy komparator w postaci radioterapii u chorych z małą objętością choroby (ang. low volume). Należy podkreślić, że radioterapia [redacted]. Wnioskodawca przedstawił wyniki dla porównania enzalutamidu z radioterapią jedynie w ramach dyskusji. [redacted]

(AE Wnioskodawcy Dyskusja rozdz. 16).

Jako komparatory uznano terapię deprivacją androgenów (ADT), docetaksel (DOC), radioterapię (RT). Wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości przedstawiono tylko dla porównania bezpośredniego ENZ+ADT vs ADT, oraz pośredniego ENZ+ADT vs DOC+ADT, natomiast wyniki dla porównania pośredniego ENZ+ADT vs

RT+ADT zaprezentowano w formie dyskusji. Należy podkreślić, że wnioskowanie na podstawie porównania pośredniego wiąże się z ograniczeniami. Uwzględnione technologie alternatywne stanowią terapie obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce i są rekomendowane w polskich i zagranicznych wytycznych. Dodatkowe uwagi do wyboru komparatora zostało przedstawione w rozdziale „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.

Zastosowany w analizie ekonomicznej wnioskodawcy dożywni (20-letni) horyzont czasowy pozwala na uwzględnienie różnic w generowanych efektach i kosztach między porównywanymi technologiami.

Wnioskodawca odnalazł analizy ekonomiczne Sung 2021, Zhang 2021 oraz NICE 2021a, które opisano w rozdz. 5.3.3. niniejszego opracowania.

W toku wyszukiwania zidentyfikowano także 4 analizy ekonomiczne złożone w ramach wniosków refundacyjnych w agencjach: CADTH, HAS, NICE oraz SMC. Najważniejsze uwagi i ograniczenia tych analiz podsumowano poniżej.

SMC 2022

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że ocena ekonomiczna jest szczególnie wrażliwa na alternatywne założenia dotyczące poprawy przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego związanego ze stosowaniem enzalutamidu. Zastosowany typ modelu Markowa zakłada pośrednio, że prawdopodobieństwo zgonu jest niezależne od stanu choroby pacjenta (stabilnej lub postępującej) i jego aktualnej linii leczenia, jest to jednak stosunkowo częste powikłanie modelowania w chorobach onkologicznych. Wpływ na wyniki stosowania oddzielnych danych dotyczących śmiertelności według stanu choroby i linii leczenia nie jest jasny. SMC może zaakceptować większą niepewność w ocenie ekonomicznej w związku z tym, że enzalutamid jest lekiem sierocym równoważnym (ang. orphan equivalent medicine).

NICE 2021c

W dokumencie NICE 2021c uznało, że terapia enzalutamidem plus ADT jest kosztowo-efektywna (ang. cost-effective) u pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami. Komisja stwierdziła, że w preferowanym podejściu do modelowania przeżycie bez progresji dla samego ADT należy ekstrapolować na podstawie badania ARCHES przy użyciu rozkładu wykładniczego, natomiast całkowite przeżycie całkowite dla samego ADT należy ekstrapolować na podstawie danych zbiorczych przy użyciu rozkładu Weibulla.

W dokumencie NICE 2021c wskazano zastrzeżenia odnośnie oszacowanego przez wnioskodawcę przeżycia bez progresji choroby. Aby ekstrapolować przeżycie bez progresji choroby poza czas trwania badania i w horyzoncie zdefiniowanym w modelu, wnioskodawca wykorzystał dane wyłącznie z badania ARCHES. Komitet zauważył, że mediana czasu obserwacji w badaniu ARCHES wyniosła tylko 14,4 miesiąca. Istnieje zatem niepewność związaną z szacowaniem średniego czasu przeżycia bez progresji choroby. Niedojrzałość danych oznaczała również, że większość rozkładów dobrze pasowała do obserwowanych danych z próby. Eksperti kliniczni uznali, że około 20% osób przyjmujących enzalutamid + ADT pozostaje bez progresji przez 5 lat, a po 10 latach około 10% osób.

W dokumencie NICE 2021c wskazano zastrzeżenia odnośnie do oszacowanego przez wnioskodawcę przeżycia osób przyjmujących enzalutamid + ADT. Dane 10- i 20-letnie odzwierciedlające odsetek osób nadal żyjących stosujących enzalutamid z ADT były niewiarygodnie wysokie przy zastosowaniu rozkładu Weibulla. Eksperti kliniczni oszacowali, że całkowite przeżycie w grupie enzalutamidu i ADT wyniesie około 10% - 20% po 10 latach i 0% - 5% po 20 latach. Model opracowany przez firmę sugerował, że większy odsetek ludzi będzie żył po 20 lat w porównaniu z oszacowaniami ekspertów klinicznych. Komitet zauważył, że z powodu niedojrzałości danych większość rozkładów zawiera podobne przewidywania.

W badaniu ARCHES około 12% osób przerwało leczenie przed progresją choroby. Według firmy tylko około połowa z tych pacjentów przerwała z powodu zdarzeń niepożądanych, a pozostali wycofali zgodę. Eksperti kliniczni wyjaśnili, że w praktyce klinicznej niewiele osób przestanie przyjmować enzalutamid i ADT przed progresją choroby, ponieważ jest on dobrze tolerowany. Komitet stwierdził, że czas do przerwania leczenia powinien przypominać czas przeżycia bez progresji choroby. Stwierdzono, że przeżycie bez progresji choroby powinno być wykorzystywane do modelowania przerwania leczenia.

HAS 2021

Xtandi (enzalutamid) w połączeniu z ADT zapewnia poprawę terapeutyczną w porównaniu z samym ADT, w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormony (mHSPC).

CADTH 2020

W związku z ograniczonym czasem trwania badań klinicznych i niedojrzałością danych dotyczących przeżycia całkowitego, istnieje znaczna niepewność co do czasu trwania efektu leczenia i długoterminowej ekstrapolacji OS dla ENZ+ADT. W związku z ograniczeniami CADTH wykonał powtórne analizy, które obejmowały skorygowaną intensywność dawki, wydłużenie horyzontu czasowego, wykorzystanie wyników NMA dla ENZ+ADT w tym śmiertelność, modyfikację ekstrapolacji rPFS i zastosowanie zaniku efektu terapii (ang. waning effect). Na podstawie powtórnych analiz CADTH stwierdził, że ENZ + ADT nie jest opłacalną opcją leczenia i wymagane są odpowiednie obniżki cen o co najmniej 60% i 75%.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność

Ze względu na brak długookresowych danych, rzeczywisty przebieg krzywych PFS i OS jest nieznan, przez co konieczna była ekstrapolacja danych klinicznych ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji na 20-letni horyzont czasowy. Wyniki analizy wnioskodawcy należy zatem interpretować z ostrożnością.

Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego oraz krzywe dopasowane do danych Kaplana-Meiera przedstawiono w AE Wnioskodawcy w rozdz. 7.4. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego oraz krzywe dopasowane do danych KM przedstawiono w AE Wnioskodawcy w rozdz. 7.5.

Przeżycie całkowite

Na podstawie metaanalizy wyników badań ARCHES, ENZAMET i Vaishampayan 2021 odnotowano istotnie statystycznie wydłużenie czasu przeżycia chorych w grupie ENZ+ADT w porównaniu bezpośrednim z ADT. Wyniki metaanalizy NMA dla OS wskazują na istotną statystycznie przewagę w grupie ENZ+ADT w porównaniu pośrednim z DOC+ADT. Wyniki metaanalizy NMA wskazują, że w odniesieniu do OS nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą ENZ+ADT i RT+ADT.

Źródłem danych do modelowania parametrów przeżycia całkowitego OS u pacjentów stosujących ENZ oraz ADT stanowiły dane na podstawie krzywych Kaplana-Meiera z badania ARCHES i ENZAMET oraz publikacji Vaishampayan 2021, natomiast w populacji chorych z dużą oraz małą objętością choroby, źródłem danych na podstawie krzywych są łączne wyniki z badań ARCHES i ENZAMET. Krzywe OS dla pozostałych komparatorów DOC oraz RT zostały odtworzone z krzywych KM z ramienia ADT z uwzględnieniem wartości HR uzyskanych na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej (ADT stanowiło referencję dla wyników HR).

W modelu do ekstrapolacji danych przeżycia całkowitego użyto rozkładu Weibulla. W analizie wrażliwości wybór modelowania krzywej OS był testowany za pomocą innych rozkładów.

W dokumencie NICE 2021c eksperci kliniczni oszacowali, że całkowite przeżycie w grupie enzalutamidu i ADT wyniesie około 10% - 20% po 10 latach i 0% - 5% po 20 latach. Na podstawie modelu wnioskodawcy przeżywa

Przeżycie wolne od progresji choroby

Wyniki badania ARCHES wskazują, że schemat ENZ+ADT w porównaniu do ADT istotnie statystycznie wydłuża medianę czasu przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby lub zgonu. Wyniki metaanalizy NMA dla rPFS wskazują na istotną statystycznie przewagę w grupie ENZ+ADT w porównaniu pośrednim z DOC+ADT. Wyniki metaanalizy NMA dla rPFS wskazują na istotną statystycznie przewagę w grupie ENZ+ADT w porównaniu pośrednim z RT+ADT.

Do modelowania parametrycznej krzywej czasu przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby rPFS wykorzystano dane Kaplana-Meiera z badania ARCHES. W modelu rPFS został wykorzystany do określenia czasu przejścia między stanem rPFS a stanem PD1. Źródłem danych dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby rPFS stanowiły dane KM z badania ARCHES. Krzywe rPFS dla pozostałych komparatorów: DOC, RT zostały odtworzone z krzywych z ramienia ADT z uwzględnieniem wartości HR uzyskanych na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej (ADT stanowiło referencję dla wyników HR).

W modelu do ekstrapolacji danych przeżycia wolnego od progresji użyto rozkładu log-normalnego. W analizie wrażliwości wybór modelowania krzywej rPFS był testowany za pomocą innych rozkładów.

W dokumencie NICE 2021c eksperci kliniczni uznali, że około 20% osób przyjmujących enzalutamid + ADT pozostaje bez progresji po 5 latach, a po 10 latach około 10% osób. W dokumencie NICE 2021c Komitet

zauważył, że mediana czasu obserwacji w badaniu ARCHES wyniosła tylko 14,4 miesiąca. Istnieje zatem niepewność związaną z szacowaniem średniego czasu przeżycia bez progresji choroby.

Komparator

Oceny wnioskowanej interwencji dokonano w porównaniu do deprywacji androgenowej ADT [agonistów LHRH (gosereliny, leuproreliny, tryptoreliny) oraz antagonistów LHRH (degareliksu)], docetakselu i radioterapii. Komparatory są obecnie refundowane we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo patrz komentarz w rozdziale 3.6 „Technologie medyczne wskazane przez wnioskodawcę”.

Wnioskodawca wskazał: „

19.04.2022 r.)

(odpowiedź Wnioskodawcy z dnia

Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy „w analizie uwzględniono dodatkowy komparator w postaci radioterapii, jednakże dotyczy on tylko subpopulacji chorych z małą objętością choroby (ang. low volume).

(odpowiedź Wnioskodawcy z dnia 19.04.2022 r.)

Ocena wyboru techniki analitycznej

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

Koszty

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

Oprócz kosztów wnioskowanego schematu terapeutycznego i kosztów podania oraz technologii stosowanych w kolejnych liniach leczenia, uwzględniono również koszty leczenia wspomagającego, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty opieki paliatywnej i terminalnej, a także koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Dane kosztowe zostały przedstawione na podstawie aktualnego na dzień złożenia wniosku Obwieszczenia MZ z dnia 20.08.2021 r.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia określono na podstawie badań: ARCHES oraz AFFIRM. W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie alternatywnych wartości użyteczności i wyróżniono 3 alternatywne wartości oszacowanie na podstawie 3 różnych zestawów danych w przypadku populacji ogólnej, a także przedstawiono alternatywne wartości w populacji „high volume” i „low volume.”

