



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Xtandi (enzalutamid)
w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych na raka
gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.45.2023

Data ukończenia: 8 lutego 2024 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 o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 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 przedsiębiorców (Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Astellas Pharma Sp. z o.o. i Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 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. i Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ABI	abirateron
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
ADT	terapia deprivacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy)
AE	analiza ekonomiczna
AE/AEs	zdarzenie/zdarzenia niepożądane (ang. adverse event/s)
AESI	zdarzenie niepożądane szczególnie zainteresowania (ang. adverse event of special interest)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APA	apalutamid
AR	analiza racjonalizacyjna
ALT	aminotransferaza alaninowa
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AUA	American Urological Association
AW	analiza wrażliwości
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BPI-SF	Krótki Inwentarz Bólu (ang. Brief Pain Inventory-Short Form)
BSC	leczenie objawowe. (ang. best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
cPFS	czas przeżycia wolnego od klinicznych cech progresji choroby lub zgonu
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CRPC	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (ang. castration-resistant prostate cancer)
ICUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost-utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOC	docetaksel
EAU	European Association of Urology
EBRT	radioterapia z pól zewnętrznych (ang. external-beam radiation therapy)
ECOG	skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia chorego z chorobą nowotworową (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
EQ-5D-5L	pięciopoziomowy europejski kwestionariusz dotyczący pięciu wymiarów jakości życia (ang. The European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)

ENZ	enzalutamid
EORTC QLQ-PR25	kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem u chorych na raka prostaty Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-P	kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (ang. Functional Assessment Of Cancer Therapy-Prostate)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GnRH	gonadoliberyna, hormon uwalniający gonadotropiny (ang. gonadotrophin releasing hormone)
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
HVD	duża objętość choroby (ang. high volume disease)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	istotność statystyczna
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
JNCCN	Journal of the National Comprehensive Cancer Network
KAB	kabazytaksel
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LHRH	hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. luteinizing hormone-releasing hormone)
LVD	mała objętość choroby (ang. low volume disease)
MACE	poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular event)
mCRPC	przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. metastatic castration resistant prostate cancer)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
mHSPC	przerzutowy hormonozależny rak prostaty (ang. metastatic hormone-sensitive prostate cancer)
mCSPC	przerzutowy wrażliwy na kastrację rak prostaty (ang. metastatic castration-sensitive prostate cancer)
mPC	przerzutowy rak gruczołu krokowego (ang. metastatic prostate cancer)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NEPC	neuroendokrynnny rak gruczołu krokowego (ang. neuroendocrine prostate cancer)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHA	nowe leki hormonalne (ang. novel hormonal agents)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. network meta-analysis)
nmCRPC	nieprzerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. non-metastatic castration resistant prostate cancer)
nmHSPC	hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego bez przerzutów (ang. non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer)

NNH	liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed-to-harm)
NNT	liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed-to-treat)
NSAA	niesteroidowy lek o działaniu antyandrogenowym
OLA	olaparyb
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
PRES	zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome)
PSA	swoisty antygen sterczowy (ang. Prostate Specific Antigen)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie (ang. Periodic safety update reports)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life years)
RAD-223	dichlorek radu-223
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RMP	plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższeniu urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
rPFS	przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby (ang. radiographic progression-free survival)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RT/RTH	radioterapia
SAE/SAEs	poważne zdarzenie/zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Event/s)
SBRT	radioterapia stereotaktyczna (ang. stereotactic body radiotherapy)
SD	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SUO	Society of Urologic Oncology
TCR	czas do wystąpienia oporności na kastrację (ang. time to castration resistance)
TEAE	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-emergent adverse 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

TINAT	czas do zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego (ang. time to initiation of new antineoplastic treatment)
TPSA	czas do progresji swoistego antygenu sterczowego (ang. time to prostate specific antigen progression)
TSSE	czas do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (ang. time to symptomatic skeletal event)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UPL	uzgodniony program lekowy
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. 2023 poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
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	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie.....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....	15
3.2. Problem zdrowotny.....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	19
3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	23
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	28
3.5. Refundowane technologie medyczne	31
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	32
4. Ocena analizy klinicznej	34
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	34
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	34
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	36
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	37
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	37
4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	46
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	48
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	50
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	50
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności.....	50
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	64
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	74
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	74
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	74
4.3. Komentarz Agencji.....	80

5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	84
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	84
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	84
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	85
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	88
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej.....	88
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	88
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości	89
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	94
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	95
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	96
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	97
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji.....	97
5.4.	Komentarz Agencji.....	98
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	100
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	100
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy	100
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	101
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	104
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	105
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	107
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	108
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji.....	109
6.4.	Komentarz Agencji.....	110
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	112
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	113
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	115
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	118
11.	Kluczowe informacje i wnioski	120
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	127
13.	Źródła.....	128
14.	Załączniki.....	132

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 07.12.2023
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1682.2023.18.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku.
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Xtandi (enzalutamid), tabl. powl., 40 mg, 112 szt., GTIN: 05909991415242;
 - Wnioskowane wskazanie:
 - Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego.
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie.
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Holandia

Wnioskodawca:

Astellas Pharma Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 16 C
02-092 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 07.12.2023 r., znak PLR.4500.1682.2023.18.MKO (data wpływu do AOTMiT 07.12.2023 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 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Xtandi (enzalutamid), tabl. powł., 40 mg, 112 szt., GTIN: 05909991415242;

w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Dodatkowo w piśmie z dnia 08.12.2023 r., PLR2.4504.731.2023.MK Minister Zdrowia wystosował prośbę o wydanie stanowiska oraz odpowiedź na wystosowane pytania do treści przedłożonych programów lekowych [zlecenia dot. pisma nr PLR.4500.1682.2023.18.MKO z 07.12.2023 r. dla leku Xtandi (enzalutamid) oraz PLR.4500.1833.2023.13.MKO z 07.12.2023 r. dla leku Nubeqa (darolutamid)]. Odpowiedź na wskazane w piśmie kwestie zawarto w rozdz. 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 04.01.2024 r., znak OT.423.1.45.2023.14.DR. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 25.01.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Xtandi (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Wersja 1.2. Warszawa, 23.01.2024 r.
- Analiza kliniczna. Xtandi (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Wersja 1.2. Warszawa, 23.01.2024 r.
- Analiza ekonomiczna. Xtandi (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Wersja 1.2. Warszawa, 11.09.2023 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Xtandi (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Wersja 1.2. Warszawa, 11.09.2023 r.
- Analiza racjonalizacyjna. Xtandi (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Wersja 1.2. Warszawa, 11.09.2023 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Xtandi (enzalutamid), tabletki powlekane, 40 mg, 112, tabl., GTIN: 05909991415242
Kod ATC	L02BB04, antagoniści hormonów i ich pochodne, antyandrogeny
Substancja czynna	enzalutamid
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokując 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.
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”
Kryteria kwalifikacji	<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych.</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) wiek powyżej 18 roku życia; 3) stan sprawności: <ol style="list-style-type: none"> a) 0-1 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem (nmCRPC), enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu) albo b) 0-2 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mHSPC, mCRPC po podaniu docetakselu) kabazytaksemem, olaparybem, dichlorkiem radu Ra-223; 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL); 5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 6) nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii; 7) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 8) brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego. <p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji</p> <p>1.2.1. Chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o małym obciążeniu przerzutami (z ang. low volume disease) apalutamidem albo enzalutamidem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stadium wrażliwości na kastrację; 2) udokumentowane przeciwwskazania do zastosowania docetakselu (nie dotyczy enzalutamidu); 3) brak cech radiologicznej lub biochemicznej progresji u chorych leczonych deprivacją androgenów przed włączeniem do programu; 4) występowanie ≥ 1 przerzutu do kości (jeśli jest ich ≥ 4 to zmiany muszą być ograniczone do kręgosłupa i miednicy) w badaniu scyntygraficznym; 5) nieobecność przerzutów w narządach mięszszowych (dopuszczalne przerzuty w węzłach chłonnych);

	<p>6) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie o założeniu radykalnym, w tym stosowanie hormonoterapii uzupełniającej przez maksymalnie 3 lata, o ile została zakończona co najmniej rok wcześniej;</p> <p>7) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie deprivacją androgenów (kastacja farmakologiczna lub chirurgiczna), ale nie dłużej niż 6 miesięcy na etapie choroby przerzutowej;</p> <p>8) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu;</p> <p>9) niestosowanie leków antyresorpcyjnych wpływających na metabolizm kostny (nie dotyczy leków stosowanych w leczeniu osteoporozy);</p> <p>1.2.2. Chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o dużym obciążeniu przerzutami (z ang. high volume disease) enzalutamidem</p> <p>1) stadium wrażliwości na kastrację;</p> <p>2) udokumentowane przeciwwskazania do zastosowania docetakselu;</p> <p>3) udokumentowane przeciwwskazania do zastosowania octanu abirateronu;</p> <p>4) brak cech radiologicznej lub biochemicznej progresji u chorych leczonych deprivacją androgenów przed włączeniem do programu;</p> <p>5) potwierdzone:</p> <p>a) występowanie ≥ 4 przerzutów do kości, w tym co najmniej jeden przerzut poza kręgosłup i miednicę, w badaniu scyntygraficznym;</p> <p>oraz / lub</p> <p>b) obecność przerzutów w narządach miękkich, w przypadku występowania wyłącznie przerzutów do węzłów chłonnych do programu mogą zakwalifikować się jedynie pacjenci z przerzutami nieregionalnymi (tj. występującymi powyżej rozwidlenia aorty);</p> <p>6) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie o założeniu radykalnym, w tym stosowanie hormonoterapii uzupełniającej przez maksymalnie 3 lata, o ile została zakończona co najmniej rok wcześniej;</p> <p>7) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie deprivacją androgenów (kastacja farmakologiczna lub chirurgiczna), ale nie dłużej niż 6 miesięcy na etapie choroby przerzutowej;</p> <p>8) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu;</p> <p>9) niestosowanie leków antyresorpcyjnych wpływających na metabolizm kostny (nie dotyczy leków stosowanych w leczeniu osteoporozy);</p> <p>(...)</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:</p> <p>a) progresji choroby określonej na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec najniższej wartości osiągniętej w trakcie terapii (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml, chyba że lekarz prowadzący uzna, że leczenie przynosi udokumentowaną korzyść kliniczną i nieuzasadnione jest (albo niemożliwe) zastosowanie terapii kolejnej linii,</p> <p>lub</p> <p>a) progresji choroby ustalonej na podstawie aktualnej klasyfikacji RECIST (dla zmian w tkankach miękkich) lub PCWG (dla zmian w układzie kostnym);</p> <p>2) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności:</p> <p>a) do stopnia 2-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem darolutamidem (nmCRPC), enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu),</p> <p>albo</p> <p>b) do stopnia 3-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mHSPC, mCRPC po podaniu docetakselu) kabazytakselem, olaparybem, dichlorkiem radu Ra-223;</p> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub substancje pomocnicze;</p> <p>4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego lub zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL;</p> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;</p> <p>6) klinicznie istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku;</p> <p>7) rozpoczęcie nowego leczenia z zastosowaniem innego preparatu radioizotopowego, z wyjątkiem zastosowania radioterapii paliatywnej na pojedyncze ogniska przerzutowe (w przypadku leczenia dichlorkiem radu Ra-223);</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.</p>

Dawkowanie	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) poszczególnych leków.</p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii należy utrzymać supresję androgenową z zastosowaniem agonistów lub antagonistów LHRH.</p> <p>(...)</p> <p>3) enzalutamid: zalecana dawka wynosi 160 mg (cztery kapsułki lub tabletki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu.</p> <p>Leków hormonalnych nowej generacji nie należy stosować łącznie z docetaksem ani innymi antyandrogenami lub inhibitorami CYP17.</p> <p>W przypadku wystąpienia zdarzeń losowych albo istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku hormonalnego nowej generacji, jednak nie dłużej niż o 8 tygodni.</p> <p>(...).</p>
Czas leczenia w programie	<p>1) w przypadku zastosowania apalutamidu albo darolutamidu albo enzalutamid albo kabazytakselu albo olaparybu leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia;</p> <p>(...).</p>
Monitorowanie leczenia	<p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. Monitorowanie bezpieczeństwa</p> <p>(...)</p> <p>2.2. Monitorowanie skuteczności</p> <p>1) oznaczenie stężenia PSA, nie rzadziej niż co 3 miesiące, w przypadku stwierdzenia zwiększenia stężenia PSA kolejne oznaczenia należy wykonywać nie rzadziej niż co 1 miesiąc;</p> <p>2) badania obrazowe (RTG/TK/MR) w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji, nie rzadziej niż co 6 miesięcy;</p> <p>3) scyntygrafia nie rzadziej niż co 6 miesięcy;</p> <p>4) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Badania oceniające odpowiedź powinny być wykonywane zawsze przy klinicznym podejrzeniu progresji.</p> <p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <p>a) całkowita odpowiedź (CR),</p> <p>b) częściowa odpowiedź (PR) albo nonCR/nonPD,</p> <p>c) stabilizacja (SD) albo non/CR/nonPD</p> <p>d) progresja (PD),</p> <p>e) całkowite przeżycie (OS) albo czas wolny od progresji (PFS).</p>
Monitorowanie programu	<p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 2.2 dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczorozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>

Zródło: ChPL Xtandi [ostatnia aktualizacja: 01.06.2022 r.], wnioskowany PL

Zgodnie z informacjami podanymi na stronie EMA, zarejestrowane jest także opakowanie leku Xtandi w postaci tabletek powlekanych 80 mg (56 tabletek w opakowaniu), lek Xtandi dostępny jest również w postaci kapsułek miękkich 40 mg (112 kapsułek w opakowaniu).

https://www.ema.europa.eu/pl/documents/all-authorized-presentations/xtandi-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf

[dostęp: 27.12.2023 r.]

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 czerwca 2013 r. (EMA).</p> <p>Data zatwierdzenia produktu leczniczego w leczeniu dorosłych mężczyzn z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami w połączeniu z leczeniem deprywacją androgenów: 30.04.2021 r. (data decyzji Komisji*).</p>
---	---

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Xtandi jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) u dorosłych mężczyzn w połączeniu z leczeniem deprivacją androgenów; leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (ang. castration-resistant prostate cancer, CRPC) bez przerzutów u dorosłych mężczyzn; leczeniu CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana; leczeniu CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP).

Źródło: ChPL Xtandi; EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi> [dostęp: 02.01.2024 r.]

*https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/xtandi-epar-procedural-steps-taken-and-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [dostęp: 22.01.2024 r.]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Xtandi (enzalutamid) był wielokrotnie przedmiotem oceny we wskazaniu dotyczącym leczenia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację w ramach programu lekowego lub w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, natomiast w ocenianym wskazaniu, tj. w leczeniu wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) lek Xtandi był oceniany przez Agencję w 2022 r.