Analiza wrażliwości

W wyniku porównania ENZ+ADT vs ADT, największy wzrost współczynnika ICUR miał miejsce w scenariuszu analizy wrażliwości

W wyniku porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT, największy wzrost współczynnika ICUR miał miejsce w scenariuszu analizy wrażliwości

Podsumowanie

W opinii Agencji przyjęte przez wnioskodawcę wartości dla kluczowych założeń modelu (różnica efektu klinicznego, użyteczności stanów zdrowia czy najważniejsze koszty) można uznać za poprawne. Ograniczenia dotyczące danych klinicznych będą miały również wpływ na wyniki analizy ekonomicznej.

Agencja nie zidentyfikowała alternatywnych danych. Nie pominięto innych istotnych czynników mogących mieć wpływ na wyniki.

Agencja nie zidentyfikowała istotnych zmian w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które miały miejsce po złożeniu wniosku refundacyjnego. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy rozdz. 14)

- „W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.”
- „Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała) dla chorych na podstawie badania ARCHES związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.”
- „Dane KM dla przeżycia całkowitego chorych w przypadku populacji ogólnej stanowią łączne wyniki z badania ARCHES i ENZAMET oraz publikacji Vaishampayan 2021. Z kolei dla populacji chorych z dużą oraz małą objętością choroby źródłem danych KM są łączne wyniki z badań ARCHES i ENZAMET. W modelu dane KM stanowią podstawową informację wykorzystaną do modelowania parametrów OS chorych stosujących ENZ oraz ADT. Natomiast dane KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby w przypadku wszystkich subpopulacji pochodzą z badania ARCHES. W modelu dane KM stanowią podstawową informację wykorzystaną do modelowania parametrów rPFS chorych stosujących ENZ oraz ADT. Krzywe OS i rPFS dla pozostałych komparatorów: DOC, RT zostały odtworzone z odpowiadających poszczególnym subpopulacjom krzywych z ramienia ADT z uwzględnieniem wartości HR uzyskanych na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej (ADT stanowiło referencję dla wyników HR). (...)”

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

W celu walidacji wewnętrznej wnioskodawca testował wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu:

- sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY).
- sprawdzono, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu.
- oceniono dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych przeżycia do surowych danych KM.

Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł 3 analizy ekonomiczne Sung 2021, Zhang 2021 oraz NICE 2021a w analizowanym problemie zdrowotnym dla wnioskowanej interwencji (AE Wnioskodawcy rozdz. 13.2).

Sung 2021

„W zakresie przyjętej metodyki zaobserwowano liczne podobieństwa w stosunku do publikacji Sung 2021. Dotyczyły one uwzględnionych komparatorów, dawkowania enzalutamidu, docetakselu oraz octanu abirateronu, stanów uwzględnionych w modelu, modelowania w dożywotnim horyzoncie czasowym oraz długości cyklu w modelu. W obu przypadkach do wykonania analizy wykorzystano model Markowa, wyniki zdrowotne wyrażone zostały w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) a zastosowaną techniką analityczną była

analiza kosztów-użyteczności. W przypadku porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT uzyskano takie same wnioski w zakresie opłacalności jak w przypadku publikacji Sung 2021.

Rozbieżności w wynikach niniejszej analizy ekonomicznej oraz odnalezionej publikacji Sung 2021 obejmują: stopę dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych, która wyniosła 3,0%, a w przypadku niniejszego modelu odpowiednio 5% oraz 3,5%; koszty leków, wykonywanych procedur, monitorowania itp. dostosowane do warunków panujących w analizowanym kraju.

Zhang 2021

„W publikacji Zhang 2021 również odnaleziono liczne podobieństwa w zakresie przyjętej metodyki względem niniejszej analizy. Obejmowały one uwzględniony komparator, stany zdrowia przyjęte w modelu, modelowanie w dożywotnim horyzoncie czasowym (20-letni horyzont czasowy) oraz długość cyklu w modelu. W obu przypadkach do wykonania analizy wykorzystano model Markowa, wyniki zdrowotne wyrażone zostały w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) a zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-użyteczności. Rozbieżności w wynikach niniejszej analizy ekonomicznej względem odnalezionej publikacji Zhang 2021 obejmują: koszty leków, wykonywanych procedur, monitorowania itp. dostosowane do warunków panujących w analizowanym kraju, stopę dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych, która wyniosła 3,0% w przypadku perspektywy płatnika publicznego w Chinach a w perspektywie płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych 3,5%. Tym samym stopa dyskonta wyników zdrowotnych w perspektywie płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych jest taka sama jak zastosowana w ramach niniejszej analizy.

Odnalezione analizy ekonomiczne potwierdzają zasadność modelowania kosztów i wyników zdrowotnych w dożywotnim horyzoncie czasowym oraz przyjęcie cyklu w modelu równego długości jednego miesiąca. Ponadto walidują one konstrukcję modelu ekonomicznego w oparciu o zdefiniowane stany zdrowia.”

NICE 2021a

„W raporcie NICE 2021a znaleziono liczne podobieństwa względem niniejszego opracowania. Dotyczyły one przede wszystkim uwzględnionych komparatorów, źródeł danych wykorzystanych do modelowania skuteczności klinicznej, stanów zdrowia przyjętych w modelu, długości cyklu w modelu, wysokości stopy dyskonta dla wyników zdrowotnych, źródeł danych użytych do określenia jakości życia chorych, wnioskowania w zakresie opłacalności (w przypadku porównania ENZ+ADT vs ADT oraz ENZ+ADT vs DOC+ADT ICUR nie przekroczył progu opłacalności). W obu przypadkach do wykonania analizy wykorzystano model Markowa, wyniki zdrowotne wyrażone zostały w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) a zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-użyteczności. Natomiast rozbieżności obejmują: długość horyzontu czasowego analizy – 30 lat podczas gdy w ramach niniejszej analizy horyzont wyniósł 20 lat (niemniej jednak oba horyzonty czasowe należy uznać za dożywotnie, ponadto w niniejszym raporcie w ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie 30-letniego horyzontu czasowego), wysokość stopy dyskonta dla kosztów (zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w niniejszej analizie przyjęto 5,0%, natomiast w modelu brytyjskim zgodnie z wytycznymi NICE uwzględniono 3,5%), kategorie kosztowe wykorzystane do oszacowania wyników analizy (w ramach niniejszego raportu uwzględniono większą liczbę kategorii kosztowych – tym samym oszacowania lepiej odzwierciedlają praktykę kliniczną).”

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej modelu. „Walidacja zewnętrzna w przypadku niniejszej analizy nie jest wskazana, z uwagi na częstą zmianę linii leczenia przez chorych, co nie pozwala na porównanie krzywych PFS oraz OS z długoterminowymi wynikami innych badań.” (AE Wnioskodawcy rozdz. 13.3).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Ponadto nie zidentyfikowano istotnych zmian w obwieszczeniu

Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które miały miejsce po złożeniu wniosku refundacyjnego. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce enzalutamidu (Xtandi) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn.

W analizie ekonomicznej wybraną techniką analityczną jest analiza użyteczności kosztów, na podstawie przeprowadzonego porównania bezpośredniego ENZ+ADT vs ADT oraz porównania pośredniego ENZ+ADT vs DOC+ADT. Należy podkreślić, że wnioskowanie na podstawie porównania pośredniego wiąże się z ograniczeniami. Ze względu na brak długookresowych danych, rzeczywisty przebieg krzywych PFS i OS jest nieznany, przez co konieczna była ekstrapolacja danych klinicznych ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji na 20-letni horyzont czasowy. Wyniki analizy wnioskodawcy należy zatem interpretować z ostrożnością.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie enzalutamidu ENZ+ADT w miejsce ADT [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania enzalutamidu ENZ+ADT vs ADT z perspektywy NFZ wyniósł [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie enzalutamidu ENZ+ADT w miejsce docetakselu DOC+ADT [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania enzalutamidu ENZ+ADT vs DOC+ADT z perspektywy NFZ wyniósł [redacted].

W analizie uwzględniono dodatkowy komparator w postaci radioterapii u chorych z małą objętością choroby (ang. low volume). Należy podkreślić, że radioterapia [redacted]. Wnioskodawca przedstawił wyniki dla porównania enzalutamidu z radioterapią jedynie w ramach dyskusji. [redacted].

[redacted]. Wartość ICUR w wariacie bez i z RSS znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W wyniku porównania ENZ+ADT vs ADT, największy wzrost współczynnika ICUR miał miejsce w scenariuszu analizy wrażliwości [redacted].

W wyniku porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT, największy wzrost współczynnika ICUR miał miejsce w scenariuszu analizy wrażliwości [redacted].

W toku wyszukiwania zidentyfikowano także 4 analizy ekonomiczne złożone w ramach wniosków refundacyjnych w agencjach: CADTH, HAS, NICE oraz SMC opisane w rozdz. 5.3.1 niniejszego opracowania. Najważniejsze uwagi i ograniczenia tych analiz podsumowano poniżej. Interpretując poniższe informacje należy mieć na uwadze uwagi i ograniczenia wymienione w rozdziale 5.3.2 niniejszego opracowania. Agencja przychyliła się do istotności ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę.

W Agencji był oceniany produkt lekowy Erleada w zbliżonym wskazaniu, jednak ze względu na rozbieżności w populacji docelowej w obu analizach porównanie wyników nie jest zasadne.

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 elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy wg wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xtandi (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xtandi w przedstawionym wskazaniu.”

Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. W dokumencie AWB podano informację, że wyniki analizy w perspektywie wspólnej są zbliżone do wyników w perspektywie płatnika publicznego oraz przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ, natomiast szczegółowe wyniki dla perspektywy wspólnej znajdują się w dostarczonym arkuszu kalkulacyjnym.

Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy (od marca 2022 do lutego 2024).

Kluczowe założenia

W analizie rozważano dwa scenariusze:

- Scenariusz istniejący – zakłada brak finansowania Xtandi we wnioskowanym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego,
- Scenariusz nowy - przedstawia sytuację, w której oceniana interwencja jest objęta refundacją w ramach wnioskowanego programu lekowego w populacji dorosłych mężczyzn z mHSPC w ramach istniejącej grupy limitowej.

Dla każdego ze scenariuszy analizowano warianty wielkości populacji: minimalny, prawdopodobny oraz maksymalny. Wyniki zaprezentowano również w wersjach bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS.

Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano zmienność następujących parametrów: warianty wielkości populacji (minimalny i maksymalny), odsetek chorych z przerzutami (mPC), rozpoczęcie refundacji apalutamidu wraz z enzalutamidem w scenariuszu nowym, koszt monitorowania, koszty ABI i Rad-223, udziały rynkowe Xtandi.

Ponadto wnioskodawca przeprowadził analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspektów etycznych i społecznych.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacje docelową stanowią dorośli chorzy na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC).

Autorzy AWB wnioskodawcy oszacowali wielkość populacji docelowej w oparciu o:

- dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w celu oszacowania liczby nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego,

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wykazały, iż objęcie finansowaniem produktu leczniczego Xtandi będzie związane z [REDACTED]

W AWB wskazano, że wyniki analizy w perspektywie wspólnej są zbliżone do wyników w perspektywie płatnika publicznego oraz, natomiast szczegółowe wyniki dla perspektywy wspólnej znajdują się w dostarczonym arkuszu kalkulacyjnym.

Oszacowane w AWB wnioskodawcy warianty minimalny i maksymalny [REDACTED] (rysunki poniżej, rozdział 6.3.2. niniejszej AWA).