Poniższa tabela przedstawia stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa AOTM dotyczące oceny wnioskowanego produktu leczniczego w leczeniu dorosłych mężczyzn z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami w połączeniu z leczeniem deprivacją androgenów.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2022 z dnia 23 maja 2022 r.¹	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Xtandi (enzalutamidum), tabletki powlekane, 40 mg, 112, tabl., kod GTIN: 05909991415242; Xtandi (enzalutamidum), kapsułka, miękka, 40 mg, 112, kaps., kod GTIN: 05909991080938; do leczenia hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C61). Rada uznaje za niezasadne tworzenie nowego programu lekowego. Rada stoi na stanowisku, iż lek Xtandi (enzalutamid) winien być włączony do wspólnego programu lekowego z abirateronem obejmującego pacjentów z rakiem hormonowrażliwym oraz pacjentów z rakiem opornym na kastrację. <p>Główne argumenty decyzji</p> <ol style="list-style-type: none"> Z uwagi na bardzo dużą analogię w stosowaniu, abirateron i enzalutamid winny znaleźć się w jednym programie lekowym dając lekarzowi leczącemu możliwość lepszego dostosowania terapii do indywidualnych cech pacjenta. Rada pragnie podkreślić, iż z uwagi na równoważną wartość obu leków nie należy akceptować wyższej ceny jednego z nich. Niewykluczony może być efekt konkurencji cenowej pomiędzy nimi.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 46/2022 z dnia 23 maja 2022 r.²	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C61) na zaproponowanych warunkach. Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego stosowanie enzalutamidum (ENZ) skojarzonego z terapią deprivacji androgenowej (ADT), względem stosowania samej terapii ADT, może wpływać na zmniejszenie ryzyka zgonu (HR = 0,61 [95% CI: 0,51; 0,73], metaanaliza włączonych badań) oraz ryzyka progresji radiologicznej lub zgonu - rPFS (HR = 0,39 [95%CI: 0,30; 0,50], badanie ARCHES). W porównaniu pośrednim (metaanaliza sieciowa) wykazano istotną statystycznie przewagę terapii ENZ+ADT w porównaniu ze schematem docetaksel+ADT w zakresie rPFS (HR=0,57 [95% CI: 0,43; 0,75]) oraz przeżycia całkowitego: HR=0,76 [95% CI: 0,62; 0,94]).</p> <p>Prócz wyników dotyczących skuteczności pod uwagę wzięto wyniki z oceny profilu bezpieczeństwa terapii. W badaniach ARCHES, ENZAMET, Vaishampayan 2021 wykazano różnicę istotną statystycznie między grupami badaną i kontrolną w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem (odpowiednio ENZ+ADT: 53,0% vs ADT: 46,7%), a dodatkowo odnotowano stosunkowo wysoki odsetek utraty chorych z badań ARCHES i Vaishampayan 2021 (w badaniu ARCHES: 32,8%, w badaniu Vaishampayan 2021: 80,3%).</p>

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/020/SRP/Xtandi_enzalutamid [dostęp: 29.12.2023 r.]

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/020/REK/Xtandi_enzalutamid [dostęp: 29.12.2023 r.]

	<p>Ponadto, Rada Przejrzystości zwróciła uwagę na porównanie ENZ względem octanu abirateronu, także stosowanym lecz nierefundowanym w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego nie wskazuje na różnice OS, a jedynie na zmiany w badaniu PSA (różnica IS, surogatowy punkt końcowy) i jednocześnie wpływa na ilość zdarzeń niepożądanych (różnica IS). Fakt ten może mieć jednak znaczenie przy porównaniu kosztów obu terapii, gdyż przy braku różnic w efektywności nie mają uzasadnienia różnice w kosztach terapii.</p> <p>Biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz potencjalną korzyść zdrowotną, która wymaga jeszcze udzielenia odpowiedzi na pytanie na ile leczenie ENZ we wnioskowanej populacji wpływa na przeżycie, ewentualne finansowanie leku byłoby uzasadnione pod warunkiem włączenia wnioskowanej populacji do istniejącego programu leczenia raka gruczołu krokowego, obniżeniu jednostkowych kosztów terapii i zabezpieczeniu całkowitych wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją ocenianej technologii.</p>
--	---

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] (40 mg, 112 tabl. powł.)
Kategoria dostępności refundacyjnej	B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Obecnie istniejąca grupa limitowa 1168.0, <i>Enzalutamid</i>
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla leku Xtandi o pacjentów chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o małym obciążeniu przerzutami (z ang. low volume disease) i chorych na mHSPC o dużym obciążeniu przerzutami (z ang. high volume disease). Wnioskowane wskazanie jest definiowane przez szczegółowe kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego (UPL).

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego programu lekowego jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Xtandi (dot. pacjentów z mHSPC).

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Proponowany poziom odpłatności leku Xtandi jest zgodny z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek i kategorii refundacyjnej.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Xtandi w ocenianym wskazaniu w ramach istniejącej grupy limitowej (1168.0, Enzalutamid). Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do ww. kwestii.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

	[redacted]
	[redacted]

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

C61 Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego

Źródło: http://www.onkologia-online.pl/icd10/show/1197,nowotwor_zlosliwy_gruczołu_krokowego [dostęp: 22.01.2024 r.]

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

Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego stanowi 20% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. W 2019 r. standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 48,9/100 000 (1. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 17 638 przypadków), a współczynnik umieralności 13,8/100 000 (5618 zgonów – 2. miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory u mężczyzn). Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50. r.ż. W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Częstość występowania postaci utajonej (wykrywanej autopsyjnie) jest zbliżona na całym świecie.

Etiologia i patogeneza

Do czynników ryzyka zalicza się wiek oraz predyspozycję genetyczną – ryzyko zachorowania jest 2 razy większe, jeśli chorował krewny 1. stopnia, i 5–11 razy większe, gdy chorowało ≥ 2 krewnych 1. stopnia. Częstość postaci dziedzicznej w Polsce nie jest znana, a w krajach Europy Zachodniej szacuje się ją na <10%.

Obraz kliniczny

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem raka gruczołu krokowego zwykle nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości typowe dla łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (częstomocz, nykturia, nagłące parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu). Sporadycznie spotyka się krwinkomocz. W zaawansowanym stadium choroby mogą wystąpić objawy związane z obecnością przerzutów (najczęściej ból kostny).

Podczas badania palcem przez odbytnicę można wykryć guz zlokalizowany w tylnej i bocznych częściach stercza (25–35% guzów nie można wykryć palpacyjnie); typowo wyczuwa się niesymetryczne obszary stwardnień lub guzki (w odróżnieniu od symetrycznego powiększenia i gładkiej powierzchni gruczołu w łagodnym rozroście).

Przebieg naturalny

Rak powstaje w 70% przypadków w obwodowej części gruczołu krokowego, często wieloogniskowo. W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór jest ograniczony do narządu i niemy klinicznie. W fazie choroby inwazyjnej nacieka sąsiadujące tkanki i narządy, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. Przerzuty powstają drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Dochodzi do zajmowania regionalnych węzłów chłonnych, a przerzuty odległe zazwyczaj występują w kościach, rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu.

Ocena zaawansowania

Ocenę przeprowadza się na podstawie badania palcem przez odbytnicę, USG przezodbytnicza (ang. transrectal ultrasonography – TRUS) oraz TK jamy brzusznej i miednicy. W wybranych wypadkach można wykonać MR z cewką doodbytniczą; jest to najdokładniejsza nieinwazyjna metoda oceny zaawansowania miejscowego, zwłaszcza naciekania pęcherzyków nasiennych.

Uproszczona klasyfikacja kliniczna zaawansowania miejscowego według TNM – tab. X.G.2-1 i tab. X.G.2-2.

W przypadku planowania radykalnego leczenia operacyjnego niezbędne jest oznaczenie stężenia PSA we krwi oraz wykluczenie przerzutów odległych (RTG klatki piersiowej, scyntygrafia kośćca), zwłaszcza przy stężeniu PSA >20 ng/ml. Należy również wykonać badania morfologii krwi z rozmazem oraz czynności nerek i wątroby.

Po ustaleniu zaawansowania klinicznego z uwzględnieniem badań dodatkowych można wyróżnić następujące wytyczne wskazuje się, że u pacjentów grupy:

- 1) dużego ryzyka – PSA >20 ng/ml lub ocena w skali Gleasona ≥ 8 pkt, lub zaawansowanie kliniczne T2c/T3,
- 2) małego ryzyka – PSA <10 ng/ml i ocena w skali Gleasona ≤ 6 pkt oraz zaawansowanie kliniczne \leq T2a,
- 3) pośredniego ryzyka – pozostali chorzy.

Leczenie

Wybór metody leczenia uzależniony jest od zaawansowania choroby oraz stanu ogólnego i wieku chorego. W grupie chorych o małym ryzyku jest możliwa sama aktywna obserwacja; podjęcie leczenia odracza się do czasu stwierdzenia progresji biochemicznej lub klinicznej. Leczenie radykalne (operacyjne lub radioterapia) ma zastosowanie u chorych na raka ograniczonego wyłącznie do gruczołu krokowego, przy spodziewanym czasie przeżycia naturalnego ≥ 10 lat.

Leczenie radykalne

1. Leczenie operacyjne

Prostatektomia radykalna polega na całkowitym usunięciu gruczołu krokowego wraz z pęcherzykami nasiennymi oraz węzłami chłonnymi znajdującymi się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Wykładnikiem doszczętności onkologicznej jest spadek stężenia PSA do poziomu nieoznaczalnego ($<0,2$ ng/ml) po ~ 3 tyg. od operacji. Chorych ze zwiększonym stężeniem PSA lub z „dodatnimi” marginesami chirurgicznymi w badaniu histologicznym poddaje się uzupełniającej radioterapii lub hormonoterapii.

Powikłania prostatektomii radykalnej to: brak lub zaburzenia wzdrodu, nietrzymanie moczu, zwężenie zespolenia cewkowo-pęcherzowego.

Obecnie w wielu ośrodkach urologicznych usunięcie gruczołu krokowego wykonuje się z użyciem metod małoinwazyjnych (laparoscopia; chirurgia robotowa) i uzyskuje się bardzo dobre wyniki odległe przy małej częstości powikłań.

2. Radioterapia

Stosuje się:

1) teleradioterapię metodą konwencjonalną lub konformalną (pozwala na podanie większych dawek promieniowania bez narażenia chorego na zwiększone ryzyko powikłań),

2) brachyterapię – można ją zastosować u chorych z małym guzem o niskiej złośliwości.

Powikłania radioterapii to: zaburzenia wzdrodu, nietrzymanie moczu, popromienne zapalenie.

U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia radykalnego dopuszcza się aktywną obserwację z opóźnioną hormonoterapią.

Leczenie systemowe

1. Leczenie hormonalne

Stanowi podstawową metodę leczenia zachowawczego raka gruczołu krokowego. Ma na celu wyeliminowanie endogennych androgenów i zablokowanie receptorów androgenowych u chorego. Hormonoterapia bywa stosowana przed leczeniem operacyjnym lub radioterapią w celu zwiększenia skuteczności tych metod, ale na ogół jest to metoda stosowana u chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego i ma charakter paliatywny.

Najprostszą formą hormonoterapii, skuteczną i obciążoną stosunkowo małym ryzykiem powikłań, jest wycięcie jąder. Wielu chorych jednak jej nie akceptuje. Alternatywę stanowi tzw. supresja farmakologiczna czynności hormonalnej za pomocą analogów GnRH (goserelina, buserelina, leuprorelina, tryptorelina), które zaburzają działanie osi hormonalnej podwzgórze–przysadka–jądra. Stałe stosowanie tych leków prowadzi po przejściowym, kilkudniowym wzroście stężenia testosteronu (co może nasilić w pierwszych dniach terapii dolegliwości chorego), do jego obniżenia do poziomu kastracyjnego.

W określonych sytuacjach (dynamiczny przebieg i występowanie objawów u chorych z masywnymi przerzutami) stosuje się też całkowitą blokadę androgenową, kojarząc analogi GnRH z antyandrogenami (flutamid, bicalutamid, octan cyproteronu, octan medroksyprogesteronu), które blokują działanie androgenów pochodzenia nadnerczowego. Leczenie to prowadzi u prawie wszystkich chorych do przejściowej poprawy klinicznej.

Hormonoterapię u chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego należy kojarzyć z chemioterapią docetakselem w pierwszej linii leczenia (warunek – nie ma przeciwwskazań do chemioterapii). Wyniki ostatnio opublikowanych badań wskazują na większą wartość skojarzonego leczenia antyandrogenowego (kastrowanie w połączeniu ze stosowaniem abirateronu).

U niektórych chorych z wolnym przebiegiem choroby (gdy jedynym objawem jest zwiększone stężenie PSA we krwi) stosuje się tzw. opóźnioną hormonoterapię, rozpoczynaną dopiero z chwilą wyraźnej progresji choroby. Celem tego postępowania jest uniknięcie działań niepożądanych leczenia i zachowanie dobrej jakości życia.

Nie powinno się natomiast opóźniać leczenia u chorych z przerzutami do kości, aby nie dopuścić do złamań patologicznych.

Po uzyskaniu dobrego wyniku hormonoterapię można przerwać (u chorych bez przerzutów w kościach) i wznowić w razie progresji choroby. Ta metoda przerywanej blokady androgenowej może opóźnić wystąpienie hormonooporności.

U części chorych stosuje się wyłącznie monoterapię antyandrogenem z dobrym efektem paliatywnym i małą liczbą działań niepożądanych.

W przypadku wystąpienia progresji choroby w trakcie hormonoterapii można zastosować inny antyandrogen. W razie kolejnej progresji odstawia się lek hormonalny, co może wywołać kilkumiesięczną tzw. remisję z odstawienia.

2. Inne metody

U chorych w dobrym stanie ogólnym z opornością na kastrację można zastosować chemioterapię (samą lub w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym). Inne opcje leczenia chorych na raka stercza z przerzutami opornego na kastrację to:

1) abirateron – wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 i zmniejsza stężenie androgenów do poziomu niższego niż po kastracji chirurgicznej lub po zastosowaniu analogów LHRH;

2) enzalutamid, darolutamid i apalutamid – kompetywnie blokują wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, hamując przemieszczenie aktywnego receptora do jądra komórkowego oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w przypadku raka opornego na leczenie antyandrogenami.

U chorych z rozsiewem w kościach stosuje się bisfosfoniary (udowodnione korzyści przynosi kwas zoledronowy – zmniejsza ból oraz częstość powikłań kostnych i wydłuża czas do ich wystąpienia). Dobry efekt paliatywny przynosi także napromienianie ognisk przerzutowych w kościach. U chorych z rozległymi przerzutami do kości i dolegliwościami bólowymi znajduje zastosowanie systemowe podanie izotopu radioaktywnego (najskuteczniejszy rad-223). Chorzy powinni również otrzymywać właściwe leczenie przeciwbólowe.

Powikłania

1. Zatrzymanie moczu lub utrudnienie odpływu;

Wskazanie do elektroresekcji przezcewkowej (transurethral resection of the prostate – TURP), a jeśli nie ma takiej możliwości – do wytworzenia moczowej przetoki nadłonowej.

2. Nietrzymanie moczu;

3. Zespół ucisku rdzenia kręgowego;

W wyniku złamań patologicznych kręgow oraz inne powikłania kostne spowodowane przerzutami.

4. Cytopenia;

Najczęściej objaw dużego zaawansowania nowotworu z masywnym zajęciem kości (czasem jatrogenne wynikająca z popromiennych zmian w szpiku kostnym); niedokrwistość ma zazwyczaj charakter normochromiczny i normocytowy.

5. Miejscowe naciekanie zmian przerzutowych poza obręb kości;

Zdarza się stosunkowo często, prowadzi do ubytków neurologicznych i bólu neuropatycznego oraz do powstania wyczuwalnych palpacyjnie zmian np. w obrębie żebra; stosuje się paliatywne napromienianie, które może przynieść poprawę kliniczną.

6. Zaburzenia krzepnięcia

Zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego oraz nasilona fibrynoliza w wyniku zwiększonej ilości aktywatora plazminogenu w osoczu i uwalniania plazminy ze zmienionego stercza.

Monitorowanie

Chorzy poddawani hormonoterapii wymagają ścisłej obserwacji w celu wykrycia ewentualnej progresji choroby. Badania kontrolne przeprowadza się co 2–3 mies.; obejmują, oprócz badania podmiotowego i przedmiotowego (w tym badanie palcem przez odbytnicę), oznaczenie stężenia PSA, aktywności fosfatazy zasadowej i stężenia kreatyniny w surowicy oraz morfologii krwi. Badanie scyntygraficzne kośćca, RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej wykonuje się ze wskazań indywidualnych.

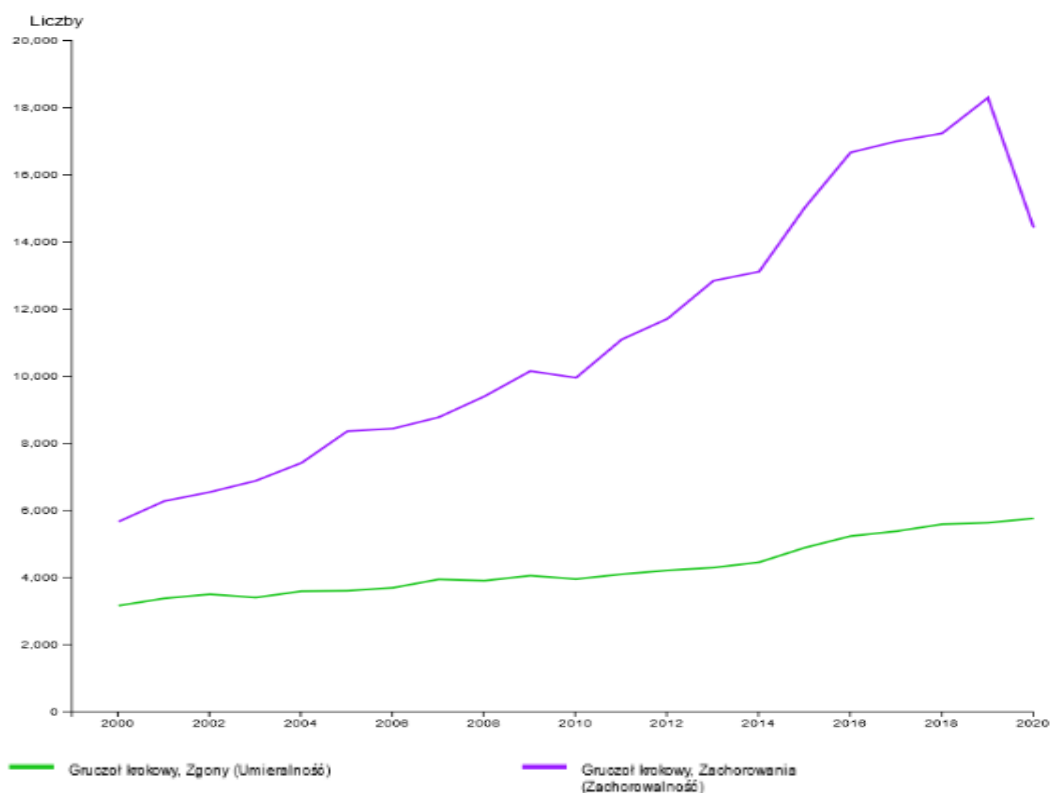
Rokowanie

Przeżycie chorych zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70–85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50–75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18–36 mies. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem – 3–5 lat lub dłużej.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane KRN

Zgodnie z danymi Krajowego rejestru nowotworów w 2020 roku liczba zachorowań w Polsce na nowotwór gruczołu krokowego (C61) wyniosła 14 412, natomiast liczba zgonów wyniosła 5 748. W 2020 roku obserwowano spadek liczby zachorowań najprawdopodobniej spowodowany pandemią koronawirusa SARS-CoV-2. Szczegółowy przedstawiono na rycinie i w tabeli poniżej.



Rysunek 1 Zgony i zachorowania – nowotwór gruczołu krokowego w latach 2000-2020 wg dane KRN

Źródło: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [dostęp: 22.01.2024 r.]

Tabela 5. Zgony i zachorowania – nowotwór gruczołu krokowego w latach 2015-2020 wg danych KRN

Parametr	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba zachorowań	15 009	16 650	16 982	17 219	18 279	14 412
Liczba zgonów	4 876	5 220	5 365	5 574	5 618	5 748

Źródło: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [dostęp: 22.01.2024 r.]

Dane NFZ

W trakcie prac nad AWA uzyskano dane z bazy NFZ, udostępnione Agencji, dotyczące liczby osób oraz liczby i kosztów związanych z poszczególnymi świadczeniami dot. realizacji programu lekowego (PL) „B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”. . Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

Tabela 6. Liczba pacjentów oraz dane kosztowe związane z realizacją PL B.56 w latach 2018-2023

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022	2023*
Dane NFZ z realizacji PL – „B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”						
Liczba pacjentów leczonych	2 119	2 812	3 658	4 213	5 092	4 531
Średnia wiek pacjentów leczonych	70,70	71,45	71,97	72,32	72,73	73,08
Mediana wieku pacjentów leczonych	70	71	72	72	73	73
Liczba pacjentów rozpoczynających terapię	1 444	1 687	2 016	2 020	2 486	1 226
Średnia wiek pacjentów rozpoczynających terapię	71,63	72,15	72,29	72,43	72,72	72,17
Mediana wieku pacjentów rozpoczynających terapię	71	72	72	72	73	72
5.08.07.0000001 HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU						
Liczba pacjentów	231	219	211	206	220	152
Suma krotność	778	275	310	293	307	213
Suma wartość [PLN]	411 589,90	378 346,92	368 583,32	345 141,53	395 940,72	294 566,57
Średnia cena [PLN]	529,04	1 375,56	1 188,98	1 176,27	1 288,28	1 385,00
5.08.07.0000003 HOSPITALIZACJA W TRYBIE JEDNODNIOWYM ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU						
Liczba pacjentów	334	362	509	619	724	710
Suma krotność	1 083,00	1 187,05	1 802,00	2 378,80	2 908,90	2 082,94
Suma wartość [PLN]	527 108,03	577 644,82	876 505,84	1 157 777,90	1 718 876,00	1 398 012,82
Średnia cena [PLN]	486,71	486,62	486,41	486,71	590,90	671,17
5.08.07.0000004 PRZYJĘCIE PACJENTA W TRYBIE AMBULATORYJNYM ZWIĄZANE Z WYKONANIEM PROGRAMU						
Liczba pacjentów	1 912	2 549	3 310	3 798	4 597	3 932
Suma krotność	10 615,00	14 843,18	19 132,65	23 365,82	27 364,67	14 435,56
Suma wartość [PLN]	1 142 400,76	1 600 250,38	2 065 156,52	2 521 033,53	3 563 649,03	2 133 968,74
Średnia cena [PLN]	107,62	107,81	107,94	107,89	130,23	147,83
5.08.07.0000021 PRZYJĘCIE PACJENTA POŁĄCZONE Z PODANIEM DICHLORKU RADU RA-223						
Liczba pacjentów	138	235	246	222	235	135
Suma krotność	449,00	807,00	777,30	728,78	795,12	380,97
Suma wartość [PLN]	268 908,00	483 720,00	465 900,00	436 989,00	574 796,61	310 412,72
Średnia cena [PLN]	598,90	599,41	599,38	599,62	722,90	814,79
5.08.08.0000063 DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO						
Liczba pacjentów	1 851	2 460	3 161	3 667	4 285	3 605
Suma krotność	848,04	1 145,35	1 564,1	1 959,81	2 318,8	1 151,44
Suma wartość [PLN]	2 333 071,75	3 137 260,92	4 301 562,96	5 391 245,3	7 785 937,62	4 346 713,27
Średnia cena [PLN]	2 751,14	2 739,12	2 750,18	2 750,9	3 357,74	3 775,04

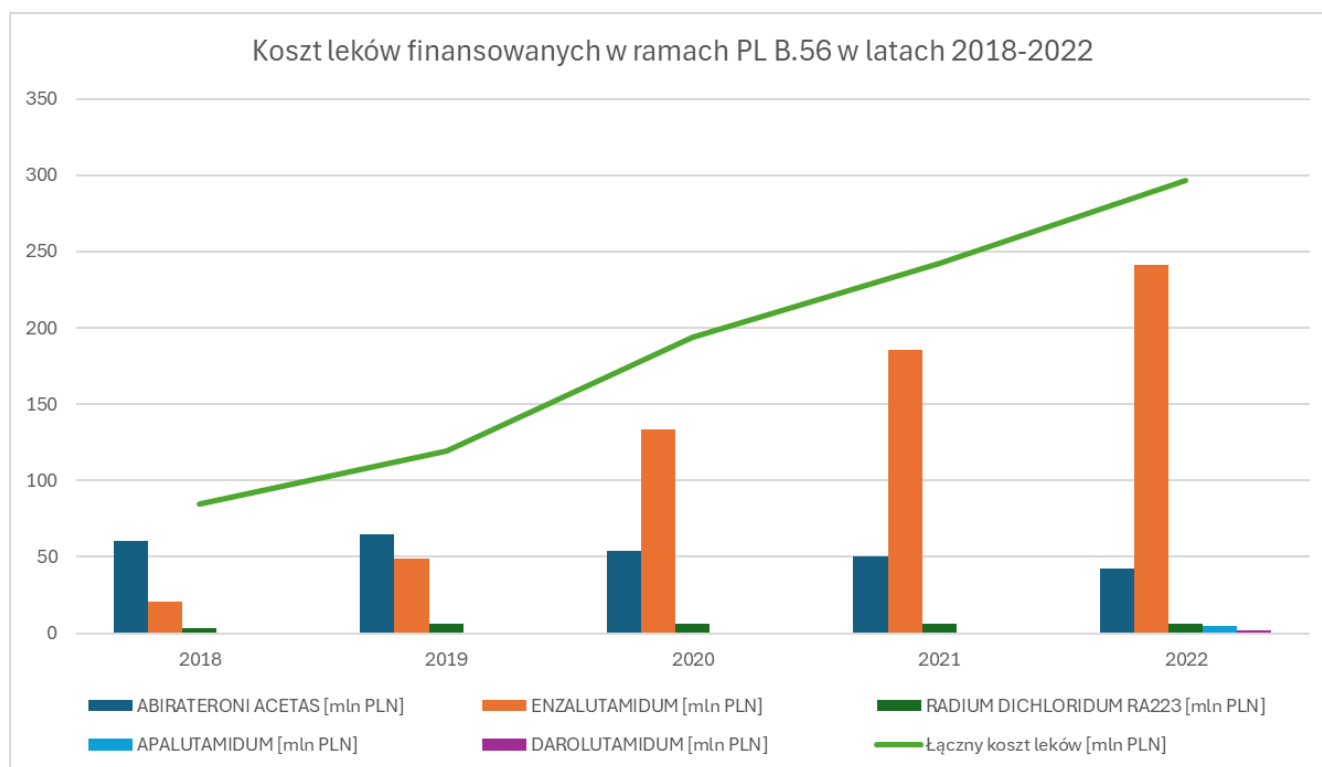
*Rok 2023 na dzień sporządzenia niniejszej analizy był w pełni sprawozdany, rozliczony i zweryfikowany do pierwszej połowy.

Tabela 7. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi leki oraz koszt ich refundacji w latach 2018-2023 w PL B.56 wg danych NFZ

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022	2023*
Liczba pacjentów leczonych w PL B.56 za pomocą substancji czynnej ABIRATERONI ACETAS	1498	1423	1170	1084	990	525
Koszt refundacji substancji czynnej ABIRATERONI ACETAS w ramach PL B.56 [mln PLN]	60,47	64,55	54,07	50,40	42,57	2,94
Liczba pacjentów leczonych w PL B.56 za pomocą substancji czynnej ENZALUTAMIDUM	552	1257	2339	2976	3721	3308
Koszt refundacji substancji czynnej ENZALUTAMIDUM w ramach PL B.56 [mln PLN]	20,85	48,93	133,46	185,37	241,24	142,51
Liczba pacjentów leczonych w PL B.56 za pomocą substancji czynnej RADIUM DICHLORIDUM RA223	130	227	242	238	237	133

Koszt refundacji substancji czynnej RADIUM DICHLORIDUM RA223 w ramach PL B.56 [mln PLN]	3,13	6,04	6,43	6,25	6,39	3,07
Liczba pacjentów leczonych w PL B.56 za pomocą substancji czynnej OLAPARIBUM	-	-	-	-	-	27
Koszt refundacji substancji czynnej OLAPARIBUM w ramach PL B.56 [mln PLN]	-	-	-	-	-	0,98
Liczba pacjentów leczonych w PL B.56 za pomocą substancji czynnej APALUTAMIDUM	-	-	-	-	117	219
Koszt refundacji substancji czynnej APALUTAMIDUM w ramach PL B.56 [mln PLN]	-	-	-	-	4,43	7,21
Liczba pacjentów leczonych w PL B.56 za pomocą substancji czynnej DAROLUTAMIDUM	-	-	-	-	74	122
Koszt refundacji substancji czynnej DAROLUTAMIDUM w ramach PL B.56 [mln PLN]	-	-	-	-	2,04	3,52
Liczba pacjentów leczonych w PL B.56 za pomocą substancji czynnej CABAZITAXELUM	-	-	-	-	-	264
Koszt refundacji substancji czynnej CABAZITAXELUM w ramach PL B.56 [mln PLN]	-	-	-	-	-	2,02
Łączna liczba pacjentów leczonych w PL B.56	2 119	2 812	3 658	4 213	5 092	4 531
Koszt refundacji leków (suma) w ramach PL B.56 [mln PLN]	84,45	119,52	193,96	242,03	296,66	162,26
Łączne koszty świadczeń związanych z wykonaniem PL B.56	4,68	6,18	8,08	9,85	14,04	8,48
Koszt finansowania PL B.56 – łączne koszty leków i wykonanych świadczeń [mln PLN]	89,13	125,70	202,04	251,88	310,70	170,75

*Rok 2023 na dzień sporządzenia niniejszej analizy był w pełni sprawozdany, rozliczony i zweryfikowany do pierwszej połowy.



Rysunek 2. Koszt leków finansowanych w ramach PL B.56 w latach 2018-2022 wg danych NFZ

Eksperci kliniczni

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Oszacowania liczebności pacjentów wg ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	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
prof. dr hab. n. med. Jakub Kucharz				
Chorzy na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o małym obciążeniu przerzutami (ang. low volume disease)*	-	1 500	30%	<i>Szacunki własne</i>
Chorzy na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o dużym obciążeniu przerzutami (ang. high volume disease)*	-	2 500	30%	<i>Szacunki własne</i>

* Szczegółowe kryteria kwalifikacji przedstawiono w projekcie programu lekowego Xtandi.

3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 19 stycznia 2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie aktualnych wytycznych dotyczących leczenia osób dorosłych z mHSPC. Przeszukiwano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw i stowarzyszeń medycznych:

- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- American Urological Association, AUA (<https://www.auanet.org/>);
- European Association of Urology, EAU (<https://uroweb.org/guidelines>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- Polskie Towarzystwo Urologiczne, PTU (<https://pturol.org.pl/guidelines-rekomendacje-ptu/>);

Podczas wyszukiwania skupiono się na odnalezieniu najnowszych wytycznych praktyki klinicznej w zakresie przerzutowego hormonozależnego raka gruczołu krokowego.