Rysunek 13. [REDACTED]



Rysunek 14. [REDACTED]



6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 90. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Do prognozowania liczebności populacji wykorzystano dane z KRN oraz dane z publikacji Siegel 2020, jednak należy mieć na uwadze, że odsetek chorych progresujących do mHSPC ze stanu nieprzerzutowego przyjęto na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę. |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | TAK | – |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK | Kategorie kosztowe zaczerpnięto z AE. Szczegóły znajdują się w rozdziale 5.1.2. Dane wejściowe do modelu niniejszej AWA. |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | TAK | |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK | – |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | nd | Nie występowało do NFZ o dane dot. sprzedaży leków. W opracowaniu wnioskodawcy wykorzystano dane ze sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | ? | |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | Lek finansowany w ramach programu lekowego, dostępny bezpłatnie dla pacjentów. Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3. Ocena Agencji. |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione? | TAK | Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3. Ocena Agencji. |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | W analizie wrażliwości testowano zmienność parametrów: warianty wielkości populacji minimalny i maksymalny, odsetek chorych z przerzutami (mPC), rozpoczęcie refundacji apalutamidu wraz z enzalutamidem w scenariuszu nowym, koszt monitorowania, koszty ABI i Rad-223, udziały rynkowe Xtandi. |

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności (art. 14 ustawy o refundacji). Wnioskodawca zaproponował RSS (rozdział 3.1.2.3. niniejszej AWA), Agencja nie zgłasza uwag do założeń uwzględnionych w RSS.

Przyjęto, że lek Xtandi będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej 1168.0, *Enzalutamid*, co jest zasadne biorąc pod uwagę zapisy art. 15 ustawy o refundacji.

W modelu uwzględniono koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analiz wpływu na budżet (w niniejszej analizie ograniczenia AE przedstawiono w rozdz. 5.4.). Dane kosztowe w AE zostały przedstawione na podstawie aktualnego na dzień złożenia wniosku Obwieszczenia MZ z dnia 20.08.2021 r.

Przyjęta perspektywa analizy oraz horyzont czasowy są zgodne z wytycznymi AOTMiT. Wnioskodawca w dokumencie AWB przedstawia wyniki jedynie z perspektywy NFZ, której wyniki są zbliżone to wyników perspektywy wspólnej (załączony model uwzględnia opcję generowania wyników z perspektywy wspólnej).

W modelu wnioskodawcy wykorzystano [REDACTED]

Przyjęta przez wnioskodawcę w modelu wielkość udziałów w rynku [REDACTED]

Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości.

Dodatkowo, oceniano wpływ pozytywnej decyzji refundacyjnej na aspekty etyczne i społeczne, a także na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych. W opinii wnioskodawcy objęcie refundacją leku Xtandi nie będzie mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (Rozdział 4. AWB wnioskodawcy, str. 35). Analizując aspekty społeczne i etyczne opisano, że „pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.” Szczegółową ocenę aspektów etycznych i społecznych dotyczącej stosowania luspaterceptu we wnioskowanej populacji przedstawiono rozdziale 5. AWB wnioskodawcy (str. 35-36).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla parametrów w największym stopniu obciążonych niepewnością. Przeprowadzono dla tych parametrów jednokierunkową analizę wartości skrajnych, oceniającą wpływ na wyniki AWB przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

Zestawienie parametrów testowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły dotyczące parametrów i ich zakres zostały przedstawiono w rozdziale 2.7. AWB wnioskodawcy).

Tabela 91. Parametry analizy wrażliwości AWB

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

W żadnym z rozpatrywanych wariantów nie doszło do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 92. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego – koszty inkrementalne

| [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | | [REDACTED] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, refundowania produktu Xtandi w ramach programu lekowego w populacji pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, iż objęcie finansowaniem produktu leczniczego Xtandi będzie związane będzie [REDACTED]

W Agencji był oceniany produkt lekowy Erleada w zbliżonym wskazaniu. W porównaniu z AWA Erleada, oszacowana w AWB wnioskodawcy dla Xtandi liczba pacjentów progresujących do mHSPC z wcześniejszych stadiów choroby jest wyższa (oszacowana na 1 684 pacjentów) względem raportu dla leku Erleady (oszacowano na 645 pacjentów) ze względu na przyjęcie innych źródeł danych. Należy mieć na uwadze, że może to powodować ewentualne przeszacowanie liczby pacjentów w AWB wnioskodawcy. Ze względu na rozbieżności w populacji docelowej w obu analizach porównanie wyników nie jest zasadne, jednak warto mieć na uwadze, że w analizie wrażliwości analizowano scenariusz, w którym jednocześnie do refundacji wchodzi apalutamid.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisów programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, 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/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.05.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *enzalutamide*, *Xtandi*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (SMC 2022, HAS 2021, NICE 2021c) oraz jedną pozytywną warunkową (CADTH 2020a). W dokumencie G-Ba 2021 nie wskazano rekomendacji, a jedynie podkreślono, że nie udowodniono dodatkowej korzyści leczenia enzalutamidem. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wydłużenie rPFS i OS względem placebo i/lub NSAA (SMA 2022), korzyści w porównaniu do monoterapii ADT (HAS 2021, NICE 2021c, CADTH 2020a). Wskazano również, że enzalutamid stanowi dodatkową opcję leczenia zwłaszcza u chorych, którzy nie mogą przyjmować docetakselu (NICE 2021c). W CADTH 2020a wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją, tj. poprawę efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Wszystkie opisane dokumenty dotyczyły leczenia mHSPC enzalutamidem w skojarzeniu z ADT.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 94. Rekomendacje refundacyjne dla Xtandi (enzalutamid) w mHSPC

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|------------------|--|--|
| SMC 2022 | Przerzutowy hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego | <p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Xtandi (enzalutamid) jest zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Scotland w leczeniu dorosłych z mHSPC w skojarzeniu z terapią ADT.</p> <p>U dorosłych z mHSPC, którzy otrzymywali ADT enzalutamid wydłużył czas przeżycia bez progresji radiograficznej (rPFS) w porównaniu z placebo i wydłużył czas przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z placebo i w porównaniu ze starszym niesteroidowym antyandrogenem (NSAA).</p> <p>Rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego porozumienia w ramach programu dostępu pacjenta w NHS Scotland, zapewniającego efektywność kosztową, na której oparto decyzję, lub równoważną/nieższą cenę PAS/cenę katalogową.</p> <p>W zaleceniach uwzględniono opinie uzyskane podczas spotkania PACE (ang. Patient and Clinician Engagement).</p> |
| G-BA 2021 | Przerzutowy hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego | <p>Nie wskazano rekomendacji</p> <p><u>Nie została udowodniona dodatkowa korzyść</u> ze stosowania enzalutamidu + ADT w porównaniu z docetakselem + prednizolonem + ADT w leczeniu mHSPC.</p> <p>Na dowód dodatkowej korzyści przedstawiono bezpośrednie porównanie z badaniem ENZAMET oraz skorygowane porównanie pośrednie metodą Bucher'a z badań RCT ARCHES i ENZAMET oraz STAMPEDE i CHARTED.</p> <p>Wykorzystano skorygowane porównanie pośrednie z badaniami ARCHES i STAMPEDE, nie wykorzystano porównania z badaniami ENZAMET i CHAATRED ze względu na nieodpowiedni komparator.</p> <p>Nie określono żadnej dodatkowej korzyści dla OS, ponieważ nie spełniono wymagań dotyczących pewności wyników dla skorygowanego porównania pośredniego. Dodatkowa korzyść nie została udowodniona.</p> <p>Brak jest (użytecznych) danych z porównania pośredniego dla kategorii: zachorowalność i jakość życia związana ze zdrowiem.</p> <p>Enzalutamid + ADT wykazał korzystniejsze wyniki pod względem działań niepożądanych w odniesieniu do poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE). Jednak ze względu na różnicę czasu</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | | <p>obserwacji w ramionach badania STAMPEDE, przewagę tę można stwierdzić tylko w okresie pierwszych 6 – 7 miesięcy po rozpoczęciu leczenia (oszacowany efekt można zinterpretować z wystarczającą pewnością). W odniesieniu do ciężkich AE, nie można z wystarczającą pewnością stwierdzić żadnych istotnych różnic. Dla punktu końcowego dotyczącego przerwania leczenia z powodu AE brak jest danych z porównania pośredniego. Z wymienionych powyżej powodów nie można z wystarczającą pewnością potwierdzić dodatkowych korzyści w zakresie działań niepożądanych dla terapii enzalutamid+ADT.</p> |
| HAS 2021 | Przerzutowy hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego | <p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Xtandi (enzalutamid) w połączeniu z ADT zapewnia poprawę terapeutyczną w porównaniu z monoterapią ADT w leczeniu mHSPC.</p> <p>Leczenie pierwszego rzutu mHSPC opiera się na ADT w połączeniu z apalutamidem lub octanem abirateronu + prednizonem lub prednizolonem lub docetakselem u pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii. Strategie te wykazały poprawę ogólnego przeżycia w porównaniu z samym ADT.</p> <p>Rola Xtandi (enzalutamid) w opiece:</p> <p>Xtandi (enzalutamid) w połączeniu z ADT jest opcją pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z mHSPC.</p> <p>Wobec braku danych porównawczych rola Xtandi (enzalutamidu) w porównaniu z innymi dostępnymi opcjami leczenia pierwszego rzutu, tj. apalutamidem, docetakselem lub octanem abirateronu (w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem) pozostaje do ustalenia.</p> <p>Zdaniem ekspertów wybór leczenia powinien uwzględniać wiek pacjenta i choroby współistniejące, świadomy wybór pacjenta oraz poziom dowodów i profil bezpieczeństwa każdego produktu leczniczego.</p> <p>Korzyść kliniczną Xtandi (SMR) oceniono jako znaczącą.</p> <p>Komitet uważa, że Xtandi (enzalutamid) w skojarzeniu z ADT zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną (ang. minor clinical added value, ASMR IV) w porównaniu z samym ADT w leczeniu mHSPC.</p> |
| NICE 2021c | Przerzutowy hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego | <p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>NICE zaleca refundację enzalutamidu w skojarzeniu z ADT w leczeniu dorosłych z mHSPC, pod warunkiem, że firma dostarczy enzalutamid zgodnie z ofertą handlową.</p> <p>Szacunki opłacalności mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS.</p> <p>Obecnie we wskazaniu mHCPC dostępne są terapie ADT, docetaksel + prednizon/prednizolon + ADT. Enzalutamid + ADT stanowi kolejną opcję dostępną w tym wskazaniu, zwłaszcza dla pacjentów którzy nie mogą przyjmować docetakselu. Wyniki badań sugerują, że w porównaniu z samym ADT, enzalutamid + ADT wydłuża czas do progresji nowotworu i długość życia pacjentów. Pośrednie porównanie sugeruje, że w porównaniu z leczeniem docetaksel+ADT, enzalutamid+ADT wydłuża czas do progresji nowotworu, jednak nie jest jasne, czy istnieje różnica między tymi dwoma terapiami w długości życia pacjentów.</p> <p>Szacunki opłacalności mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS.</p> |
| pCORD/CADTH 2020a | Przerzutowy wrażliwy na kastrację rak gruczołu krokowego | <p>Rekomendacja pozytywna warunkowo</p> <p>pERC warunkowo zaleca refundację enzalutamidu w skojarzeniu z ADT w leczeniu pacjentów mCSPC, jeśli spełniony jest następujący warunek:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. <p>Pacjenci muszą być wrażliwi na kastrację (tj. bez wcześniejszej ADT w przypadku choroby przerzutowej, lub w ciągu sześciu miesięcy od rozpoczęcia ADT), z dobrym stanem sprawności i bez czynników ryzyka drgawek.</p> <p>pERC wydał to zalecenie w przekonaniu, że enzalutamid w skojarzeniu z ADT przynosi korzyści kliniczne netto w porównaniu z samym ADT lub ADT w skojarzeniu z NSAA na podstawie statystycznie istotnej i klinicznie znaczącej poprawy rPFS i OS, możliwego do opanowania profilu toksyczności i braku pogorszenia QoL.</p> <p>pERC stwierdził również, że enzalutamid + ADT odpowiada następującym wartościom ważnym dla pacjentów: brak szkody dla QoL, opóźnienie progresji choroby, opóźnienie wystąpienia objawów, opóźnienie konieczności chemioterapii, możliwe do opanowania działania niepożądane oraz dodatkowy wybór leczenia.</p> <p>pERC stwierdza, że terapie enzalutamid + ADT nie była opłacalna przy przedstawionej cenie w porównaniu z odpowiednimi komparatorami i że wymagana jest obniżka ceny w celu poprawy jego opłacalności do akceptowalnego poziomu. pERC wskazuje również, że bardziej dojrzałe dane dotyczące skuteczności klinicznej z badań ARCHES i ENZAMET pomogłyby zmniejszyć niepewność związaną z ekstrapolacjami rPFS i OS oraz dostarczyłyby informacje o rzeczywistej opłacalności enzalutamidu + ADT. pERC zauważa, że wpływ na budżet enzalutamidu + ADT jest niedoszacowany, biorąc pod uwagę niski oczekiwany udział w rynku niedrogich alternatywnych opcji leczenia (tj. docetaksel + ADT oraz ADT).</p> |
| <p>Skróty: ADT – terapia deprivacji androgenów, mCSPC – przerzutowy wrażliwy na kastrację rak gruczołu krokowego, mHSPC – przerzutowy hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego), NSAA – niesteroidowy antynadrogen, OS – przeżycie całkowite, pERC – pCODR Expert Review Committee (pCODR - CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review), QoL - jakość życia, rPFS – przeżycie bez radiologicznej progresji,</p> | | |

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 01.03.2022, znak PLR.4500.3588.2021.12.MKO, PLR.4500.3589.2021.12.MKO (data wpływu do AOTMiT 01.03.2022), 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 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Xtandi, Enzalutamidum, Tabletki powlekane, 40 mg, 112, tabl., kod GTIN: 05909991415242
- Xtandi, Enzalutamidum, Kapsułka, miękka, 40 mg, 112, kaps., kod GTIN: 05909991080938

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.03.2022, znak OT.4231.10.2022.TG.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.04.2022 r. pismami znak PLR.4500.3588.2021.14.RRE i PLR.4500.3589.2021.14.RRE z dnia 19.04.2022 r.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (RGK), również jako: rak prostaty, rak stercza (ICD-10: C61), jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego to rak, który albo nie był dotychczas leczony ADT lub jest nadal wrażliwy na ADT.

Klasyfikację RGK można oprzeć o wynik badania histopatologicznego, gdzie WHO definiuje pięć postaci nowotworu gruczołu krokowego.

Drugą formą klasyfikacji raka prostaty jest podział ze względu na etap rozwoju choroby według wrażliwości na kastrację. Definicje podziału na poszczególne etapy są nieostre, uzależnione od źródła. W tabeli poniżej przedstawiono wybrane opisy stanów choroby, z uwzględnieniem androgeniczości.

W przypadku hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego w literaturze wyróżnia się 2 definicje: 1) Castration-Sensitive Prostate Cancer / Hormone-Sensitive Prostate Cancer (CSPC/HSPC), gdzie termin odnosi się do pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii hormonalnej lub odpowiedź na leczenie hormonalne utrzymywała się (tj. nie stwierdzono u nich klinicznej, radiologicznej progresji choroby lub wzrostu PSA $\geq 2,0$ ng/ml powyżej nadir). Termin ten jest szerszy, uwzględnia również pacjentów castration-naive) i 2) Castration-Naive Prostate Cancer (CNPC), gdzie termin odnosi się do pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii hormonalnej (Fizazi 2019).

W 2015 r. rak gruczołu krokowego stanowi 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 43,5/100 000 (2. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 14 211 przypadków), a współczynnik umieralności 13,39/100 000 (4876 zgonów). Natomiast według danych za rok 2018 nowotwór prostaty stanowił 19,6% wszystkich diagnozowanych nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce, standaryzowany współczynnik zachorowalności – 46,8/100 tys. (1. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 16 414 przypadków) (KRN 2020). Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50 rż. W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Częstość występowania postaci utajonej (wykrywanej autopsyjnie) jest zbliżona na całym świecie. Populacja chorych z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (mHSPC) jest zróżnicowana i uwzględnia podgrupy pacjentów: nowo zdiagnozowanych, z postacią pierwotnie postępującą, niskiego i wysokiego ryzyka oraz uwzględniająca obciążenie chorobą przerzutową (low- i high-volume). Definicje poszczególnych grup przedstawiono w tabeli poniżej.

Przeżycie chorych na raka prostaty 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. Główną determinantą mediany przeżycia pacjentów z mHSPC jest stadium choroby w momencie wykrycia (głównie obciążenie chorobą przerzutową) i obecność niekorzystnych czynników ryzyka. Mediana czasu przeżycia znajduje się w przedziale 13-72 miesięcy, natomiast jedynie 5% chorych leczonych hormonoterapią ma szansę przeżyć ponad 10 lat.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory wskazał 3 opcje: 1) terapia deprywacją androgenów (ADT) w monoterapii lub skojarzeniu z gosereliną/leuproreliną/tryptoreliną/degareliksem; 2) docetaksel i 3) radioterapię (w populacji *low volume*). Wszystkie wybrane terapie są finansowane ze środków publicznych w Polsce, jak również stanowią standardowe postępowanie opisywane w wytycznych klinicznych. Również ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny również wskazał hormonoterapię i chemioterapię jako technologie opcjonalne.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwa enzalutamidu względem ADT:

- ARCHES – badanie randomizowane, podwójne zaślepienie fazy III;
- ENZAMET – badanie randomizowane, otwarte, fazy III;
- Vaishampayan 2021 – badanie randomizowane, otwarte, fazy III (publikacja Vaishampayan 2021).

oraz 5 badań RCT, otwartych, wykorzystanych do przeprowadzenia metaanalizy sieciowej, w tym:

- 3 badania porównujące DOC+ADT vs ADT: CHAARTED, GETUG AFU-15 i STAMPEDE-1;
- 2 badania porównujące RT+ADT vs ADT: HORRAD i STAMPEDE-4.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu ARCHES oceniono we wszystkich domenach jako niskie, natomiast w przypadku badań ENZAMET i Vaishampayan 2021 ryzyko błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji (ang. performance bias) i z oceną punktów końcowych (ang. detection bias) oceniono jako wysokie (w pozostałych domenach jako niskie).

W przypadku badań CHAARTED, GETUG AFU-15, STAMPEDE-1, HORRAD i STAMPEDE-4, ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie z wyjątkiem dwóch domen, gdzie oceniono je jako wysokie: błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji oraz z oceną punktów końcowych (ang. detection bias).

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE ENZ+ADT vs ADT

Metaanaliza wyników

Na podstawie metaanalizy wyników badań ARCHES, ENZAMET i Vaishampayan 2021 wykazano, że schemat ENZ+ADT w porównaniu z ADT istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia chorych. W populacji ogólnej odnotowano redukcję ryzyka wystąpienia zgonu aż o 39% w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT (HR=0,61 (95% CI: 0,51; 0,73)); $p < 0,001$).

Metaanaliza wyników badań ARCHES, ENZAMET wykazała również istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu dla populacji:

- z dużą objętością choroby (HV): HR=0,66 (95%CI: 0,54; 0,81);
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,55 (95%CI: 0,38; 0,78);

Metaanaliza wyników z badań ARCHES i Vaishampayan 2021 wykazała istotną statystycznie redukcję (o 81%) ryzyka progresji PSA w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT (HR=0,19 (95% CI: 0,13; 0,26) – populacja ogólna).

Wyniki z badania ARCHES

Ponadto wyniki badania ARCHES wskazują, że schemat ENZ+ADT w porównaniu do ADT istotnie statystycznie wydłuża:

- medianę czasu przeżycia całkowitego: HR: 0,66 (95%CI: 0,53; 0,81);
- medianę czasu przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby lub zgonu: HR=0,39 (95%CI: 0,30; 0,50);
- medianę czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego: HR=0,38 (95%CI: 0,31; 0,48);
- medianę czasu do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym: HR=0,52 (95%CI: 0,33; 0,80);
- medianę czasu do wystąpienia oporności na kastrację: HR=0,28 (95%CI: 0,22; 0,36);
- medianę czasu do progresji najsilniejszego bólu wg kwestionariusza BPI-SF (wzrost o ≥ 2 pkt. W stosunku do średniej wartości początkowej): HR=0,82 (95%CI: 0,69; 0,98);

- medianę czasu do progresji nasilenia bólu wg kwestionariusza BPI-SF (wzrost o ≥ 2 pkt. w stosunku do średniej wartości początkowej): HR=0,79 (95%CI: 0,65; 0,97).

Wyniki z badania ENZAMET

Na podstawie badania ENZAMET wykazano istotną statystycznie redukcję (o 66%) ryzyka progresji klinicznej lub zgonu w grupie stosującej enzalutamid w porównaniu z ADT – HR=0,34 (95% CI: 0,26; 0,44).

PORÓWNANIE POŚREDNIE (NMA) ENZ+ADT vs ADT (wariant podstawowy)

Wyniki NMA dla rPFS wskazują na istotną statystycznie przewagę terapii ENZ+ADT w porównaniu z DOC+ADT dla wszystkich analizowanych populacji:

- ogólnej (TP): HR=0,57 (95%CI: 0,43; 0,75);
- z dużą objętością choroby (HV): HR=0,66 (95%CI: 0,47; 0,92);
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,36 (95%CI: 0,18; 0,70).

Wyniki NMA dla OS wskazują na istotną statystycznie przewagę terapii ENZ+ADT w porównaniu z DOC+ADT dla populacji:

- ogólnej (TP): HR=0,76 (95%CI: 0,62; 0,94);
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,60 (0,39; 0,92);

W populacji z dużą objętością choroby (HV) różnica między grupami nie była istotna statystycznie HR=0,91 (95%CI: 0,71; 1,17).

Wyniki NMA dla TCR (czas do wystąpienia oporności na kastrację) wskazują na istotną statystycznie przewagę terapii ENZ+ADT w porównaniu z DOC+ADT dla wszystkich analizowanych populacji:

- ogólnej (TP): HR=0,46 (95%CI: 0,34; 0,62);
- z dużą objętością choroby (HV): HR=0,55 (95%CI: 0,40; 0,77);
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,26 (95%CI: 0,13; 0,51).

W grupie chorych stosujących ENZ+ADT wykazano istotne statystycznie zmniejszenie (o 73%) ryzyka wystąpienia progresji PSA w porównaniu z DOC+ADT (HR=0,27 (95%CI: 0,18; 0,40)).

PORÓWNANIE POŚREDNIE (NMA) ENZ+ADT vs RT (wariant podstawowy)

Wyniki w populacji z małą objętością choroby (LV) wskazują na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu (o 68%) w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą RT+ADT (HR=0,32 (95%CI: 0,17; 0,62)). W odniesieniu do OS nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą ENZ+ADT i RT+ADT: HR=0,80 (95%CI: 0,52; 1,24).

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa wnioskodawcy przeprowadzona na podstawie badań ARCHES, ENZAMET i Vaishampayan 2021 wykazała następującą częstość występowania zdarzeń kolejno w grupie badanej i kontrolnej:

- zdarzenia prowadzące do zgonu: 2,4% vs 1,7%. Spośród wszystkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w grupie ENZ+ADT, żaden ze zgonów nie został oceniony przez badacza jako związany z leczeniem;
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem: 3,8% vs 2,8%;
- zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem: 53,0% vs 46,7%;
- ciężkie zdarzenia niepożądane: 18,2% vs 19,5%;
- zdarzenia niepożądane (dowolny stopień nasilenia): 85,1% vs 85,9%;
- zdarzenia niepożądane (o ≥ 3 . stopniu nasilenia): 24,3% vs 25,6%;

Dla wskazanych powyżej kategorii zdarzeń różnicę istotną statystycznie między grupami zaobserwowano dla zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem.

Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia w grupie ENZ+ADT należały uderzenia gorąca (27,1%), zmęczenie (19,6%) i ból stawów (12,2%).

Według ChPL Xtandi, najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstotliwość - bardzo często, tj. $\geq 1/10$) były: astenia/zmęczenie, uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze, złamania i upadki.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce enzalutamidu (Xtandi) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn.

W analizie ekonomicznej wybraną techniką analityczną jest analiza użyteczności kosztów, na podstawie przeprowadzonego porównania bezpośredniego ENZ+ADT vs ADT oraz porównania pośredniego ENZ+ADT vs DOC+ADT oraz ENZ+ADT vs RT+ADT. Należy podkreślić, że wnioskowanie na podstawie porównania pośredniego wiąże się z ograniczeniami. Ze względu na brak długookresowych danych, rzeczywisty przebieg krzywych PFS i OS jest nieznany, przez co konieczna była ekstrapolacja danych klinicznych ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji na 20-letni horyzont czasowy. Wyniki analizy wnioskodawcy należy zatem interpretować z ostrożnością.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie enzalutamidu ENZ+ADT w miejsce ADT [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania enzalutamidu ENZ+ADT vs ADT z perspektywy NFZ wyniósł [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie enzalutamidu ENZ+ADT w miejsce docetakselu DOC+ADT [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania enzalutamidu ENZ+ADT vs DOC+ADT z perspektywy NFZ wyniósł [redacted].

W analizie uwzględniono dodatkowy komparator w postaci radioterapii u chorych z małą objętością choroby (ang. low volume). Należy podkreślić, że radioterapia [redacted]. Wnioskodawca przedstawił wyniki dla porównania enzalutamidu z radioterapią jedynie w ramach dyskusji. [redacted]

W wyniku porównania ENZ+ADT vs ADT, największy wzrost współczynnika ICUR miał miejsce w scenariuszu analizy wrażliwości [redacted].

W wyniku porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT, największy wzrost współczynnika ICUR miał miejsce w scenariuszu analizy wrażliwości [redacted].

W związku z istnieniem badania RCT, gdzie wykazano przewagę enzalutamidu nad ADT, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Xtandi, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁴, wynosi odpowiednio:

- w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnej ADT technologią wnioskowaną: [redacted]
- w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnej DOC+ADT technologią wnioskowaną: [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Liczebność populacji stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym w wariantcie prawdopodobnym analizy oszacowano na [redacted] pacjentów w I roku oraz na [redacted] pacjentów w drugim roku analizy.

⁴ 166 758 zł/QALY

Wyniki analizy podstawowej wskazują, iż objęcie finansowaniem produktu leczniczego Xtandi będzie związane z [REDAKTOWANE].

Wskazano, że wyniki analizy w perspektywie wspólnej są zbliżone do wyników w perspektywie płatnika publicznego.

Analiza wrażliwości

[REDAKTOWANE]. W żadnym z rozpatrywanych wariantów nie doszło do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisów programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (SMC 2022, HAS 2021, NICE 2021c) oraz jedną pozytywną warunkową (CADTH 2020a). W dokumencie G-Ba 2021 nie wskazano rekomendacji, jedynie wskazano, że nie udowodniono dodatkowej korzyści leczenia. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyści kliniczne względem komparatorów. Wskazano również, że enzalutamid stanowi dodatkową opcję leczenia zwłaszcza u chorych, którzy nie mogą przyjmować docetakselu (NICE 2021c). W CADTH 2020a wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją, tj. poprawę efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Wszystkie opisane dokumenty dotyczyły leczenia mHSPC enzalutamidem w skojarzeniu z ADT.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 97. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|---|-----------------------------|---|
| Aktualność przedstawionej dokumentacji | | |
| 1) Informacje zawarte w analizach muszą nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia). | - | - |
| <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odnaleziono pierwotne badania skuteczności lub bezpieczeństwa opublikowane po dacie zakończenia wyszukiwania, przed datą złożenia wniosku, w przeglądzie systematycznym, spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy: <ul style="list-style-type: none"> ○ Shore, ND, T Iguchi, A Villers, A Alcaraz, F Gomez-Veiga, A Stenzl, AA Azad, i in. „Enzalutamide in metastatic hormone-sensitive prostate cancer patients who received prior antiandrogen therapy: post hoc analysis of arches” 206, nr SUPPL 3 (2021): e585. https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002038.07. ○ Azad, AA, AJ Armstrong, A Alcaraz, RZ Szmulewitz, DP Petrylak, J Holzbeierlein, A Villers, i in. „Efficacy of enzalutamide in subgroups of men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer based on prior therapy, disease volume, and risk”, Prostate Cancer Prostatic Dis (2021). https://doi.org/10.1038/s41391-021-00436-y. ○ Armstrong, AJ, T Iguchi, A Azad, A Villers, B Alekseev, DP Petrylak, RZ Szmulewitz, i in. „The efficacy of enzalutamide (ENZA) plus androgen deprivation therapy (ADT) on bone oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer: a post hoc analysis of ARCHES” 39, nr 15 SUPPL (2021). https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5071. ○ Armstrong, AJ, T Iguchi, AA Azad, RZ Szmulewitz, J Holzbeierlein, A Villers, A Alcaraz, i in. „LBA25 Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: a phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC)” (2021), vol. 32, suppl. 5: S1300-S1301. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2101. | TAK | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> <div style="background-color: yellow; height: 500px; width: 100%;"></div> |

⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|---|-----------------------------|---|
| | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Na dzień złożenia wniosku dostępne były Obwieszczenie MZ z dn. 20.08.2021 r. (w APD powołano się na Obwieszczenie z dn. 21.04.2021, natomiast w AR i BIA na dokument z dn. 20.08.2021) – wykorzystane w analizach dane muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, zatem niezbędna jest weryfikacja ich aktualności. | TAK | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> |
| <ul style="list-style-type: none"> W AR posłużono się danymi refundacyjnymi NFZ za okres styczeń – marzec 2019, podczas gdy dostępne były nowsze dane za okres styczeń – lipiec 2021 https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8066.html | TAK | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> |
| <ul style="list-style-type: none"> Na dzień złożenia wniosku dostępne były m. in. rekomendacje refundacyjne NICE https://www.nice.org.uk/guidance/ta712/history oraz HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3284790/fr/xtandi-40-mg-enzalutamide, które nie zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy, zatem niezbędna jest aktualizacja wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych. | TAK/NIE | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> <p>”</p> <p><u>Komentarz Agencji:</u></p> |
| Analiza kliniczna (AKL) | | |

⁶ <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2021/esmo-2021-prostate-cancer/132209-esmo-2021-lba25-final-overall-survival-os-analysis-from-arches-a-phase-3-randomized-double-blind-placebo-pbo-controlled-study-of-enzalutamide-enza-androgen-deprivation-therapy-adt-in-men-with-metastatic-hormone-sensitive-prostate-cancer-mhspc.html>