Na potrzeby niniejszego raportu przeanalizowano 6 dokumentów polskich, europejskich i amerykańskich towarzystw naukowych, pochodzących z 2023 roku.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi ENZ+ADT jest zalecany u pacjentów z mHSPC HVD, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii oraz u pacjentów z mHSPC LVD.

W wytycznych wskazuje się, że u pacjentów z mHSPC HVD, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii zalecany jest także abirateron + ADT i apalutamid + ADT. Natomiast obok ENZ+ADT u pacjentów z mHSPC LVD zalecany jest octan abirateronu plus prednizon + ADT i apalutamid + ADT, a u wybranych pacjentów ADT w połączeniu z radioterapią.

W rekomendacjach podkreślono, że ADT w monoterapii nie jest zalecane w przypadku przerzutowej choroby wrażliwej na kastrację, chyba że istnieją wyraźne przeciwwskazania do terapii skojarzonej.

W wskazywanych ścieżkach terapeutycznych odniesiono się do postaci choroby LVD i HVD. Jedynie w wytycznych ASCO 2023 zamiast uwzględnienia podziału LVD/HVD większy nacisk położono na czas od rozpoznania choroby. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2023 (Polska)	<p><u>Zalecenia dotyczą postępowania diagnostyczno--terapeutycznego w raku gruczołu krokowego.</u></p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego (ang. metastatic castration-sensitive prostate cancer mCSPC) mCSPC nie powinno się stosować samodzielnej ADT (I, A). • Docetaksel skojarzony z ADT ma porównywalną skuteczność jak ADT skojarzona z nowoczesnymi lekami hormonalnymi (abirateron, enzalutamid, apalutamid, darolutamid) w leczeniu chorych na mCSPC (I, A). • U wszystkich chorych na mCSPC w stadium masywnego rozsiewu należy rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej opartej na połączeniu ADT z nowymi lekami hormonalnymi (ang. novel hormonal agents, NHA) lub docetakselem (I, A). • Terapia 3-lekowa (ADT + docetaksel + abirateron lub darolutamid) charakteryzuje się największą aktywnością w leczeniu chorych na mCSPC (I, A). • Terapia 3-lekowa (ADT+docetaksel+abirateron/darolutamid) stanowi opcję z wyboru dla chorych na masywnie uogólnionego mCSPC (III, B).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Algorytm postępowania u chorych na pierwotnie uogólnionego, wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego (ang. metastatic castration-sensitive prostate cancer, mCSPC);</p> <p>SBRT - radioterapia stereotaktyczna (ang. stereotactic body radiotherapy); NHA - nowoczesne leki hormonalne (octan abirateronu, enzalutamid, apalutamid) (ang. novel hormonal agents); NEPC - neuroendokrynnny rak gruczołu krokowego (ang. neuroendocrine prostate cancer); BSC - leczenie objawowe. (ang. best supportive care)</p> <p>Poziomy jakości dowodów naukowych: I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją; II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych; III — dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV — dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów.</p> <p>Kategorie rekomendacji: A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej; B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej; C — wskazania określone indywidualnie.</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji. Przedstawiono konflikty interesów autorów.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EAU 2023* (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka prostaty.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia pierwszego rzutu hormonowrażliwej choroby przerzutowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Należy zaoferować natychmiastowe leczenie ogólnoustrojowe za pomocą ADT w celu złagodzenia objawów i zmniejszenia ryzyka potencjalnie poważnych następstw zaawansowanej choroby (ucisk rdzenia kręgowego, patologiczne złamania, niedrożność moczowodu) pacjentom z objawową chorobą przerzutową. [siła rekomendacji: silna] Na początku ADT należy zaoferować antagonistę hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) lub orchiektomię pacjentom z zagrażającymi powikłaniami klinicznymi, takimi jak ucisk rdzenia kręgowego lub niedrożność ujścia pęcherza moczowego. [siła rekomendacji: silna] Zaoferuj wczesne leczenie systemowe pacjentom z przerzutami, u których guz nie powoduje objawów [siła rekomendacji: silna]; Należy zaproponować krótkotrwałe podawanie antagonisty receptora androgenowego starszej generacji (AR) pacjentom z przerzutami rozpoczynającym leczenie agonistą LHRH, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia zjawiska „zaostżenia” (ang. flare-up) [siła rekomendacji: słaba]; Nie należy oferować monoterapii antagonistą AR pacjentom z chorobą przerzutową [siła rekomendacji: silna]; Należy omówić terapię skojarzoną, w tym ADT i terapię systemową ze wszystkimi pacjentami z chorobą przerzutową. [siła rekomendacji: silna]; Nie należy oferować monoterapii ADT pacjentom, u których pierwszym objawem jest choroba M1, jeśli nie mają przeciwwskazań do terapii skojarzonej i mają wystarczającą długość życia, aby odnieść korzyści z terapii skojarzonej (> 1 rok) i są gotowi zaakceptować zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. [siła rekomendacji: silna]; Należy zaoferować ADT w połączeniu z octanem abirateronu i prednizonem, apalutamidem lub enzalutamidem pacjentom z chorobą M1, którzy kwalifikują się do schematu. [siła rekomendacji: silna] Należy zaoferować docetaksel tylko w skojarzeniu z ADT plus abirateronem lub darolutamidem pacjentom z chorobą M1, którzy kwalifikują się do leczenia docetakselem. [siła rekomendacji: silna] Należy zaoferować ADT w połączeniu z radioterapią gruczołu krokowego (z zastosowaniem dawek do równoważnych 72 Gy we frakcjach 2 Gy, nienakierowanych na wyleczenie choroby) pacjentom, u których pierwszą prezentacją jest choroba M1 i którzy mają niewielką objętość choroby według kryteriów CHAARTED/choroba M1a. [siła rekomendacji: silna]; Nie należy oferować ADT w połączeniu z jakimkolwiek leczeniem miejscowym (RT/zabieg chirurgiczny) pacjentom z chorobą M1 o dużej objętości (kryteria CHAARTED) poza badaniami klinicznymi (z wyjątkiem kontroli objawów). [siła rekomendacji: silna]; Nie należy oferować ADT w połączeniu z zabiegiem chirurgicznym pacjentom z M1 poza badaniami klinicznymi. [siła rekomendacji: silna]; Pacjentom z przerzutami zaoferuj terapię ukierunkowaną na przerzuty wyłącznie w ramach badań klinicznych lub dobrze zaprojektowanego prospektywnego badania kohortowego [siła rekomendacji: silna] <p>Algorytm postępowania u chorych na pierwotnie uogólnionego, wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego.</p> <p>**Kolejność w porządku alfabetycznym. Zielonym kolorem wyróżniono rekomendację o sile: słaba.</p>
	<p>Siła każdego zalecenia zależy od równowagi między pożądanymi i niepożądanymi konsekwencjami alternatywnych strategii postępowania, jakością danych naukowych (w tym pewnością szacunków) oraz charakterem i zmiennością wartości i preferencji pacjentów.</p> <p>Źródła finansowania: EAU, brak zewnętrznych źródeł finansowania. Przedstawiono konflikty interesów autorów.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2023 (USA)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka prostaty.</p> <p><u>Leczenia systemowe mHSPC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ADT w połączeniu z jednym z następujących: abirateron [Kategoria 1], apalutamid [Kategoria 1]; enzalutamid [Kategoria: 1] lub • ADT w połączeniu z docetakselem i jednym z poniższych: abirateron [Kategoria 1], darolutamid [Kategoria 1]*; lub • ADT w połączeniu z radioterapią z pól zewnętrznych (ang. external-beam radiation therapy, EBRT) do guza pierwotnego u pacjentów z niskim obciążeniem choroby przerzutowej**. dub • ADT^. <p>*Panel zachęca do stosowania ADT z docetakselem i darolutamidem lub abirateronem u pacjentów z chorobą HVD, którzy kwalifikują się do chemioterapii.</p> <p>**EBRT do guza pierwotnego wiąże się z korzyścią w zakresie przeżycia całkowitego u pacjentów z niewielkim obciążeniem przerzutami w momencie rozpoznania choroby przerzutowej, którą w konwencjonalnym obrazowaniu definiuje się albo jako nieregionalną chorobę obejmującą tylko węzły chłonne lub <4 przerzuty do kości i bez przerzutów trzewnych/innych.</p> <p>^ADT jest silnie zalecane w leczeniu skojarzonym choroby wrażliwej na kastrację z przerzutami. Nie zaleca się stosowania ADT w monoterapii w przypadku przerzutowej choroby wrażliwej na kastrację, chyba że istnieją wyraźne przeciwwskazania do terapii skojarzonej.</p> <p>Odnośnie ENZ w wytycznych wskazano, iż: w otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy dotyczące stosowania enzalutamidu w skojarzeniu z ADT u pacjentów z wrażliwym na kastrację rakiem prostaty z przerzutami wykazało poprawę całkowitego przeżycia w porównaniu z samym ADT. W oddzielnym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, enzalutamid zmniejszał ryzyko progresji przerzutów lub zgonu w porównaniu z placebo i wykazał poprawę w zakresie przeżycia całkowitego. Działania niepożądane związane ze stosowaniem enzalutamidu obejmowały: zmęczenie, drgawki i nadciśnienie.</p>
	<p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p>Kategoria dowodów: 1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p> <p>Brak zewnętrznych źródeł finansowania.</p>
ASCO 2023 (USA)	<p>Wytyczne dotyczą wstępnego postępowanie w zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym raku prostaty niepoddanego kastracji (ang. noncastrate):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaksel, abirateron, enzalutamid, apalutamid lub darolutamid, każdy podawany z ADT, reprezentują pięć oddzielnych standardów leczenia dla raka gruczołu krokowego niepoddanego kastracji z przerzutami. Z wyjątkiem trójlekowych terapii obejmujących docetaksel plus abirateron plus ADT i docetaksel plus darolutamid plus ADT, nie można jeszcze zalecić stosowania któregośkolwiek z tych leków w jakiegokolwiek innej szczególnej kombinacji lub w jakiegokolwiek określonej serii. [Typ rekomendacji: oparta na dowodach, nieznanym stosunek korzyści do ryzyka; Jakość dowodów: brak dostępnych dowodów; Siła rekomendacji: silna]; • W przypadku pacjentów z niekastrowanym rakiem prostaty (ang. metastatic noncastrate prostate cancer) z przerzutami i HVD zgodnie z definicją CHAARTED (cztery lub więcej przerzutów do kości, z których jeden lub więcej znajduje się poza kręgosłupem lub miednicą i/lub obecność jakiegokolwiek choroby trzewnej), którzy są kandydatami do leczenia chemioterapią, ale nie chcą lub nie mogą otrzymać terapii trójlekowej (np. ze względu na ograniczenia finansowe), należy zaproponować docetaksel w skojarzeniu z ADT [Typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: Silna dla pacjentów z HVD]; • Pacjentom z niekastrowanym rakiem prostaty z przerzutami de novo, którym podaje się ADT w skojarzeniu z chemioterapią z docetakselem, należy zaproponować terapię trójlekową (darolutamid plus ADT i docetaksel) zgodnie z badaniem ARASENS. W porównaniu z placebo plus ADT i docetakselem, darolutamid plus ADT i docetaksel wykazały istotne korzyści w OS, oprócz znacznie dłuższego czasu wystąpienia opornego na kastrację raka prostaty, progresji bólu, pierwszego zdarzenia kostnego i rozpoczęcia późniejszej ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej [Typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: Silna]; • Pacjentom z chorobą LVD zgodnie z definicją CHAARTED, którzy są kandydatami do chemioterapii, nie należy proponować docetakselu w skojarzeniu z ADT ze względu na brak wystarczających dowodów [Typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: Silna dla pacjentów z LVD]; • W przypadku pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego de novo wysokiego ryzyka, niepoddanym kastracji, dodanie abirateronu do ADT powinno być oferowane zgodnie z badaniem LATITUDE. [Typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna]; • Pacjentom z niekastrowanym rakiem prostaty z przerzutami de novo o niskim ryzyku można zastosować ADT w skojarzeniu z abirateronem zgodnie z badaniem STAMPEDE [Typ rekomendacji: Oparta na dowodach, korzyści