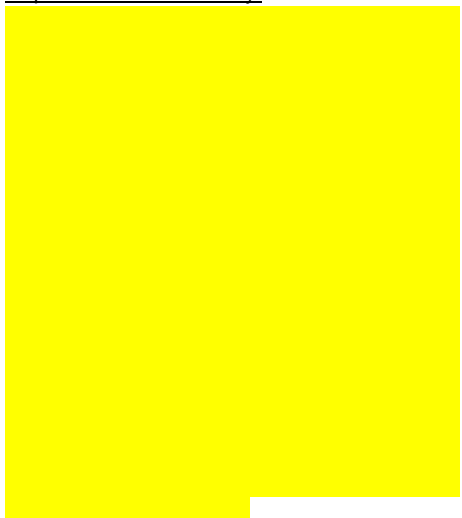



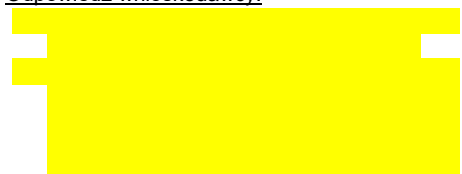
| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|---|-----------------------------|---|
| <p>1) AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust.1 pkt 1 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> brak wskaźnika rozpowszechnienia (chorobowości)</p> | ? | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> <p>[Redacted]</p> <p><u>Komentarz Agencji:</u> Podano wskaźnik rozpowszechnienia (chorobowości) dla raka gruczołu krokowego (RGK), bez wyodrębnienia tego wskaźnika dla analizowanej postaci RGK, tj, raka hormonowrażliwego.</p> |
| <p>2) AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust.1 pkt 2 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w tab. 5 APD brak jest charakterystyki niesteroidowych antyandrogenów I generacji: (m. in.: bikalutamidu czy flutamidu)</p> | TAK | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> <p>[Redacted]</p> |
| <p>3) AKL nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§ 4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Agencja zidentyfikowała meta-analizę „<i>Di Nunno V, Santoni M, Mollica V, Conti A, Montironi R, Battelli N, Ardizzoni A, i Massari F. „Systemic Treatment for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: A Comprehensive Meta-Analysis Evaluating Efficacy and Safety in Specific Sub-Groups of Patients.” Clin Drug Investig 40, nr 3 (2020): 211–26. https://doi.org/10.1007/s40261-020-00888-5”, spełniającą kryteria włączenia, której nie uwzględniono w AKL.</i></p> | TAK | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> <p>[Redacted]</p> |
| <p>4) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> definicja populacji docelowej przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana, brak jest odniesienia do szczegółowych zapisów kryteriów kwalifikacji określonych w programie lekowym.</p> | TAK | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> <p>[Redacted]</p> |
| <p>5) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> do przeglądu nie włączono wszystkich badań spełniających przyjęte kryteria selekcji. Zidentyfikowano nw. publikacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Patrick-Miller L.J., Chen Y.-H., Carducci M.A., Cella D., DiPaola R.S., Gartrell B.A., Jarrard D.F., i in. „Quality of life (QOL) analysis from E3805, chemohormonal androgen ablation randomized trial (CHAARTED) in prostate cancer (PrCa)”. DOI: 10.1200/jco.2016.34.2_suppl.286 Journal of Clin Oncol 34, no. 2_suppl: 286 https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2016.34.2_suppl.286 o Patrick-Miller, LJ, Y-H Chen, MA Carducci, D Cella, RS DiPaola, BA Gartrell, G Liu, i in. „Quality of life (QOL) analysis from CHAARTED: chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer (E3805)” 34 (2016). https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01781134/full. | TAK | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> <p>[Redacted]</p> |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|---|-----------------------------|---------------------------------------|
| | | |
| <p>6) Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia charakterystykę procedur, którym zostały poddane osoby badane (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. e Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> m. in. w tab. 11.9.1 (badaniu CHARTED) i 11.9.4 (STAMPEDE-1) nie podano jaką terapię ADT konkretnie zastosowano (wymagane uzupełnienie w przypadku opisów każdego badania)</p> | TAK | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> |
| Analiza ekonomiczna | | |
| <p>1) AE nie zawiera przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (§ 5. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Niezbędne jest uwzględnienie w analizie ekonomicznej analiz opublikowanych w okresie między 01.07.2021 r. (data wyszukiwania wskazana w AE), a 29.10.2021 r. (data złożenia wniosku refundacyjnego).</p> | TAK | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> |
| <p>2) Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> AE nie zawiera zestawienia kosztów i konsekwencji (wyników zdrowotnych) porównywanych interwencji ENZ+ADT vs RT+ADT. Zestawienie kosztów i konsekwencji przedstawiono tylko dla porównania ENZ+ADT vs ADT oraz ENZ+ADT vs DOC+ADT.</p> | ? | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> |
| <p>3) Analiza podstawowa nie zawiera oszacowań kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> AE nie zawiera oszacowania inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR), tj. oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość [zł/QALY(G)] dla porównywanych interwencji ENZ+ADT vs RT+ADT. Wyniki analizy podstawowej przedstawiono tylko dla porównania ENZ+ADT vs ADT oraz ENZ+ADT vs DOC+ADT. Jednocześnie należy wskazać, że niespełniony jest § 5. ust. 2 pkt 3. Analiza podstawowa nie zawiera</p> | ? | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|---|-----------------------------|--|
| oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2. | | |
| <p>4) Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i ka kulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (§ 5. ust. 5 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> AE nie zawiera oszacowań kosztów dla porównywanych interwencji ENZ+ADT vs RT+ADT, które powinny być przedstawione zarówno z wariancie z RSS jak i w wariancie bez RSS. Analizę probabilistyczną przeprowadzono tylko w wariancie z RSS.</p> | ? | |
| <p>5) Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W AE wyniki analizy wrażliwości przedstawiono tylko dla porównania ENZ+ADT vs ADT, ENZ+ADT vs DOC+ADT, brakuje wyników dla porównania ENZ+ADT vs RT+ADT.</p> | ? | <p><u>Komentarz Agencji</u> Wyniki dla porównania ENZ+ADT vs RT+ADT w subpopulacji chorych z małą objętością choroby (ang. low volume) wnioskodawca przedstawił jedynie w ramach dyskusji. Na podstawie opinii ekspertów radioterapia jest stosowana [redacted] chorych z populacji ogólnej. Analizę podstawową wnioskodawca przeprowadził jedynie dla populacji ogólnej, czyli dla porównania enzalutamidu z docetakselem i terapią deprivacji androgenowej .</p> |
| <p>6) Analiza podstawowa nie zawiera oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (§ 5. ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie użyto nieaktualnej wysokości progu opłacalności 155 514 PLN. Obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł).</p> | TAK | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> [redacted]</p> |
| <p>7) Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> AE nie zawiera w tabeli 20 z „danymi wejściowymi” do modelu danych dotyczących jakości życia. Brakuje także podsumowania tabelarycznego dla poszczególnych kategorii kosztowych na podstawie których dokonano oszacowań (koszty leków; koszty kolejnych linii leczenia; koszty leczenia wspomagającego; koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia; koszty opieki paliatywnej i terminalnej; koszty zdarzeń związanych z układem kostnym; koszty leczenia zdarzeń niepożądanych).</p> | TAK | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> [redacted]</p> |
| <p><u>Wyjaśnienie:</u> W AKL nie przedstawiono badań RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami (docetakselem i radioterapią). Jednakże AE nie zawiera wartości na podstawie których oszacowano CER dla każdego z refundowanych komparatorów oraz cenę, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi refundowanego komparatora o najniższym współczynniku CER (por. art. 35 ust. 7 pkt 3 lit f oraz art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji).</p> | ? | |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|--|-----------------------------|--|
| | | <p>[Redacted]</p> <p><u>Komentarz Agencji</u> W analizie przedstawiono wyniki badań RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad ADT. Agencja podtrzymuje stanowisko, że w AKL nie przedstawiono badań RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami (docetakselem i radioterapią).</p> |
| <p>8) Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> do AE nie załączono plików umożliwiających przeprowadzenie metaanalizy sieciowej w programie WinBUGS, niezbędne jest przekazanie takich plików w celu przeprowadzenia weryfikacji obliczeń.</p> | TAK | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> [Redacted]</p> |
| <p>9) Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> brak pełnego opisu zakresów zmienności wraz z podaniem wartości dla wariantów: jakości życia, uwzględnienia monitorowania z badań, wyceny abirateronu i Rad-223 z wykazu leków refundowanych i rozważanej subpopulacji chorych (Tab. 20). W AE pominięto parametr modelu dotyczący braku kontynuacji leczenia. W zaproponowanym programie lekowym w kryteriach wyłączenia z programu jest m.in. wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> | TAK | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> [Redacted]</p> |
| <p>10) Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> W analizie wrażliwości dla parametru dotyczącego uwzględnienia monitorowania z badań, zakres zmienności przyjęto arbitralnie. Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności nie zawiera informacji jakie badania zostały uwzględnione w monitorowaniu. Cytat ze str. 67: „W wariantcie podstawowym uwzględniono ryczały kosztów monitorowania dla substancji stosowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii. W wariantcie alternatywnym testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie monitorowania z badań.” Brak również pełnego uzasadnienia zakresów zmienności dla wariantu dotyczącego jakości życia (w tabeli 20 dotyczącej danych wejściowych do modelu).</p> | TAK | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> [Redacted]</p> |
| <p>11) Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> Analiza nie zawiera częstości występowania zdarzeń niepożądanych.</p> | NIE | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> [Redacted]</p> |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|--|-----------------------------|---|
| | | <p>[Redacted]</p> <p><u>Komentarz Agencji:</u></p> <p>[Redacted]</p> |
| <p>12) Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W AKL nie przedstawiono badań RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami (docetakselem i radioterapią) i jednocześnie AE nie zawiera oszacowania wartości CER dla wnioskowanej technologii.</p> | ? | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> <p>[Redacted]</p> |
| <p>13) Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W AKL nie przedstawiono badań RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami (docetakselem i radioterapią) i jednocześnie AE nie zawiera oszacowania wartości CER dla refundowanych komparatorów.</p> | ? | <p>[Redacted]</p> <p><u>Komentarz Agencji</u></p> <p>W analizie przedstawiono wyniki badań RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad ADT. Agencja podtrzymuje stanowisko, że w AKL nie przedstawiono badań RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami (docetakselem i radioterapią).</p> |
| Analiza wpływu na budżet | | |
| <p>1) BIA nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> zestawienie tabelaryczne przedstawione w Tabeli 18 na str. 28 BIA nie zawiera wszystkich wartości liczbowych na podstawie których dokonano oszacowań i prognoz w analizie (dla części parametrów zamiast wartości, znajdują się odesłania do innych rozdziałów oraz innych analiz).</p> | NIE | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> <p>[Redacted]</p> <p><u>Komentarz Agencji:</u></p> <p>[Redacted]</p> |
| <p>2) BIA nie zawiera dokumentu elektronicznego, który umożliwia powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> załączony dokument uniemożliwia powtórzenie kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowanie, o którym mowa w ust. 1 pkt 1 lit. a (Tabela 4, Tabela 5 oraz podsumowanie rozdz. 2.5.2. BIA).</p> | TAK | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> <p>[Redacted]</p> |
| <p>3) Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie są dokonane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6 ust. 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> nie przedstawiono oszacowań dotyczących liczebności populacji we wszystkich wymaganych wariantach, dla każdego z lat horyzontu czasowego analizy tj. oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 lit. a i c. Nie przedstawiono oszacowania, o którym mowa w ust. 1 pkt 3 dla każdego z lat horyzontu czasowego analizy (rozdz. 2.8.1. BIA).</p> | ? | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> <p>[Redacted]</p> |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|--|-----------------------------|--|
| | |  <p>Komentarz Agencji:</p>  |
| <p>4) Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, powinny być przedstawione w następujących wariantach: - z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, - bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. (§ 6. ust. 4 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> BIA nie przedstawia oszacowania, o którym mowa w ust. 1 pkt 3 (rozdz. 2.8.1. BIA) w ww. wariantach, mimo że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka.</p> | ? | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p>  <p>Komentarz Agencji:</p>  |
| Analiza racjonalizacyjna | | |
| <p>1) AR nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1 (§ 7. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w AR nie przedstawiono wartości, na podstawie których oszacowano kwoty, które można uwolnić w wyniku zastosowania proponowanych rozwiązań (brak tabel z danymi wejściowymi).</p> | TAK | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p>  |
| Wskazanie źródeł danych | | |
| <p>1) Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> do AKL nie załączono plików umożliwiających przeprowadzenie metaanalizy sieciowej w programie WinBUGS, niezbędne jest przekazanie takich plików w celu przeprowadzenia weryfikacji obliczeń.</p> | TAK | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p>  |
| <p>2) Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W AE nie podano źródeł na podstawie, których szacowano odsetki stosowanych terapii w kolejnych liniach leczenia. • W analizach wnioskodawcy, autorzy powołują się na | TAK/? | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p>  |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|--|-----------------------------|------------------------|
| <p>dokumenty "Dane od Wnioskodawcy" lub „Dane dostarczone przez wnioskodawcę” – w opinii Agencji stopień dokładności cytowań uniemożliwia jednoznaczną identyfikację źródeł informacji.</p> <ul style="list-style-type: none"> W BIA brak jest informacji nt. imion i nazwisk ekspertów, których opinie wykorzystano w analizie. W piśmiennictwie BIA brak jest źródła wskazanego w treści analizy jako "Dane od Wnioskodawcy" nt. odsetka progresji chorych nieprzerzutowych do mHSPC (Tab. 2). | | |

Tabela 98. Szczegółowy wykaz uwag dodatkowych do analiz wnioskodawcy wraz z wyjaśnieniami

| Uwaga | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|---|-----------------------------|---|
| <p>1) Uwzględnienie nw. badań, opublikowanych po dacie złożenia wniosku:</p> <ul style="list-style-type: none"> Stenzl A., Shore N.D., Villers A., Iguchi T., Gomez-Veiga F., Alcaraz A., Alekseev B., i in. „Clinical outcomes of patients with metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) with Prostate-Specific Antigen (PSA) decline to undetectable levels on enzalutamide (ENZA): Post hoc analysis of ARCHES”. European Urology. Conference: EAU22 - 37th Annual EAU Congress. Amsterdam Netherlands. 81(Supplement 1) (pp S778-S779), 2022. Date of Publication: February 2022. https://dx.doi.org/10.1016/S0302-2838%2822%2900600-5. Stockler, MR, AJ Martin, ID Davis, HM Dhillon, SD Begbie, KN Chi, S Chowdhury, i in. „Health-Related Quality of Life in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer: ENZAMET (ANZUP 1304), an International, Randomized Phase III Trial Led by ANZUP”, DOI: 10.1200/JCO.21.00941 Journal of Clinical Oncology 40, no. 8 (March 10, 2022) 837-846. https://doi.org/10.1200/JCO.21.00941. | TAK | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> <p>[Redacted]</p> <p><u>Komentarz Agencji:</u> Wnioskodawca uzasadnił odstąpienie od uwzględnienia w AK publikacji Stenzl 2022 w AK</p> |
| <p>2) Uwzględnienie rekomendacji refundacyjnych wydanych przez Agencję SMC i G-BA, opublikowanych po dacie złożenia wniosku</p> | TAK | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> <p>[Redacted]</p> |
| <p>3) Przekazanie Agencji dokumentów opisanych w analizach wnioskodawcy jako "Dane od Wnioskodawcy" lub „Dane dostarczone przez wnioskodawcę”.</p> | NIE | <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> <p>[Redacted]</p> <p><u>Komentarz Agencji:</u></p> <p>[Redacted]</p> |

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie zidentyfikowano

Analiza problemu decyzyjnego: nie zidentyfikowano

Analiza kliniczna:

- Rozdział 3.1.1. Wytycznych: Nie wyszukano danych na temat efektywności praktycznej. Należy mieć na uwadze, że stosowanie enzalutamidu we wnioskowanej populacji jest terapią zarejestrowaną niedawno.

Analiza ekonomiczna: nie zidentyfikowano

Analiza wpływu na budżet:

- Rozdział 5.1.7. Wytycznych: W ocenie całkowitej inkrementalnej zmiany nakładów nie wyodrębniono poszczególnych kategorii kosztowych jak np. zmianę nakładów związanych ze zmianą stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię, [REDACTED].