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>przewyższają szkody; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: Umiarkowana dla pacjentów z chorobą niskiego ryzyka według STAMPEDE]</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADT plus enzalutamid należy zaproponować pacjentom z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, zarówno z przerzutami <i>de novo</i>, jak i tymi, którzy otrzymali wcześniejsze terapie, takie jak RP lub RT z powodu zlokalizowanej choroby. Enzalutamid plus ADT wykazał krótkoterminowe korzyści w zakresie przeżycia (bez progresji PSA, bez progresji klinicznej i ogólnie) w porównaniu z samym ADT u pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego niepoddanym kastracji zgodnie z badaniem ENZAMET. Enzalutamid wykazał również poprawę długoterminowego przeżycia dla osób z LVD lub HVD oraz dla osób z LVD lub HVD i niestosujących docetakselu. Według badania ARCHES enzalutamid znacznie skrócił czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, a także ogólne korzyści w zakresie przeżycia i wśród osób z chorobą o dużej objętości, bez wcześniejszego leczenia docetakselem i bez zastosowania ADT lub orchiektomii. [Typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna]; • ADT plus apalutamid należy również zaoferować pacjentom z przerzutowym niepoddanym kastracji rakiem gruczołu krokowego, w tym z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami <i>de novo</i> lub po wcześniejszej terapii, takiej jak RP lub radioterapia miejscowej choroby według badania TITAN. [Typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna]; • ADT w połączeniu z abirateronem i prednizolonem należy rozważyć u pacjentów z niepoddanym kastracji miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów, zamiast kastracji za pomocą monoterapii, ze względu na korzyści związane z przeżyciem wolnym od niepowodzeń według badania STAMPEDE. RT do pierwotnego miejsca była kryterium włączenia do badania STAMPEDE dla pacjentów z nowozdiagnozowanym nowotworem bez przerzutów i bez przerzutów do węzłów chłonnych i zalecana u pacjentów z nowo zdiagnozowaną chorobą bez przerzutów z przerzutami do węzłów chłonnych. Przeżycie wolne od niepowodzenia (czas do najwcześniejszego wystąpienia niepowodzenia biochemicznego, progresji choroby lub zgonu) było znacznie lepsze u pacjentów z chorobą bez przerzutów leczonych ADT plus abirateron i prednizolon w porównaniu z pacjentami leczonymi samym ADT, mimo że ADT plus abirateron był podawany przez dwa lub mniej lat pacjentom z chorobą bez przerzutów. [Typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna]; • Terapię przerywaną ADT (ang. intermittent ADT, IADT) można zaproponować pacjentom z biochemicznie nawrotowym rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów po RP i/lub RT w oparciu o dowody z metaanaliz, wskazujących że IADT nie jest gorszy od ciągłej ADT w odniesieniu do OS. Jest to dodatkowo poparte dowodami z czterech metaanaliz testujących wyższość IADT. Wznowę biochemiczną niskiego ryzyka po RP definiuje się jako czas podwojenia PSA > 1 rok i wynik wg punktacji Gleasona < 8. Wznowę biochemiczną niskiego ryzyka po radioterapii definiuje się jako odstęp do wznowy biochemicznej > 18 miesięcy i wynik punktacji Gleasona < 8. Nawrót biochemiczny wysokiego ryzyka po RP definiuje się jako czas podwojenia PSA < 1 rok lub patologiczny wynik w skali Gleasona równy 8-10. Nawrót biochemiczny wysokiego ryzyka po radioterapii definiuje się jako odstęp do nawrotu biochemicznego < 18 miesięcy lub kliniczny wynik w skali Gleasona równy 8-10. Pacjentom z biochemicznie niskim ryzykiem nawrotu raka gruczołu krokowego bez przerzutów można zaproponować aktywny nadzór. [Typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają szkody [Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna]. <div data-bbox="316 1249 1362 1794" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <pre> graph TD A[Patients with metastatic noncastrate prostate cancer disease] --> B[De novo] A --> C[De novo or after RP, RT, or ADT and no prior chemotherapy] B --> D[Chemotherapy candidate] B --> E[Not chemotherapy candidate] C --> F[ADT + enzalutamide] C --> G[ADT + apalutamide] D --> H[ADT + darolutamide + docetaxel] D --> I[HVD per CHAARTED] I --> J[ADT + abiraterone + prednisone/prednisolone + docetaxel] E --> K[High risk per LATITUDE] K --> L[ADT + abiraterone + prednisone/prednisolone] M[Extenuating circumstances, ie, lack of access to androgen receptor targeted agents, insurance issues, etc] --> N[ADT + docetaxel] </pre> </div> <p>Algorytm postępowania u chorych na niekastrowanego raka prostaty z przerzutami.</p> <p>Źródło finansowania: ASCO. Przedstawiono konflikty interesów autorów.</p>
<p>AUA/SUO 2023 (USA)</p>	<p>Wytyczne dot. leczenia zaawansowanego raka prostaty. Rak prostaty hormonowrażliwy z przerzutami (mHSPC):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinicyści powinni oferować ADT za pomocą agonistów lub antagonistów LHRH lub kastracji chirurgicznej u pacjentów z mHSPC. [Silne zalecenie; poziom dowodów: stopień B].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z mHSPC klinicyści powinni zaproponować ADT w połączeniu z terapią ukierunkowaną na szlak androgenowy (octan abirateronu plus prednizon, apalutamid, enzalutamid) lub chemioterapią (docetaksel) [silne zalecenie; poziom dowodów: stopień A]; • U wybranych pacjentów z noworozpoznanym mHSPC klinicyści powinni zaproponować ADT w skojarzeniu z docetaksem i octanem abirateronu z prednizonem lub darolutamidem [silne zalecenie; poziom dowodów: (abirateron) Stopień A/(darolutamid) Stopień B]; • U wybranych pacjentów z mHSPC z przerzutami o małej objętości lekarze mogą zaproponować pierwotną radioterapię gruczołu krokowego w połączeniu z ADT [zalecenie warunkowe; poziom dowodów: stopień C]; • Klinicyści nie powinni oferować antyandrogenów pierwszej generacji (bikalutamid, flutamid, nilutamid) w skojarzeniu z agonistami LHRH pacjentom z mHSPC, z wyjątkiem blokowania wyrzutu testosteronu. [Mocne zalecenie; poziom dowodów: stopień A]; • Klinicyści nie powinni oferować doustnej terapii ukierunkowanej na szlak androgenowy (np. octan abirateronu z prednizonem, apalutamidem, bikalutamidem, darolutomidem, enzalutamidem, flutamidem, nilutamidem) bez ADT u pacjentów z mHSPC [Opinia ekspertów]. <p>W wytycznych dodatkowo wskazano, iż: u pacjentów z nowo zdiagnozowanym mHSPC klinicyści powinni ocenić zasięg choroby przerzutowej (mała lub duża liczba przerzutów). Dużą objętość definiuje się jako większą lub równą czterem przerzutom do kości z co najmniej jednym przerzutem poza kręgosłupem/miednicą i/lub obecnością przerzutów trzewnych. [Umiarkowane zalecenie: poziom dowodu: stopień B].</p>
	<p>System oceny siły rekomendacji AUA łączy typ rekomendacji z siłą dowodów, poziomem pewności, wielkością korzyści lub ryzyka/obciążenia oraz osądem panelu dotyczącym równowagi między korzyściami a ryzykiem/obciążeniami.</p> <p><i>Źródło finansowania: AUA. Przedstawiono konflikty interesów autorów.</i></p>
ESMO 2023 (Europa)	<p>Zaktualizowane zalecenia dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego uwzględniające intensyfikację leczenia i stosowanie nowych leków ogólnoustrojowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADT-docetaksel-abirateron-prednizon jest zalecany jako leczenie pierwszego rzutu u sprawnych mężczyzn z mHSPC, zwłaszcza u chorych z mnogimi przerzutami do kości (>3) lub przerzutami trzewnymi [I, B; ESMO-MCBS v1.1: 4; schemat niezatwierdzony przez EMA lub FDA]. ADT-docetaksel-darolutamid jest również zalecany jako leczenie pierwszego rzutu mHSPC, w tym u pacjentów z mHSPC <i>de novo</i> oraz u tych, u których nastąpiła progresja do choroby przerzutowej [I, B; ESMO-MCBS v1.1: 4]; • Inną opcją leczenia dla mężczyzn z mHSPC jest nowy środek hormonalny (NHA) plus ADT [ADT-abirateron-prednizon (ESMO-MCBS v1.1: 4), ADT-apalutamid (ESMO-MCBS v1.1: 4) lub ADT-enzalutamid (ESMO-MCBS v1.1: 4)], który jest zalecany jako leczenie pierwszego rzutu [I, A]. Obie strategie (NHA-ADT vs terapia trypletowa) nie zostały bezpośrednio porównane; • U mężczyzn z mHSPC ADT w monoterapii powinno być stosowane tylko u mężczyzn wrażliwych, którzy nie tolerują intensyfikacji leczenia [III, C]. <p>ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS), narzędzie mogące pomóc onkologom dokonywać najbardziej efektywnego doboru leczenia przeciwnowotworowego w stosunku do potrzeb chorych. Wynik A i B (dla terapii, które skutkują wyleczeniem) oraz 5 i 4 (dla terapii, które nie skutkują wyleczeniem) stanowią stopień oceny świadczący o znaczącej poprawie.</p> <p>Poziom dowodów i stopień rekomendacji zastosowano przy użyciu systemu przedstawionego w: Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 2001;33:139e144 (Adapted from: Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. Clin Infect Dis. 1994;18:421).</p> <p><i>Źródła finansowanie: brak zewnętrznych źródeł finansowania. Koszty zostały pokryte przez ESMO ze środków centralnych.</i></p>

AUA - American Urological Association; **ASCO** - American Society of Clinical Oncology; **EAU** - European Association of Urology; **ESMO** - European Society for Medical Oncology; **NCCN** - National Comprehensive Cancer Network; **PTU** - Polskie Towarzystwo Urologiczne; **SUO** - Society of Urologic Oncology.

*Wytyczne opracowane przez EAU przy współpracy z: EANM - European Association of Nuclear Medicine, ESTRO - European Society for Radiotherapy and Oncology, ESUR - European Society of Urogenital Radiology, ISUP - International Society of Urological Pathology i SIOG - International Society of Geriatric Oncology.

3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinie do 9 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji raportu otrzymano opinie od prof. dr hab. n. med. Jakuba Kucharza, zastępcy kierownika Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie oraz od Tadeusza Włodarczyka, prezesa Stowarzyszenia Mężczyzn z Chorobami Prostaty „GLADIATOR”, które spełniały kryteria dot. konfliktów interesów.

Ekspert kliniczny prof. Kucharz za istotne klinicznie punkty końcowe w ocenianym wskazaniu uznał czas wolny od progresji choroby, czas przeżycia całkowitego oraz czas do rozpoczęcia chemioterapii, przy minimalnej różnicy

odczuwalnej przez chorego określonej jako wydłużenie czasu do pogorszenia stanu klinicznego oraz nasilenia objawów związanych z progresją choroby, dłuższy czas przeżycia i opóźnienie rozpoczęcia chemioterapii.

Technologie opcjonalne wskazane przez eksperta przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Wskazanie	prof. dr hab. n. med. Jakub Kucharz Zastępca kierownika Oddziału Zachowawczego w Klinice Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
Chorzy na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o małym obciążeniu przerzutami (ang. low volume disease) + odsetek [%] pacjentów stosujących aktualnie/ w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii)	ADT (30/ 30) Według aktualnej wiedzy powinna być stosowana wyłącznie u pacjentów z przeciwwskazaniami do intensywniejszego leczenia.
	ADT+apalutamid (35/ 20)
	ADT+octan abirateronu (35/ 30)
Chorzy na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o dużym obciążeniu przerzutami (ang. high volume disease) + odsetek [%] pacjentów stosujących aktualnie/ w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii)	ADT (30/ 20)
	ADT+octan abirateronu (20/ 15)
	ADT+octan abirateronu + docetaksel (40/ 40) Leczenie rekomendowane u pacjentów z nowo rozpoznanym mHSPC high-volume, nie jest rekomendowane u pacjentów z nawrotowym mHSPC high-volume (populacja niewłączona do badania PEACE-1)

Prof. Kucharz jako najtańszą technologię w populacji LVD jak i HVD wskazał ADT, z kolei za technologię najskuteczniejszą ekspert uznał ADT+octan abirateronu + docetaksel.

Prof. Kucharz zaakceptował treść proponowanego programu lekowego nie wnosząc uwag. Odpowiedzi eksperta na dodatkowe pytania w zakresie treści proponowanego programu lekowego przedstawiono w rozdziale 8. niniejszej AWA.

Odpowiedzi eksperta na pozostałe pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pozostałe pytania

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Jakub Kucharz Zastępca kierownika Oddziału Zachowawczego w Klinice Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>W przypadku chorych na mHSPC z grupy „high-volume” brak refundacji NHA innych niż octan abirateronu, który u części pacjentów nie może być stosowany ze względu na profil działań niepożądanych.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Dostęp do NHA u chorych na mHSPC niezależnie od „obciążenia przerzutami”.</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Nie dostrzegam w przypadku stosowania zgodnie z ChPL.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Nie dostrzegam w przypadku stosowania zgodnie z zapisami programu lekowego.</i>
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą <u>bardziej skorzystać</u> ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Korzyści stwierdzono we wszystkich grupach pacjentów.</i>
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie skorzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Korzyści stwierdzono we wszystkich grupach pacjentów.</i>

Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie całkowicie lub częściowo zastąpiona przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy).	<i>Do leczenia ocenianą technologią mogą zostać zakwalifikowani pacjenci z grupy „high-volume”, którzy nie kwalifikują się do leczenia z wykorzystaniem octanu abirateronu oraz chemioterapii. Z grupy „low-volume” część chorych kwalifikowanych obecnie do leczenia apalutamidem może otrzymać enzalutamid.</i>
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <u>powinna</u> być finansowana ze środków publicznych.	<i>Poszerzenie dostępu do NHA u chorych na mHSPC pozwoli na większą indywidualizację terapii.</i>
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <u>nie powinna</u> być finansowana ze środków publicznych.	<i>Nie stwierdzam.</i>
Czy znane są Państwu inne dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	-
Inne uwagi.	-

Odpowiedzi pana Tadeusza Włodarczyka w imieniu stowarzyszenia pacjentów z chorobami prostaty, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Odpowiedzi stowarzyszenia pacjentów

Pytanie	Tadeusz Włodarczyki Prezes Stowarzyszenia Mężczyzn z Chorobami Prostaty „GLADIATOR”
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	<i>Hormonozależny rak gruczołu krokowego z przerzutami jest stanem poprzedzającym wystąpienie oporności na kastrację charakteryzującą się wysoką śmiertelnością. W momencie wystąpienia objawów – dolegliwości bólowe w okolicy kręgosłupa lędźwiowego, objawy ucisku rdzenia kręgowego, utrata masy ciała lub zmęczenie – pacjenci informują, że mają już chorobę w stopniu zaawansowanym, co skutkuje niepomyślnymi rokowaniami. Zmęczenie fizyczne czy bóle powodują wycofywanie się społeczne pacjentów. Przychodzi uciążliwa konieczność wykonywania wielu badań, hospitalizacja czy przeorganizowanie jakości życia osobistego i zawodowego, a to ma także wpływ na status ekonomiczny osoby chorej. Są to pacjenci w wieku zaawansowanym borykający się także z wieloma uciążliwymi chorobami współistniejącymi.</i>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Rak gruczołu krokowego jest odnotowywany jako pierwszy pod względem zachorowalności i drugim pod względem śmiertelności w Polsce. Dobór najlepszego możliwego leczenia, wpływ na rokowania chorego są uzależnione od wielu czynników – wielkości i umiejscowienia przerzutów po czynniki zależne od nowotworu i samego pacjenta – wiek, choroby współistniejące czy ogólny stan jego zdrowia. Stosowanie aktualnie dostępnych opcji leczenia, nawet przy włączeniu leczenia hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami bez poszerzenia personalizowanej ścieżki dla pacjenta nie przyniesie oczekiwanych rezultatów. Świat w zakresie medycyny spersonalizowanej jest daleko przed nami i w ten sposób pacjent traktowany jest podmiotowo. Zachęcamy do bardziej odważnych decyzji dla ratowania zdrowia i życia całej wielotysięcznej rzeszy pacjentów.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Zauważamy, że od 2016 r. rak gruczołu krokowego pozostaje najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn oraz jest drugą, po raku płuca najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Świat zachodni wnikliwie obserwuje to zjawisko i na różne sposoby szuka rozwiązania problemu. Tam stawia się na edukację szerokiej rzeszy społeczeństwa i kładzie się nacisk na stosowanie wczesnej diagnostyki i profilaktyki nowotworowej. Podstawową diagnostyczną aparaturą jest tam Rezonans Magnetyczny, dający bardzo przejrzysty obraz diagnostyczny. Przy takiej edukacji i diagnostyce liczba pacjentów z chorobą nowotworową w stopniu zaawansowanym jest tam bardzo niska.</i>

	<p>Wczesne rozpoczęcie leczenia pozwala na uzyskanie długotrwałych odpowiedzi, a także utrzymanie dobrej jakości życia tych pacjentów.</p> <p>Dowody kliniczne wskazują, że leczenie nowoczesnymi terapiami hormonalnymi, takimi jak Enzalutamid, wpływa znacząco na wydłużenie przeżycia całkowitego oraz znaczne oddalenie progresji choroby.</p>
<p>Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.</p>	<p>Enzalutamid jest terapią znaną pacjentom i lekarzom w Polsce od 7 lat stosowaną w programie B – 56.</p> <p>Obecnie w programie z Enzalutamidem mogą uczestniczyć chorzy z przerzutami, u których nie stosowano chemioterapii i u których stosowano chemioterapię oraz chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów.</p> <p>Enzalutamid charakteryzuje się niższym wystąpieniem kardiologicznych nieporządanych działań. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne wskazuje, że Enzalutamid cechuje bezpieczeństwo w kontekście toksyczności sercowo – naczyniowej, szczególnie w porównaniu z innymi terapiami NHA. To działanie ochronne jest bardzo ważne, ponieważ zdarzenia sercowo – naczyniowe bywają przyczyną zgonów pacjentów cierpiących z powodu raka prostaty.</p> <p>Każdy pacjent stosujący terapię z Enzalutamidem doświadcza:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wydłużenia przeżycia; - opóźnienia wystąpienia objawów i progresji choroby; - możliwość opanowania działań niepożądanych; - zmniejszenie bólu i doświadczenie poprawy jakości życia w chorobie; <p>Enzalutamid podawany jest doustnie, a to wyklucza gehennę dojazdów pacjenckich do specjalistów dożylnie wstrzykujących ten lek z ampułek.</p>
<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</p>	<p>Oceniana technologia w leczeniu hormono – wrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn w połączeniu z leczeniem deprywacją androgenów.</p> <p>W ostatnim czasie oceniamy grupę terapii lekowych stosowanych w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. W zasadzie można by cieszyć się z tego powodu gdybyśmy mogli brać pod uwagę bezwzględne stosowanie medycyny spersonalizowanej. Ostatnio temat był nagłośniony w Krakowie przy zastosowaniu medycyny spersonalizowanej ratującej życie chłopca.</p> <p>Cały świat wie o tym, że nie da się leczyć wszystkich odmian nowotworów prostaty jednym lekiem. Każdy z omawianych leków ma swoje specyficzne działanie i nie na każdą odmianę raka prostaty działa ten sam lek.</p> <p>Stosowanie medycyny spersonalizowanej pozwala na testowanie poszczególnych leków i dobieranie terapii skutecznej dla danej odmiany nowotworu prostaty.</p> <p>Krakowski przykład zastosowania medycyny spersonalizowanej wskazuje na skuteczność działania w ratowaniu zdrowia i życia pacjentów.</p>
<p>Inne uwagi.</p>	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., obecnie w leczeniu raka gruczołu krokowego finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach wykazu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem:
 - Goserelinum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe - Rak prostaty, odpłatność: ryczałt);
 - Leuprorelinum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe - Rak prostaty, odpłatność: ryczałt);
 - Triptorelinum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe - Rak prostaty, odpłatność: ryczałt);
 - Degarelixum (zakres wskazań: Zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego, odpłatność: ryczałt);
 - Relugolixum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe – zaawansowana postać hormonozależnego raka gruczołu krokowego u pacjentów dorosłych, odpłatność: bezpłatny do limitu);
 - Flutamid (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe, odpłatność: bezpłatny do limitu).
- w ramach katalogu B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego
 - zgodnie z programem lekowym B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (odpłatność: bezpłatnie): apalutamid (jedyne leki w programie finansowane u pacjentów z mHSPC - LVD), darolutamid, enzalutamid, olaparyb, dichlorek radu Ra-223 oraz kabazytaksel.

- w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (z rozpoznaniem C61 wg ICD-10, odpłatność: bezpłatnie):
 - bicalutamidum, carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, docetaxelum, doxorubicinum, etoposidum, gemcytabinum, ifosfamidum, vincristinum, vinorelbinum;
 - octan abirateronu we wskazaniu nowotwór złośliwy gruczołu krokowego w przypadku:
 - leczenia dorosłych pacjentów na nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej; wysokie ryzyko definiowane jest jako występowanie co najmniej 2 z 3 czynników: wskaźnik Gleasona ≥ 8 , obecność ≥ 3 przerzutów do kości, obecność przerzutów do narządów trzewnych (z wyłączeniem węzłów chłonnych). Leczenie należy rozpocząć najpóźniej po trzech miesiącach od wdrożenia deprivacji androgenowej;
 - leczenia bezobjawowych lub skąpo objawowych dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu deprivacji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie;
 - leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii opartej o docetaksel.
- Octan abirateronu może być zastosowany u danego pacjenta na podstawie załączników C.87.a. albo C.87.b. tylko w jednym z wymienionych wskazań. Octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).
- leczenia dorosłych pacjentów na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.87.a., w połączeniu z deprivacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaksel;
 - leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT ≤ 10 mies.);
- Octan abirateronu może być zastosowany u danego pacjenta na podstawie załączników C.87.a. albo C.87.b. tylko w jednym z wymienionych wskazań. Octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Dla populacji HVD: ADT</p> <p>Dla populacji LVD: apalutamid (APA), octan abirateronu (ABI) oraz radioterapia (RTH)</p>	<p><u>Komparator dla populacji high-volume z przeciwwskazaniami docetakselu i octanu abirateronu</u></p> <p>„Biorąc pod uwagę powyższe informacje, w populacji high-volume z przeciwwskazaniami do leczenia docetaksem i octanem abirateronu jest refundowana wyłącznie terapia ADT w monoterapii.</p> <p>Finansowanie apalutamidu jest ograniczone do chorych low-volume, a stosowanie radioterapii jest przeciwwskazane u chorych high-volume.</p> <p>W związku z powyższym apalutamid i radioterapia nie stanowią realnej alternatywy dla enzalutamidu w tak zdefiniowanej populacji chorych. Zgodnie z wytycznymi, monoterapia ADT jest zalecana w szczególnych przypadkach, gdy istnieją przeciwwskazania do terapii skojarzonej. W związku z powyższym komparatorem dla populacji high-volume z przeciwwskazaniami docetakselu i octanu abirateronu jest monoterapia ADT, ponieważ jest to szczególnie populacja chorych z przeciwwskazaniem do terapii skojarzonej, u której zgodnie z wytycznymi można zastosować ADT w monoterapii.”</p> <p><u>Komparator dla populacji low-volume</u></p> <p>„W populacji low-volume finansowany jest apalutamid. Dodatkowo można zastosować octan abirateronu oraz radioterapię.</p>	<p>Agencja uważa, że wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy.</p> <p>Wybrane technologie medyczne są zgodne ze ścieżką terapeutyczną wskazywaną w odnalezionych wytycznych klinicznych oraz finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p>

	<p>Pomimo finansowania w warunkach polskich docetakselu w leczeniu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego, nie został on uwzględniony w ramach komparatorów dla enzalutamidu w populacji low-volume.</p> <p>Warto zauważyć, że na przestrzeni ostatniego roku dokonały się istotne zmiany w zagranicznych wytycznych dotyczących zastosowania docetakselu. Najnowsze wytyczne z 2023 roku zalecają stosowanie docetakselu w terapii trójlekowej. Jest to zmiana względem wytycznych z poprzednich lat, gdzie docetaksel był rekomendowany w terapii dwulekowej w skojarzeniu z ADT. Przykładowo, wytyczne ASCO dopuszczają stosowanie docetakselu w terapii dwulekowej (ADT + DOC) w szczególnych przypadkach, tj. u chorych z HVD, którzy nie chcą lub nie mogą zastosować terapii trójlekowej (np. z powodu braku refundacji). Biorąc pod uwagę analizę finansowania terapii w Polsce, schematy refundowane zawierające docetaksel mogą obejmować ADT + DOC oraz ADT + DOC + ABI. W Polsce nie jest refundowany darolutamid w postaci mHSPC, dlatego opcje finansowane nie zawierają terapii trójlekowej ADT + DOC + DAR. Najnowsze wytyczne ASCO 2023, NCCN 2023 i PTOK 2023 podkreślają, że docetaksel powinien być stosowany u chorych z największym obciążeniem chorobą przerzutową (HVD). W treści zagranicznych wytycznych ASCO 2023 odnaleźć można zalecenie mówiące, iż w podgrupie chorych low volume nie powinno oferować się docetakselu w skojarzeniu z octanem abirateronu, ponieważ dane OS dla chorych o małej objętości z badania PEACE-13 są wciąż zbyt niedojrzałe, aby uzasadniać zalecenie terapii u chorych z LVD. Jeśli jednak chory nie może zastosować terapii trójlekowej, dozwolone jest podanie ADT + DOC, przy czym leczenie to jest również ograniczone do chorych high-volume. Według wytycznych NCCN 2023 i PTOK 2023 docetaksel również może być rozważony u chorych z postacią high-volume, a według ekspertów ESMO 2023 u chorych z kilkoma przerzutami do kości (>3 przerzutów) lub przerzutami do narządów trzewnych – jest to definicja w przybliżeniu odpowiadająca populacji low-volume.”</p>	
--	--	--

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej dla leku Xtandi (enzalutamid, ENZ) 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 refundowanych technologii opcjonalnych – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych osobno dla enzalutamidu, jak i komparatorów w celu przeprowadzenia porównania pośredniego.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Enzalutamid – porównanie bezpośrednie			
Populacja	Dorośli mężczyźni chorzy na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) z: <ul style="list-style-type: none"> dużą objętością choroby (ang. high volume disease, HVD) z przeciwwskazaniem do docetakselu i octanu abirateronu; małą objętością choroby (ang. low-volume disease, LVD). 	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.	Uwzględniona populacja jest zgodna z wnioskowaną, definiowaną w treści UPL.
Interwencja	Enzalutamid stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Xtandi. Zalecana dawka enzalutamidu to 160 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.	Zgodnie z ChPL Xtandi.
Komparator	Populacja HVD z przeciwwskazaniem do docetakselu i octanu abirateronu: <ul style="list-style-type: none"> ADT. Populacja LVD: <ul style="list-style-type: none"> octan abirateronu (ABI), apalutamid (APA), radioterapia (RT). 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. Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	Niezgodne z założonymi.	Brak uwag.
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; 	Niezgodne z założonymi.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Enzalutamid – porównanie bezpośrednie			
	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia związane z układem kostnym; • oporność na kastrację; • ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, bólu); • profil bezpieczeństwa. 		
Typ badań	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) - kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych.</p> <p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</p> <p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).</p> <p>Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.</p>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.	Brak uwag.
Dodatkowe ograniczenia	<p>Publikacje pełnotekstowe.</p> <p><u>Komentarz:</u> Do analizy włączano również materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2021 roku, o ile będą zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań randomizowanych włączonych do analizy, opublikowanych w pełnym tekście.</p> <p>Publikacje w językach: polskim i angielskim.</p> <p>Analizy post-hoc, jeśli będą zawierały wyniki dla chorych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dużą objętością choroby (ang. high volume, HVD); • małą objętością choroby (ang. low-volume, LVD). 	<p>Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.</p> <p>Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.</p> <p>Niezgodne z założonymi.</p>	Brak uwag.
Komparatory – porównanie pośrednie (NMA)			
Populacja	<p>Dorośli mężczyźni chorzy na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • małą objętością choroby (ang. low-volume disease, LVD). <p>Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym Programie Lekowym.</p>	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.	Uwzględniona populacja jest zgodna z wnioskowaną, definiowaną w treści UPL.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • octan abirateronu (ABI), • apalutamid (APA), • radioterapia (RT). 	Niezgodne z założonymi.	Brak uwag.
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Leki spośród wymienionych powyżej. • Leki stosowane w ramach ADT: goserelina, leuprorelina, tryptorelina, degarelik. <p><u>Komentarz 1:</u> Metodyka metaanalizy sieciowej dopuszcza zbudowanie sieci powiązań pomiędzy badaniami porównującymi ADT vs aktywna interwencja (APA, ABI, RT) oraz badaniami porównującymi aktywne interwencje (APA vs ABI, APA vs RT, ABI vs RT).</p> <p><u>Komentarz 2:</u> 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>	Niezgodne z założonymi.	Brak uwag.
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). <p><u>Komentarz:</u> w ramach NMA rozważano analizę parametrów HR dla punktów końcowych wyrażonych jako time-to-event. Odstępiono 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.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Enzalutamid – porównanie bezpośrednie			
Typ badań	Badania randomizowane. Włączano wyłącznie badania, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych w grupie. Publikacje w językach: polskim i angielskim. Publikacje pełnotekstowe.	Opracowania wtórne (przeglądy, opracowania poglądowe), opisy przypadków, badania obserwacyjne, badania jednoramienne. Publikacje w językach innych niż polski i angielski. Materiały konferencyjne.	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych (przeglądy systematyczne i metaanalizy) dla enzalutamidu oraz badań pierwotnych dla poszczególnych komparatorów, z uwagi na potrzebę identyfikacji badań RCT do przeprowadzenia porównania pośredniego w ramach metaanalizy sieciowej (ang. network meta-analysis, NMA), przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Medline (przez PubMed),
- Embase,
- The Cochrane Library.

z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania wyżej wymienionych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów, w celu ograniczenia ilości odnalezionych danych. W żadnym z przeszukań nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów i punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe.

Ponadto Wnioskodawca poszukiwał doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register. Przeszukano również odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa enzalutamidu Wnioskodawca przeszukał publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports), FDA, URPLWMIPIB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Jako datę ostatniego wyszukiwania w elektronicznych systemach baz danych podano: 26 czerwca 2023 r. Wyszukiwanie w bazach dodatkowych przeprowadzono 27 lipca 2023 r.

Według deklaracji Wnioskodawcy selekcji prac dokonało niezależnie dwóch analityków, w przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy w bazach informacji medycznych zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Przeszukano podstawowy zakres baz danych wskazany w Wytocznych HTA Agencji z 2016 r. oraz inne źródła stanowiące uzupełniającą identyfikację danych naukowych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne dla enzalutamidu (w dniu 03.01.2024 r.) w bazie Medline (przez Pubmed) z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji. W wyniku weryfikacyjnego przeglądu systematycznego Agencji odnaleziono dwie metaanalizy sieciowe Lee 2023 oraz Zhou 2023 możliwe do włączenia do AKL Wnioskodawcy, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem ws. wymagań minimalnych z dnia 04.01.2024 r., znak OT.423.1.45.2023.14.DR. W nadesłanym do Agencji uzupełnieniu Wnioskodawca uwzględnił dodatkowe opracowania wtórne.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca ostatecznie odnalazł:

- Badania pierwotne dla ENZ:
 - ARCHES - badanie RCT, podwójne zaślepienie fazy III (5 publikacji - Armstrong 2022, Azad 2021, Iguchi 2021, Stenzl 2020, Armstrong 2019);
 - ENZAMET - badanie RCT, otwarte, fazy III (3 publikacje - Sweeney 2023, Davis 2019, Stockler 2022).
- Badania pierwotne dla komparatorów – porównanie pośrednie (NMA):
 - ABI + ADT vs ADT: badanie RCT STAMPEDE-2 (2 publikacje - Attard 2023, Hoyle 2019); badanie RCT LATITUDE (2 publikacje - Fizazi 2019, Fizazi 2017);
 - APA + ADT vs ADT: badanie RCT TITAN (2 publikacje - Chi 2021, Chi 2019);
 - RT + ADT vs ADT: badanie RCT STAMPEDE-4 (2 publikacje - Parker 2022, Parker 2018); badanie RCT HORRAD (publikacja Boevé 2019).
- Opracowania wtórne dla ENZ (13 publikacji): Mutlu 2023, Jian 2023, Mandel 2023, Hoeh 2023, Wang 2023, Riaz 2023, Yanagisawa 2022, Menges 2022, Mori 2022, Wenzel 2022, Chen 2020, Sathianathen 2020, Wang 2020.

Ponadto w związku z uwagami zawartymi w piśmie ws. wymagań minimalnych z dnia 04.01.2024 r., znak OT.423.1.45.2023.14.DR Wnioskodawca uzupełnił analizę o dwa dodatkowe opracowania wtórne dla ENZ tj. Lee 2023 oraz Zhou 2023.