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

ARCHES

- ARCHES_pro tokół Armstrong A.J., Szmulewicz R.Z., Petrylak D. i in., ARCHES: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Patients with Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC), ISN/Protocol 9785-CL-0335, Version 4.0, Incorporating Substantial Amendment 3, 10 December 2018
- Armstrong 2019 Armstrong A.J., Szmulewicz R.Z., Petrylak D.P. i in., ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer, *J Clin Oncol* 2019, 37(32):2974-2986
- Armstrong 2021 Armstrong, AJ, T Iguchi, AA Azad i in., „LBA25 Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: a phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC)” (2021) vol. 32, suppl. 5: S1300-S1301
- Armstrong 2022 Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T i in., Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2022 Apr
- Azad 2021 Azad, AA, AJ Armstrong, A Alcaraz i in., „Efficacy of enzalutamide in subgroups of men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer based on prior therapy, disease volume, and risk”, *Prostate Cancer Prostatic Dis* (2021)
- ESMO 2021 <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2021/esmo-2021-prostate-cancer/132209-esmo-2021-lba25-final-overall-survival-os-analysis-from-arches-a-phase-3-randomized-double-blind-placebo-pbo-controlled-study-of-enzalutamide-enza-androgen-deprivation-therapy-adt-in-men-with-metastatic-hormone-sensitive-prostate-cancer-mhspc.html> (data dostępu: 10.04.2022 r.)
- Iguchi 2021 Iguchi T., Kimura G., Fukasawa S. i in., Enzalutamide with androgen deprivation therapy in Japanese men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A subgroup analysis of the phase III ARCHES study, *Int J Urol*. 2021 May 6
- Shore 2020 Shore N.D., Crawford D., Szmulewicz R.Z. i in., Impact of baseline disease volume and prior docetaxel therapy on prostate-specific antigen-related outcomes in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with enzalutamide plus androgen deprivation therapy, *The Journal of Urology* 2020, 203(4S):e249-e250
- Shore 2020a Shore N.D.; Armstrong A.J.; Szmulewicz R.Z. i in., Efficacy of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in metastatic hormonesensitive prostate cancer (mHSPC) by pattern of metastatic spread: ARCHES post hoc analyses, *Journal of Clinical Oncology* (2020) 38:15
- Stenzl 2019a Stenzl A., Szmulewicz R.Z., Petrylak D. i in., Arches - Efficacy of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: prostate-specific antigen results, *The journal of urology* 2019, 201(4S):e996
- Stenzl 2020 Stenzl A., Dunshee C., De Giorgi U. i in., Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: an Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study, *Eur Urol* 2020, 78(4):603-614

ENZAMET

- Davis 2019 Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. i in., Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer, *N Engl J Med*. 2019, 381(2):121-131
- ENZAMET_protokół Australia and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP), Randomised phase 3 trial of enzalutamide in first line androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer: ENZAMET, Protocol number: ANZUP 1304, Protocol version: Version 1, 11 November, 2013
- Stockler 2022 Stockler, MR, AJ Martin, ID Davis, HM Dhillon, SD Begbie, KN Chi, S Chowdhury, i in., „Health-Related Quality of Life in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer: ENZAMET (ANZUP 1304), an International, Randomized Phase III Trial Led by ANZUP”, DOI: 10.1200/JCO.21.00941 *Journal of Clinical Oncology* 40, no. 8 (March 10, 2022) 837-846. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00941>.

Vaishampayan 2021

- Vaishampayan n 2021 Vaishampayan U.N., Heilbrun L.K., Monk P. i in., Clinical Efficacy of Enzalutamide vs Bicalutamide Combined With Androgen Deprivation Therapy in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer A Randomized Clinical Trial, *JAMA Network Open* 2021, 4(1):1-11
- Vaishampayan n 2021_protokół Karmanos Cancer Institute (KCI), Randomized Phase II screening trial of enzalutamide/MDV-3100 and LHRH analogue vs combined androgen deprivation (LHRH analogue + bicalutamide) in metastatic hormone sensitive prostate cancer, Protocol # 2013-083, Version: July 1, 2013, Sept 25 2013, Jan 16, 2014, May15, 2014, June 27, 2014, June 5, 2 2015, February 17, 2017, July 1, 2018, Feb 20, 2020, March 20,2020

CHAARTED

- CHAARTED_protokół Sweeney C.J., Jarrard D., Wang W., CHAARTED: Chemo-Hormonal therapy vs. Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in prostate cancer, 28 July 2006
- Kyriakopoulos 2018 Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A. i in., Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Apr 10;36(11):1080-1087
- Sweeney 2015 Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. i in., Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):737-46

GETUG AFU-15

- Gravis 2013 Gravis G., Fizazi K., Joly F. i in., Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Feb;14(2):149-58.
- Gravis 2016 Gravis G., Boher J.M., Joly F. i in., Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol.* 2016 Aug;70(2):256-62.
- Gravis 2018 Gravis G., Boher J.M., Chen Y.H. i in., Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol.* 2018 Jun;73(6):847-855.

HORRAD

- Boevé 2019 Boevé L.M.S., Hulshof M.C.C.M., Vis A.N. i in., Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *European Urology* 75 (2019) 410; 418

STAMPEDE-1

- Clarke 2019 Clarke N.W., Ali A., Ingleby F.C. i in., Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol.* 2019 Dec 1;30(12):1992-2003.
- James 2016 James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W. i in., Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1163; 77

STAMPEDE_ Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy A multi-arm multi-stage
protokół randomised controlled trial, Version: 21.0, 20 October 2020

STAMPEDE-4

- Parker 2018 Parker C.C., James N.D., Brawley C.D. i in., Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392: 2353; 66
- STAMPEDE_ Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy A multi-arm multi-stage
protokół randomised controlled trial, Version: 21.0, 20 October 2020

Wtórne

- ab. konf. Armstrong 2021 Armstrong, AJ, T Iguchi, AA Azad i in. „LBA25 Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: a phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC)” (2021) vol. 32, suppl. 5: S1300-S1301
- ab. konf. ESMO 2021 <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2021/esmo-2021-prostate-cancer/132209-esmo-2021-lba25-final-overall-survival-os-analysis-from-arches-a-phase-3-randomized-double-blind-placebo-pbo-controlled-study-of-enzalutamide-enza-androgen-deprivation-therapy-adt-in-men-with-metastatic-hormone-sensitive-prostate-cancer-mhspc.html> (data dostępu: 10.04.2022 r.)
- Azad 2021 Azad, AA, AJ Armstrong, A Alcaraz i in. „Efficacy of enzalutamide in subgroups of men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer based on prior therapy, disease volume, and risk”, *Prostate Cancer Prostatic Dis* (2021)
- Chen 2020 Chen J., Ni Y., Sun G. i in., Comparison of Current Systemic Combination Therapies for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer and Selection of Candidates for Optimal Treatment: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis, *Front Oncol* 2020, 10:519388
- Di Nunno 2020 Di Nunno V., Santoni M., Mollica V. i in., Systemic Treatment for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: A Comprehensive Meta-Analysis Evaluating Efficacy and Safety in Specific Sub-Groups of Patients, *Clin Drug Investig.* 2020, 40(3):211-226
- Ferro 2021 Ferro M., Lucarelli G., Crocetto F. i in., First-line systemic therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review with novel findings, *Hematology* 2021, 157(103198):1-8
- Marchioni 2020 Marchioni M., Di Nicola M., Primiceri G. i in., New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis, *The Journal of Urology* 2020, 203:751-759
- Pyrgidis 2020 Pyrgidis N., Vakalopoulos I., Sountoulides P., Endocrine consequences of treatment with the new androgenreceptor axis-targeted agents for advanced prostate cancer, *Hormones* 2020
- Sathianathen 2020 Sathianathen N.J., Koschel S., Thangasamy I.A. i in., Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol.* 2020 Mar;77(3):365-372
- Stockler 2022 Stockler, MR, AJ Martin, ID Davis, HM Dhillon, SD Begbie, KN Chi, S Chowdhury, i in. „Health-Related Quality of Life in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer: ENZAMET (ANZUP 1304), an International, Randomized Phase III Trial Led by ANZUP”
- Wang 2020 Wang Y.; Gui H.; Wang J. i in., Comparative Efficacy of Combined Radiotherapy, Systemic Therapy, and Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis and Systematic Review, *Front. Oncol.* 10:567616.
- Wang 2021 Wang L., Paller C.J., Hong H. i in., Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2021;7(3):412-420
- Wenzel 2021 Wenzel M., Würnschimmel C., Nocera L. i in., Overall Survival After Systemic Treatment in High-volume Versus Low-volume Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review and Network Meta-analysis, *Eur Urol Focus.* 2021; 21(00109-7):2405-4569

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO 2021 Virgo KS i in. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 39:1274-1305. DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03256>

| | |
|--------------------|--|
| AUA/ASTRO/SUO 2020 | Algorytm dla wytycznych AUA/ASTRO/SUO. https://www.auanet.org/documents/Guidelines/PDF/Advanced%20Prostate%20Cancer%20Algorithm.pdf (dostęp: 29.04.2022) |
| AUA/ASTRO/SUO 2021 | Lowrance W i in. Advanced prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline. AUA, 2020. https://www.auanet.org/documents/Guidelines/PDF/Advanced%20Prostate%20Cancer%20Guideline.pdf (dostęp: 29.04.2022) |
| CADTH 2020 | CADTH DRUG REIMBURSEMENT REVIEW Pharmacoeconomic Report ENZALUTAMIDE (XTANDI) (Astellas Pharma Canada, Inc.) Indication: In combination with androgen-deprivation therapy for the treatment of patients with metastatic castration sensitive prostate cancer. September 23, 2020, strona: 10209EnzalutamidemCSPC_frnRec_EarlyConv_REDACT_ApprovedbyChair_Post23Sep2020_final.pdf (cadth.ca) |
| CADTH 2020a | pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (PERC) FINAL RECOMMENDATION https://www.cadth.ca/enzalutamide-xtandi-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer-details (dostęp: 09.05.2022) |
| ESMO 2020 | Parker C i in. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Sep;31(9):1119-1134. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011 |
| EAU 2022 | Mottet N I in. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP – SIOG Guidelines on Prostate cancer. European Association of Urology 2022. https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022_2022-04-25-063938_vfos.pdf (dostęp: 22.03.2022) |
| G-Ba 2021 | https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8038/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_TrG_EN.pdf (dostęp: 09.05.2022) |
| HAS 2021 | TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 21 JULY 2021. The legally binding text is the original French opinion version. Enzalutamide XTANDI 40 mg film-coated tablets New indication. Strona: Microsoft Word - XTANDI_210921_SUMMARY_CT19235 (has-sante.fr) |
| NCCN 2022 | NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer Version 3.2022 — January 10, 2022. |
| NICE 2006 | NICE technology appraisals [TA101], Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer , 2006, Strona: http://www.nice.org.uk/guidance/ta101 |
| NICE 2021a | Single Technology Appraisal Enzalutamide for treating hormone-sensitive metastatic prostate [ID1605], strona: https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10488/documents/committee-papers |
| NICE 2021b | Prostate cancer: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 9 May 2019. Last updated 15 December 2021. www.nice.org.uk/guidance/ng131 (dostęp: 22.03.2022) |
| NICE 2021c | Enzalutamide for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer. Technology appraisal guidance Published: 7 July 2021. www.nice.org.uk/guidance/ta712 |
| PTOK 2013 | Borówka A, Fijuth J, Potemski P. Rak gruczołu krokowego. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 rok http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_07_Nowotwory_ukladu_moczowo-plciowego_20130301.pdf (dostęp: 29.04.2022) |
| SMC 2022 | SMC2400. Enzalutamide 40mg film-coated tablets (Xtandi). Astellas Pharma Ltd. Published 07 February 2022, Strona: In Confidence (scottishmedicines.org.uk) |