4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę pierwotnych, randomizowanych badań klinicznych dla enzalutamidu oraz komparatorów, które wykorzystano w AKL Wnioskodawcy. Szczegółowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy Wnioskodawcy znajduje się w załączniku 11.6. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 15. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Enzalutamid			
Badanie ARCHES Armstrong 2022, Azad 2021, Iguchi 2021, Stenzl 2020, Armstrong 2019 Źródło finansowania: Astellas Pharma Inc. oraz Pfizer Inc.	Typ badania: randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wieloośrodkowe fazy III. Liczba ośrodków: 202 ośrodki w 24 krajach w Ameryce Północnej i Łacińskiej, Europie oraz Azji. Randomizacja: chorych zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej. Chorych stratyfikowano według objętości choroby (mała/duża) oraz terapii DOC w ramach leczenia raka prostaty w wywiadzie (brak/ 1-5 cykli/ 6 cykli). Chorobę o dużej objętości definiowano jako obecność przerzutów do trzewi lub, w przypadku braku przerzutów do trzewi, obecność ≥ 4 miejsc z przerzutami do kości, gdzie przynajmniej jedno z tych miejsc będzie poza kręgosłupem oraz kośćmi miednicy. Terapię DOC w wywiadzie definiowano jako ≥ 1 cykl DOC (ale nie więcej niż 6). Randomizacja odbyła się przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi IRT (ang. Interactive Response Technology), na podstawie którego	Kryteria włączenia: <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, homonowrażliwy (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 terapia DOC do 6 cykli w wywiadzie; • oczekiwana długość życia wynosząca ≥ 12 miesięcy według badacza; • brak problemów z przyjmowaniem (polykaniem) leku i przestrzeganiem procedur medycznych; • mężczyźni aktywni seksualnie oraz ich partnerki będące w wieku rozrodczym musieli stosować 2 metody antykoncepcji przez okres od badania przesiewowego do 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku. 	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • radiologiczna progresja choroby lub zgon; • 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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>każdemu choremu nadano unikalny numer identyfikacyjny.</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne.</p> <p>Badacz, sponsor badania i jego zespół, personel badawczy oraz chorzy pozostawali zaślepieni względem stosowanej terapii. Placebo podawano w postaci identycznej jak odpowiadające im dawki tabletek ENZ (wielkość, kształt, opakowanie). Członkowie niezależnego zespołu ds. Monitorowania Danych dotyczących bezpieczeństwa (DSMB, ang. Data Safety Monitoring Board) analizowali niezaślepienie dane dotyczące bezpieczeństwa i mieli dostęp do przydziału dawkowania w celu okresowego przeglądu niezaślepionych danych.</p> <p>W badaniu ARCHES po analizie pierwotnej (data odcięcia: 14.10.2018) zaślepienie w badaniu zostało zniesione, a chorzy w grupie PLC+ADT mogli rozpocząć leczenie ENZ. Łącznie ok. 31% chorych w grupie ADT rozpoczęła leczenie ENZ.</p> <p>Interwencja: ENZ 160 mg/dobę (w postaci 4 białych lub prawie białych, podłużnych miękkich kapsulek żelatynowych, które wypełnione były przezroczystym, żółtawym roztworem zawierającym 2 przeciwutleniacze 40 mg) p.o. w skojarzeniu z ADT. Chorzy nie powinni byli uzupełniać pominiętych ani zwymiotowanych dawek leku.</p> <p>Komparator: PLC (w postaci miękkich kapsulek żelatynowych) p.o. w skojarzeniu z ADT.</p> <p>Leczenie kontynuowano do wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, progresji radiologicznej (potwierdzonej przez ICD) lub rozpoczęcia leczenia badanym lekiem lub nowym leczeniem raka prostaty. Późniejsza, kolejna terapia po przerwaniu leczenia była dozwolona zgodnie z lokalną praktyką. Na podstawie wyników pierwotnej analizy i zalecenia DSMB dotyczącego kontynuacji badania, kwalifikującym się chorym zaproponowano możliwość przejścia do otwartej części badania.</p> <p>W obu grupach część chorych miała zaplanowaną terapię DOC, jednakże w publikacji nie podano informacji na temat ilości chorych poddanych dodatkowej terapii oraz stosowanej dawki.</p> <p>Leczenie wspomagające: podczas badania dozwolone było leczenie wspomagające (nie wymagające przerwania leczenia ENZ) następującymi, ale nie ograniczonymi do wymienionych terapiami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • transfuzja krwi oraz czynnik wzrostu zgodnie ze standardem leczenia; 	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby przed randomizacją podczas terapii ADT i/lub DOC; • farmakoterapia, radioterapia lub operacja z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego w wywiadzie, z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤3 lub ≤6 miesięcy (jeśli chory był leczony DOC) ADT z agonistami lub antagonistami LHRH lub orchiektomia, z lub bez równoczesnego stosowania antyandrogenów przed 1. dniem, bez radiograficznych dowodów progresji choroby lub wzrostu PSA przed 1. dniem badania; ○ jednego cyklu radioterapii paliatywnej lub leczenia chirurgicznego w celu leczenia objawowego choroby przerzutowej, stosowanej co najmniej 4 tygodnie przed 1. dniem badania; ○ ≤6 cykli leczenia DOC zakończonego w ciągu 2 miesięcy od 1. dnia oraz brak dowodów na progresję choroby w trakcie lub po zakończeniu stosowania DOC; ○ terapia ADT stosowana przez <39 miesięcy w wywiadzie i >9 miesięcy przed 1. dniem badania jako terapia neoadjuwentowa/adjuwentowa; • poważna operacja w ciągu 4 tygodni przed 1. dniem badania w wywiadzie; • leczenie inhibitorami 5-α reduktazy (finasteryd, dutasteryd) w ciągu 4 tygodni przed 1. dniem badania w wywiadzie; • leczenie estrogenami, octanem cyproteronu, androgenami w ciągu 4 tygodni przed 1. dniem badania w wywiadzie; • leczenie układowe glukokortykoidami w dawce większej niż ekwiwalent dawki prednizonu wynoszący 10 mg/dobę w ciągu 4 tygodni przed 1. dniem badania w wywiadzie; • leczenie raka gruczołu krokowego aminoglutetymidem, ketokonazolem, octanem abirateronu, enzalutamidem oraz jakimkolwiek innym badanym środkiem hamującym receptor androgenowy lub syntezę androgenów w wywiadzie; • stosowanie leków ziołowych, o których wiadomo, że wykazują aktywność hormonalną w raku prostaty i/lub zmniejszają stężenie PSA w ciągu 4 tygodni przed 1. dniem badania w wywiadzie; • udział w innych badaniach klinicznych w wywiadzie w ciągu 4 tygodni przed 1. dniem badania; • stosowanie biofosfonianów lub denozumabu w ciągu 2 tygodni przed 1. dniem badania (chyba, że były podawane w stałej dawce lub były stosowane w celu leczenia osteoporozy); • obecność przerzutów do mózgu lub aktywne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; • inny nowotwór w ciągu 3 lat przed włączeniem do badania (z wyjątkiem leczonych nowotworów z niskim prawdopodobieństwem nawrotu w ocenie badacza); • wyniki badania laboratoryjnego w badaniu przesiewowym: <ul style="list-style-type: none"> ○ stężenie całkowitej liczby neutrofilii wynoszące <1500/μl, stężenie płytek krwi 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> steroidy (stosowane we wskazaniu innym niż rak prostaty) zgodnie ze standardem leczenia; leki przeciwbólowe zgodnie ze standardem leczenia; paliatywna radioterapia, w tym radioterapia z pól zewnętrznych (EBRT, ang. external beam radiotherapy) lub systemowa terapia z wykorzystaniem radionuklidów; samaru lub strontu); terapia szczepionkowa, która uzyskała autoryzację rynkową i która nie jest wskazana w leczeniu raka prostaty; paliatywne leczenie chirurgiczne w leczeniu zdarzeń kostnych (SRE, ang. skeletal-related events); leczenie hormonalne w leczeniu powikłań analogami LHRH (np. uderzenia gorąca) było dozwolone za zgodą Monitora Badania. <p>Chorzy kontynuowali terapię ADT, obustronną orchiektomią, agonistą lub antagonistą LHRH podczas trwania badania. Ponadto flutamid, bicalutmid lub nilutamid były dozwolone, jeśli były podawane jednocześnie z agonistą lub antagonistą LHRH, aby zapobiec zaostrzeniu choroby.</p> <p>Antyandrogeny w leczeniu raka gruczołu krokowego podczas badania stosowało 34 (5,9%) z 574 chorych w grupie ENZ + ADT.</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> mediana 14,4 miesiąca; data odcięcia danych: 14.10.2018 r. mediana 44,6 miesiąca; data odcięcia danych: 28.05.2021 r. <p>Typ hipotezy: <i>superiority</i></p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ITT, definiowanej w badaniu jako wszyscy chorzy, którzy zostali zrandomizowani, wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.</p>	<p><100 000/μl lub stężenie hemoglobiny <10 g/dl (6,2 mmol/l) (chorzy mogli nie otrzymywać żadnych czynników wzrostu w ciągu 7 dni lub transfuzji krwi w ciągu 28 dni przed wartościami hematologicznymi podczas badania przesiewowego);</p> <ul style="list-style-type: none"> stężenie całkowitej bilirubiny wynoszące $\geq 1,5 \times \text{GGN}$ (z wyjątkiem chorych z udokumentowaną chorobą Gilberta) lub stężenie ALAT lub AspAT wynoszące $\geq 2,5 \times \text{GGN}$; stężenie kreatyniny wynoszące >2 mg/dl (177 μmol/l); stężenie albuminy wynoszące $<3,0$ g/dl (30 g/l); <ul style="list-style-type: none"> napad padaczkowy lub choroba, która predysponuje do wystąpienia napadu (np. wcześniejszy udar korowy lub znaczący uraz mózgu, malformacje tętniczo-żylnie w wywiadzie); utrata przytomności lub przemijający atak niedokrwienny (TIA) w ciągu 12 miesięcy przed 1. dniem badania; klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie; zaburzenia żołądkowo-jelitowe wpływające na wchłanianie leku; choroba współistniejąca, zakażenie lub stany współistniejące o ciężkim stopniu nasilenia, które w opinii badacza uniemożliwiają choremu udział w badaniu, narażają chorego na nadmierne ryzyko lub utrudnią interpretację danych. <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ENZ+ADT: 574; PLC+ADT: 576. 	
<p>Badanie ENZAMET</p> <p>Sweeney 2023, Davis 2019, Stockler 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Astellas Scientific, Medical Affairs, grant nr 704970, Cancer Clinical Trials Program of Cancer Australia, stypendium (APP1102604), granty (1037786 oraz 1150467) z National Health</p>	<p>Typ badania: randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte fazy III.</p> <p>Liczba ośrodków: 83 ośrodki w 6 krajach (Australia, Kanada, Irlandia, Nowa Zelandia, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone).</p> <p>Randomizacja: tak, randomizacja odbyła się przy użyciu centralnego systemu randomizacji, który nadał każdemu choremu unikalny numer identyfikacyjny; randomizację stratifikowano w zależności od objętości choroby (duża/mala), planowanej wczesnej terapii DOC (tak/nie), planowanej terapii</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; przerzutowy gruczolak prostaty; <ul style="list-style-type: none"> potwierdzony histopatologicznie lub cytopatologicznie, na podstawie biopsji miejsca przerzutowego; potwierdzony histopatologicznie, na podstawie biopsji TRUS, radykalnej prostatektomii lub TURP i przerzutów; choroba przerzutowa typowa dla raka prostaty, tj. obejmująca węzły chłonne kości lub miednicy lub węzły chłonne okołoaortalne oraz wzrastające stężenie PSA w surowicy, wynoszące >20 ng/ml; 	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> kliniczna progresja choroby lub zgon; przeżycie całkowite; czas do progresji PSA; jakość życia związana ze zdrowiem. <p>Profil bezpieczeństwa</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>and Medical Research Council of the Australian Government Department of Health</p>	<p>antyresorpcyjnej kości (tak/nie), wyniku w skali ACE-27 (0-1/2-3) oraz ośrodka badawczego.</p> <p>Zaślepienie: brak, badanie otwarte.</p> <p>Interwencja: ENZ w postaci miękkich kapsułek żelatynowych 40 mg p.o. w dawce 160 mg (4 kapsułki) raz dziennie, podawany do momentu wystąpienia klinicznej progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Podawanie ENZ rozpoczęło w ciągu 7 dni od randomizacji.</p> <p>W przypadku gdy chory otrzymuje NSAA, wówczas podawanie NSAA zostaje przerwane w momencie randomizacji, a leczenie ENZ rozpoczyna się w ciągu 7 dni lub od dnia randomizacji.</p> <p>Siła działania ENZ zwiększa się w przypadku jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP2C8, np. gemfibrozylu. Zaleca się odstawienie tych leków przed rozpoczęciem leczenia ENZ. Jeśli jednak odstawienie tych leków nie było możliwe, chorzy musieli rozpocząć stosowanie ENZ w dawce 80 mg dziennie. Chorym nie zwiększano dawki ENZ do 160 mg, dopóki nie zaprzestali jednoczesnego stosowania silnego inhibitora CYP2C8.</p> <p>Komparator: standardowa niesteroidowa terapia anti-androgenowa (NSAA), czyli bicalutamid 50 mg dziennie, nilutamid 150 mg dziennie lub flutamid 250 mg trzy razy dziennie. O wyborze NSAA decyduje lekarz prowadzący. Podawanie leku powinno odbywać się zgodnie ze wskazaniem zamieszczonym w ChPL danego leku. Stosowanie cyproteronu było zabronione. Podawanie NSAA rozpoczęło w ciągu 7 dni od randomizacji, do momentu wystąpienia klinicznej progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.</p> <p>W analizie uwzględniono jedynie chorych, u których leczenie DOC nie było zaplanowane (ang. no early docetaxel planned).</p> <p>Leczenie wspomagające: wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymali standardową terapię podstawową (LHRH lub kastracja chirurgiczna). Wybór terapii zależał od decyzji lekarza prowadzącego. LHRH podawano zgodnie z ChPL. Obejmowało, ale nie ograniczało się do: gosereliny, leuproreliny, tryptoreliny i degareliksu. Preferowane było stosowanie preparatu depot co 3 miesiące, ponieważ jego podawanie często korespondowało z ocenami protokołu. W przypadku gdy zamiast LHRH lekarz prowadzący zalecił kastrację chirurgiczną z obustronną orchidektomią, to należało ją wykonać mniej niż 12 tygodni przed randomizacją lub 7 dni po randomizacji. Leczenie ADT rozpoczęło przed randomizacją uważa</p>	<p>o przerzuty obrazowane w TK, prześwietleniu kości za pomocą techniki-99.