Pozostałe publikacje

| | |
|----------------------|---|
| ADRReports 2021 | European database of suspected adverse drug reaction reports, <i>Xtandi</i> , 2020, https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDA_P&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+145510 (data dostępu 18.05.2021 r.) |
| AWA Erleada | Wniosek o objęcie refundacją leku Erleada (apalutamid) we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego apalutamidem (ICD-10 C61)”. Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.21.2021 |
| Chi 2019 | Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Gomes AJPS, Given R, Soto AJ, Merseburger AS, Ozguroglu M, Uemura H, Ye D, Deprince K, Naini V, Li PDJ, Cheng S, Yu MK, Zhang K, Larsen JS, McCarthy PDS, Pharm B, Chowdhury S. Apalutamide for Metastatic, Castration Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Jul 4;381(1):13-24. |
| ChPL Xtandi EMA 2021 | Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi (06.2021) Assessment report, Xtandi International non-proprietary name: enzalutamide |
| Farkkila 2013 | Färkkilä N., Torvinen S., Roine R.P. i in., Health-related quality of life among breast, prostate, and colorectal cancer patients with end-stage disease, Quality of Life Research, 2013; 23(4):1387–1394 |
| FDA 2019 | Food and Drug Administration, Highlights of Prescribing Information, Xtandi (enzalutamide) capsules, for oral use, 12/2019, 1-31 |
| Fizazi 2019 | Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Ozguroglu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, Sulur G, Luna Y, Li S, Mundle S, Chi KN. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed highrisk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, doubleblind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 May;20(5):686-700 |
| Gajewski 2018 | Gajewski P., Szczeklik A., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2018, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018 |
| Lloyd 2015 | Lloyd AJ, Kerr C., Penton J. i in., Health-Related Quality of Life and Health Utilities in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Survey Capturing Experiences from a Diverse Sample of UK Patients, Value in health, 2015; 18(8):1152-7 |
| Milecki 2011 | Milecki P., Przerzuty do kości: możliwości radioterapii, Onkologia w Praktyce Klinicznej, 2011; 7, 5: 264–268 |
| Murasawa 2019 | Murasawa H., Sugiyama T., Matsuoka Y. i in., Health utility and health-related quality of life of Japanese prostate cancer patients according to progression status measured using EQ-5D-5L and FACT-P, Quality of Life Research, 2019 |
| PRAC 2014 | European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 3-6 February 2014, EMA/158631/2014, 1-72 |

- PRAC 2014a European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 10-13 June 2014, EMA/PRAC/438418/2014, 1-75
- PRAC 2014b European Medicines Agency, PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 10-13 June 2014, EMA/PRAC/337405/2014, 1-9
- PRAC 2015 European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 09-12 March 2015, EMA/PRAC/257790/2015, 1-89
- PRAC 2015a European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 07-10 September 2015, EMA/PRAC/722174/2015, 1-153
- PRAC 2016 European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 24-27 October 2016, EMA/PRAC/127425/2017, 1-89
- PRAC 2017 European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 6-9 March 2017, EMA/PRAC/287540/2017, 1-97
- PRAC 2017a European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes for the meeting on 3-6 July 2017, EMA/PRAC/631448/2017, 1-107
- PRAC 2018 European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 14-17 May 2018, EMA/PRAC/394603/2018, 1-113
- PRAC 2018a European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 09-12 July 2018, EMA/PRAC/576790/2018, 1-122
- PRAC 2018b European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 03-06 September 2018, EMA/PRAC/675727/2018, 1-137
- PRAC 2020 European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 31 August; 03 September 2020, 1-109
- PRAC 2020a European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), PRAC minutes on 23 - 26 November 2020, 1-88
- Sandblom 2004 Sandblom G., Carlsson P., Sennfält K. i in., A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer, *British journal of cancer*, 2004; 90(6):1163-8
- Siegel 2020 Siegel DA, et al. Prostate Cancer Incidence and Survival, by Stage and Race/Ethnicity — United States, 2001–2017, *Centers for Disease Control and Prevention*, 2020; 69(41): 1473-80
- Sung 2021 Sung W., Choi H., Luk P., So T., *A cost-effectiveness analysis of systemic therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, *Frontiers in Oncology*, February 2021, Volume 11, Article 627083
- WHO degareliks World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L02BX02
- WHO UMC 2021 World Health Organization Uppsala Monitoring Centre, Xtandi, 2020, <http://www.vigiaccess.org/> (dostęp: 18.05.2021 r.)
- Wolff 2012 Wolff J.M., Donatz V., Klier J. i in., Quality of life among german patients with metastatic castration-resistant prostate cancer, *Value In Health* 15, 2012; A431
- Zhang 2021 Zhang P., Xie D., Li Q., Adding enzalutamide to first-line treatment for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a cost-effectiveness analysis, *Frontiers in Public Health*, February 2021, Volume 9, Article 608375

15. Załączniki

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania Agencji

Tabela 99. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 15.03.2022 r.)

| Nr | Kwerenda | Liczba trafień |
|-----|---|----------------|
| #39 | #35 OR #36 Filters: English, Polish Sort by: Most Recent | 130 |
| #38 | #35 OR #36 Filters: English Sort by: Most Recent | 130 |
| #37 | #35 OR #36 Sort by: Most Recent | 135 |
| #36 | #8 AND #31 Filters: Randomized Controlled Trial Sort by: Most Recent | 45 |
| #34 | #8 AND #31 Sort by: Most Recent | 486 |
| #35 | #32 AND #34 Sort by: Most Recent | 127 |
| #32 | randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] Sort by: Most Recent | 1 011 809 |
| #31 | #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 Sort by: Most Recent | 442 793 |
| #30 | "radiotherapy"[MeSH Terms] Sort by: Most Recent | 200 194 |
| #29 | "docetaxel"[MeSH Terms] Sort by: Most Recent | 11 614 |
| #28 | "gonadotropin releasing hormone"[MeSH Terms] Sort by: Most Recent | 33 445 |
| #27 | "enzalutamide"[Supplementary Concept] Sort by: Most Recent | 1 265 |
| #26 | enzalutamide[Title/Abstract] OR mdv3100[Title/Abstract] OR "mdv-3100"[Title/Abstract] OR "mdv 3100"[Title/Abstract] OR deprivation[Title/Abstract] OR goserelin[Title/Abstract] OR leuprorelin[Title/Abstract] OR leuporelide[Title/Abstract] OR triptorelin[Title/Abstract] OR degarelix[Title/Abstract] OR docetaxel[Title/Abstract] OR radiotherapy[Title/Abstract] Sort by: Most Recent | 293 154 |
| #8 | #5 or #7 Sort by: Most Recent | 674 |
| #7 | #1 and #3 and #6 Sort by: Most Recent | 515 |
| #6 | "prostatic neoplasms"[MeSH Terms] Sort by: Most Recent | 140 613 |
| #5 | #1 and #3 and #4 Sort by: Most Recent | 674 |
| #4 | prostat*[Title/Abstract] Sort by: Most Recent | 237 586 |
| #3 | hormone sensitive[Title/Abstract] Sort by: Most Recent | 4 987 |
| #1 | metastatic[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] Sort by: Most Recent | 560 820 |

Tabela 100. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 15.03.2022 r.)

| Nr | Kwerenda | Liczba trafień |
|----|--|----------------|
| 1 | (metastatic or metastas*).ab,kw,ti. | 729 816 |
| 2 | hormone sensitive.ab,kw,ti. | 5 500 |
| 3 | "prostat*".ab,kw,ti. | 303 451 |
| 4 | 1 and 2 and 3 | 1 192 |
| 5 | exp prostate cancer/ | 225 962 |
| 6 | 1 and 2 and 5 | 1 136 |
| 7 | 4 or 6 | 1 193 |
| 8 | (enzalutamide or mdv3100 or "mdv-3100" or "mdv 3100" or deprivation or goserelin or leuprorelin or leuporelide or triptorelin or degarelix or docetaxel or radiotherapy).ab,kw,ti. | 371 127 |
| 9 | exp enzalutamide/ | 7 724 |
| 10 | exp goserelin/ or exp leuprorelin/ or exp triptorelin/ | 18 237 |
| 11 | exp degarelix/ | 1 003 |
| 12 | exp docetaxel/ | 65 251 |
| 13 | exp radiotherapy/ | 526 147 |
| 14 | 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 | 729 455 |
| 15 | 7 and 14 | 943 |
| 16 | (randomized or randomised or randomly).ab,kw,ti. | 1 326 036 |

| | | |
|----|---|-----|
| 17 | 15 and 16 | 295 |
| 18 | limit 15 to randomized controlled trial | 166 |
| 19 | 17 or 18 | 305 |
| 20 | limit 19 to (english or polish) | 299 |

Tabela 101. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 15.03.2022 r.)

| Nr | Kwerenda | Liczba trafień |
|-----|---|----------------|
| #1 | (metastatic OR metastas*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 46 595 |
| #2 | (hormone sensitive):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 4 543 |
| #3 | (prostat*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 23 856 |
| #4 | #1 and #2 and #3 | 381 |
| #5 | MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees | 6 042 |
| #6 | #1 and #2 and #5 | 118 |
| #7 | #4 OR #6 | 381 |
| #8 | (enzalutamide OR mdv3100 OR "mdv-3100" OR "mdv 3100" OR deprivation OR goserelin OR leuprorelin OR leuprorelide OR triptorelin OR degarelix OR docetaxel OR radiotherapy):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 50 652 |
| #9 | MeSH descriptor: [Docetaxel] explode all trees | 2 256 |
| #10 | MeSH descriptor: [] explode all trees | 0 |
| #11 | MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees | 6 545 |
| #12 | MeSH descriptor: [Gonadotropin-Releasing Hormone] explode all trees | 2 737 |
| #13 | #8 or #9 or #10 or #11 or #12 | 52 581 |
| #14 | #7 and #13 | 337 |
| #15 | (randomly or randomized or randomised):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1 142 624 |
| #16 | #14 AND #15 | 277 |

Załącznik 2. Uzgodniony projekt programu lekowego

LECZENIE HORMONOWRAŻLIWEGO RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI (ICD-10 C61)

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|---|--|---|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>1. Leczenie hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego enzalutamidem</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia enzalutamidem w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) Potwierdzona obecność przerzutów (cecha M1) w dedykowanych badaniach obrazowych 3) Leczenie deprywacją androgenów rozpoczęte nie wcześniej niż 3 miesiące przed włączeniem do programu lekowego; <ol style="list-style-type: none"> a) Możliwe wcześniejsze leczenie deprywacją androgenów jako leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe po leczeniu radykalnym, które trwało 36 miesięcy lub krócej i zostało zakończone ponad 9 miesięcy przed planowanym włączeniem do programu lekowego 4) Stan sprawności 0 lub 1 według klasyfikacji ECOG; 5) Wiek powyżej 18. roku życia. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>1.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> | <p>1. Dawkowanie w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego enzalutamidem</p> <p>Dawkowanie oraz dopuszczalne modyfikacje dawkowania zgodne z charakterystyką produktu leczniczego.</p> | <p>1. Leczenie hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego enzalutamidem</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child-Pugh przed rozpoczęciem leczenia; 3) oznaczenie stężenia kreatyniny oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności nerek przed rozpoczęciem leczenia; 4) scyntygrafia kości (badanie aktualne, nie starsze niż 4 miesiące); 5) obrazowanie (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej; 6) oznaczenie stężenia PSA. <p>1.2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie stężenia PSA i testosteronu co 3 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) ciężka niewydolność nerek lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Klasa C wg Child-Pugh); 3) wcześniejsza chemioterapia docetaksalem 4) stosowanie leków antyresorpcyjnych wpływających na metabolizm kostny <ol style="list-style-type: none"> a) nie dotyczy leków stosowanych w leczeniu osteoporozy 5) niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego; 6) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; 7) rozpoznanie raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego 8) wcześniejsze leczenie apalutamidem, darolutamidem, enzalutamidem lub octanem abirateronu; 9) napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia. <p>1.4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk w scyntygrafii kości, potwierdzona badaniem obrazowym po 6 tygodniach lub/i • progresja zgodnie z kryteriami RECIST; 3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego; 4) rezygnacja świadczeniobiorcy. | | <p>miesiące;</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji; 3) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej; 4) scyntygrafia kości oraz tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny w przypadku podejrzenia progresji klinicznej lub progresji biochemicznej oraz zawsze w przypadku wskazań klinicznych <p>Następne badania w ramach monitorowania w przypadku podejrzenia progresji klinicznej lub biochemicznej: scyntygrafia kości co 6 miesięcy oraz tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny wykonywane co 3 miesiące</p> |