</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiany docelowe lub inne niż docelowe określone zgodnie z kryteriami wg RECIST 1.1; • odpowiednia czynność szpiku kostnego (stężenie Hb ≥ 100 g/l; stężenie WCC $\geq 4,0 \times 10^9/l$; stężenie płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$); • odpowiednia czynność wątroby (stężenie AIAT $< 2 \times$ GGN; stężenie bilirubiny $< 1,5 \times$ GGN (lub, jeśli stężenie bilirubiny wynosiło 1,5-2 x GGN, stężenie bilirubiny sprzężonej musiało być w normie); jeśli obecne sbyły przerzuty do wątroby, stężenie AIAT musiało wynosić $< 5 \times$ GGN); • odpowiednia czynność nerek: obliczony klirens kreatyniny > 30 ml/min (Cockcroft-Gault); • stan sprawności wg ECOG wynoszący 0-2 (chorzy ze stanem sprawności wynoszącym 2 kwalifikowali się tylko wtedy, gdy pogorszenie stanu sprawności było spowodowane chorobą); • rozpoczęcie leczenia możliwe w ciągu 7 dni po randomizacji; • supresję testosteronu rozpoczęło do 12 tygodni przed randomizacją, wcześniejsza adiuwentowa supresja testosteronu do 24 miesięcy była dozwolona, jeśli leczenie zostało zakończone co najmniej 12 miesięcy wcześniej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rak prostaty o histopatologii mięsakeraka (sarkomatoidalnego lub wrzecionowatokomórkowego) lub raka z różnicowaniem neuroendokrynnym; • napad drgawkowy lub jakiegokolwiek stan, który mógł predysponować do napadu (np. wcześniejszy udar korowy lub znaczny uraz mózgu) w wywiadzie; • utrata przytomności lub przemijający napad niedokrwienny w ciągu 12 miesięcy od randomizacji w wywiadzie; • choroba sercowo-naczyniowa w ciągu ostatnich 3 miesięcy, w tym: zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica, zastoinowa niewydolność serca (klasa II lub wyższa wydolności czynnościowej wg NYHA), aktywne zaburzenia rytmu serca o stopniu nasilenia > 2 w wywiadzie; zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, przewlekłe stabilne migotanie przedsionków było dozwolone, jeśli wdrożono stabilne leczenie przeciwzakrzepowe; • oczekiwana długość życia wynosząca < 12 miesięcy; • inny nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed randomizacją w wywiadzie, z wyjątkiem raka skóry innego niż czerniak, lub odpowiednio leczonego nieinwazyjnego raka urotelialnego pęcherza moczowego (nowotwory Tis, Ta i T1 niskiego stopnia); • współistniejąca choroba, w tym ciężkie zakażenie, uniemożliwiające przestrzeganie procedur medycznych zgodnie z protokołem badania (zakażenie wirusem HIV nie stanowiło kryterium wykluczenia, jeśli było kontrolowane lekami przeciwretrowirusowymi, na które nie wpływało jednoczesne podawanie enzalutamidu); • jakiegokolwiek uwarunkowania psychologiczne, rodzinne, społeczne lub geograficzne, które mogły utrudniać przestrzeganie protokołu badania i harmonogramu obserwacji, w tym 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>się za najwcześniejszą datę podania antyandrogenów lub LHRH.</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wynosiła 34 miesiące oraz mediana 68 miesięcy; data odcięcia danych: 19.01.2022 r.</p> <p>Typ hipotezy: <i>superiority</i></p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ITT, definiowanej w badaniu jako wszyscy chorzy, którzy zostali zrandomizowani, wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.</p>	<p>uzależnienie od alkoholu lub nadużywanie narkotyków;</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak zgody chorego lub niemożność stosowania metod antykoncepcji mechanicznej akceptowanych z medycznego punktu widzenia; • ADT w wywiadzie stosowane w przypadku raka prostaty (w tym obustronna orchidektomia), z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> ○ ADT w czasie <12 tygodni przed randomizacją oraz stabilne lub zmniejszające się stężenie PSA (12 tygodni liczone od momentu pierwszej dawki doustnego antyandrogenu, LHRH lub kastracji chirurgicznej; zależnie co nastąpiło wcześniej); ○ leczenie adjuwantowe w którym zakończenie uzupełniającej terapii hormonalnej nastąpiło ponad 12 miesięcy przed randomizacją oraz całkowity czas leczenia hormonalnego nie przekroczył 24 miesięcy. • udział w innych badaniach klinicznych dotyczących leczenia raka prostaty. <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ENZ+ADT: 563; • NSAA+ADT: 562. 	
Komparator (ABI + ADT vs ADT)			
<p>Badanie STAMPEDE-2 Attard 2023, Hoyle 2019 <u>Źródło finansowania:</u> Cancer Research U.K., Medical Research Council, Astellas Pharma, Clovis, Oncology, Janssen, Novartis, Pfizer i Sanofi Aventis</p>	<p>Typ badania: randomizowane, z grupą kontrolną, otwarte, międzynarodowe, wieloośrodkowe fazy III.</p> <p>W ramach protokołu platformy STAMPEDE równolegle prowadzono kilka badań klinicznych. W niniejszej części przedstawiono charakterystykę badania dotyczącego porównania ABI+ADT vs ADT u chorych z chorobą przerzutową.</p> <p>Liczba ośrodków: 117 ośrodków w Wielkiej Brytanii i Szwajcarii.</p> <p>Randomizacja: tak, chorzy zostali losowo przydzielili w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej ABI+ADT lub ADT (badanie dot. ABI) przy użyciu skomputeryzowanego algorytmu, opracowanego i utrzymywanego przez jednostkę badawczą. Randomizacja przebiegała centralnie zgodnie z algorytmem minimalizacji z 20% elementem losowym, ze stratyfikacją wg ośrodka, wieku (<70 vs ≥70 lat), stanu sprawności wg WHO (0 vs 1-2), planowanej ADT oraz regularnego długotrwałego stosowania aspiryny lub NLPZ (tak vs nie), stanu węzłów chłonnych miednicy (pozytywny vs negatywny), planowanej radioterapii w ramach standardowej terapii (zamierzona lub w wywiadzie vs nie). Planowane stosowanie DOC zostało dodane jako czynnik stratyfikujący w dniu 17 grudnia 2015 r. Kwalifikujący się chorzy mogli zostać przydzieleni do dowolnego badania, które rekrutowało chorych jednocześnie do różnych badań w protokole platformy STAMPEDE.</p> <p>Zaślepienie: brak.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerzutowy, potwierdzony histologicznie gruczolakorak prostaty; • zamiar leczenia długoterminową terapią deprywacji androgenów; • możliwość leczenia według wszystkich protokołów i obserwacji, stan sprawności wg WHO 0-2; • ukończenie odpowiednich badań przed randomizacją; • prawidłowa czynność hematologiczna: liczba neutrofilów ≥1,5x10⁹/l i płytki krwi ≥100x10⁹/l; • prawidłowa czynność nerek, zdefiniowana jako GFR ≥30 ml/min/1,73 m²; • pisemna świadoma zgoda; • chęć przestrzegania harmonogramu obserwacji w badaniu; • stosowanie skutecznej metody antykoncepcji, jeśli dotyczy. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w wywiadzie leczenie ogólnoustrojowe raka gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami; • w wywiadzie ekspozycja na terapię hormonalną przez okres >12 miesięcy lub zakończona ekspozycja <12 miesięcy przed randomizacją; • przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych; • nieprawidłowa funkcja wątroby; • jakakolwiek inna w wywiadzie lub obecna choroba nowotworowa, która w ocenie klinicysty może zakłócać leczenie lub ocenę w ramach badania; • każda rana w wyniku zabiegu chirurgicznego, która w ocenie klinicysty może zakłócać lub prowadzić do pogorszenia w zakresie stosowanego leczenia; 	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby. <p>Pozostałe punkty końcowe nie spełniały kryterium włączenia do NMA wg PICOS Wnioskodawcy.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Interwencja: ABI 1000 mg oraz prednizolon 5 mg (w ośrodkach zlokalizowanych w Szwajcarii prednizolon) doustnie raz dziennie w skojarzeniu z ADT (agonista lub antagonistą LHRH lub obustronna orchiektomia).</p> <p>Badane leczenie podawano do czasu wystąpienia progresji radiologicznej lub z jakiegokolwiek innego powodu wymagającego przerwania leczenia.</p> <p>Komparator: ADT (agonista lub antagonistą LHRH lub obustronna orchiektomia).</p> <p>Leczenie wspomagające: po wdrożeniu poprawki do protokołu, DOC (75 mg/m²) dożylnie przez 6 cykli z prednizolonem (10 mg) doustnie raz dziennie było dozwolone po rozpoczęciu ADT, ale przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. Zezwolono na radioterapię w celu złagodzenia objawów.</p> <p>Czas obserwacji: mediana okresu obserwacji: 42 miesiące, data odcięcia danych: 01 sierpnia 2018 – dane z publikacji Hoyle 2019, mediana okresu obserwacji: 96 miesięcy, data odcięcia danych: 03 lipca 2022 – dane z publikacji Attard 2023.</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ITT, definiowanej w badaniu jako wszyscy chorzy, którzy zostali zrandomizowani do badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • istotna choroba układu krążenia. <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABI+ADT: 501; • ADT: 502. 	
<p>Badanie LATITUDE Fizazi 2019, Fizazi 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development</p>	<p>Typ badania: randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, międzynarodowe, wieloośrodkowe fazy III.</p> <p>Liczba ośrodków: 235 ośrodków w 34 krajach.</p> <p>Randomizacja: tak, chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej ABI+ADT i prednizolon vs PLC+ADT. Randomizację przeprowadzono za pomocą wygenerowanego komputerowo harmonogramu randomizacji przygotowanego przez niezależnego, nie biorącego udziału w badaniu statystyka. Chorym przypisywano unikalne identyfikatory za pomocą scentralizowanego interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją na podstawie obecności mierzalnej choroby trzewnej (tak vs nie) oraz oceny stanu sprawności ECOG (0 lub 1 vs 2).</p> <p>Zaślepienie: zarówno chorzy jak i badacze byli zaślepieni w stosunku do przydzielonego leczenia przez cały okres badania.</p> <p>Interwencja: ABI w dawce 1000 mg dziennie (4 tabletki po 250 mg raz dziennie) doustnie oraz ADT (agoniści LHRH, w przypadku chorych niepoddanych kastracji chirurgicznej,</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18; • stan sprawności ECOG 0-2; • nowo rozpoznany (≤ 3 miesiące przed randomizacją), patologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego bez różnicowania neuroendokrynnego lub cech histologicznych raka drobnokomórkowego; • rak gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami, wrażliwy na kastrację, udokumentowany dodatnim wynikiem scyntygrafii kości lub zmian przerzutowych w momencie rozpoznania za pomocą TK/MR zgodnie z kryteriami odpowiedzi RECIST, wersja 1.1; • obecność co najmniej 2 z 3 następujących czynników wysokiego ryzyka związanych ze złym rokowaniem: wynik Gleasona ≥ 8 (w skali od 2 do 10, gdzie wyższy wynik wskazuje na bardziej agresywną chorobę), ≥ 3 zmiany kostne i obecność mierzalnych przerzutów trzewnych; • odpowiednia czynność hematologiczna, czynność wątroby i nerek. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w wywiadzie chemioterapia, radioterapia lub operacja chirurgiczna z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego. Dozwolone było stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤ 3 miesięcznej ADT za pomocą analogów LHRH lub orchiektomii z równoczesnym stosowaniem antyandrogenu I. generacji 	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby. <p>Pozostałe punkty końcowe nie spełniały kryterium włączenia do NMA wg PICOS Wnioskodawcy.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>zgodnie z decyzją badacza) i prednizon w dawce 5 mg dziennie doustnie.</p> <p>Komparator: PLC (5 tabletek) doustnie i ADT. Wybór ADT zależał od decyzji badacza. Chorzy przeszli kastrację chirurgiczną w czasie 3 miesięcy przed randomizacją lub wdrożono im chemiczną (farmakologiczną) kastrację z zastosowaniem stabilnego schematu opartego o środki hormonalne (agonista LHRH).</p> <p>Leczenie wspomagające: dozwolone.</p> <p>Czas obserwacji: dla najdłuższego okresu mediana wynosiła 51,8 miesiąca (data odjęcia danych 15 sierpnia 2018) – dane z publikacji Fizazi 2019.</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ITT, zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy zostali zrandomizowani do badania. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.</p>	<p>lub bez) przed rozpoczęciem udziału w badaniu; lub</p> <ul style="list-style-type: none"> o jeden kurs paliatywnej radioterapii lub zabieg chirurgiczny w celu leczenia objawów związanych z chorobą przerzutową; <ul style="list-style-type: none"> • obecność czynnego zakażenia, przerzutów do mózgu, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, migotania przedsionków, klinicznie istotnej choroby serca, czynnego lub objawowego zapalenia wątroby lub przewlekłej choroby wątroby lub innego nowotworu złośliwego w czasie ostatnich 5 lat; • rak drobnokomórkowy gruczołu krokowego lub klinicznie istotna choroba serca, nadnerczy lub wątroby lub nowotwór złośliwy inny niż rak gruczołu krokowego lub nieczerniakowy rak skóry w czasie ostatnich 5 lat. <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABI+ADT: 597; • ADT: 602. 	
Komparator (APA + ADT vs ADT)			
<p>Badanie TITAN Chi 2019, Chi 2021 <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development</p>	<p>Typ badania: randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, międzynarodowe, wieloośrodkowe fazy III.</p> <p>Liczba ośrodków: 260 ośrodków w 23 krajach.</p> <p>Randomizacja: tak, chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej APA+ADT vs PLC+ADT. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją według wyniku w skali Gleasona w momencie rozpoznania (≤ 7 vs > 7), regionu (Ameryka Północna vs Unia Europejska vs inne kraje) oraz stosowania DOC w wywiadzie (tak vs nie). Randomizacja została zrównoważona przy użyciu losowo permutowanych bloków. Interaktywny internetowy system odpowiedzi (IWRS) przypisywał unikalny kod leczenia, który określał przypisanie do ramienia i odpowiadającą mu terapię.</p> <p>Zaślepienie: badacze byli zaślepieni w stosunku do przydzielonego leczenia (system IWRS umożliwiał odślepienie w nagłych przypadkach). Powołano niezależny komitet monitorujący dane w celu monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności przed odślepieniem oraz sformułowania zaleceń dotyczących prowadzenia badania.</p> <p>Interwencja: APA w dawce 240 mg (4 tabletki po 60 mg) doustnie przyjmowany z posiłkiem lub bez. Podawany w sposób ciągły, ale w celu zaplanowania oceny badania i przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia - cykl leczenia był zdefiniowany jako 28 dni.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18; • rozpoznanie gruczolaka prostaty potwierdzone przez badacza (w przypadku chorych z rozpoznaniem > 5 lat od randomizacji, wymagany był histologiczny dowód gruczolaka prostaty ze zmiany przerzutowej); • udokumentowana choroba przerzutowa (≥ 2 zmiany kostne w badaniu scyntygraficznym kości z technetem-99m (^{99m}Tc); • stan sprawności ECOG 0,1 lub 2; • ADT w wywiadzie (kastracja farmakologiczna lub chirurgiczna) rozpoczęta ≥ 14 dni przed randomizacją. Chorzy, którzy rozpoczęli stosowanie agonisty lub antagonisty GnRH w czasie ≤ 28 dni przed randomizacją, musieli przyjąć antyandrogen pierwszej generacji przez co najmniej 14 dni przed randomizacją; antyandrogen należało odstawić przed randomizacją. Osoby, które otrzymały wcześniej DOC, nie musiały przyjmować antyandrogenu pierwszej generacji z agonistą lub antagonistą GnRH przez 14 dni; • w przypadku nie stosowania DOC w wywiadzie, chory mógł otrzymać ADT przez ≤ 3 miesiące w przypadku choroby przerzutowej przed randomizacją, w przypadku stosowania DOC w wywiadzie, chory mógł otrzymać ADT przez ≤ 6 miesięcy przed randomizacją z powodu przerzutów; • otrzymywanie analogu GnRH przez okres do 6 miesięcy w ramach leczenia adiuwantowego lub neoadiuwantowego, o ile zostało zakończone > 1 rok przed randomizacją; • otrzymywanie ostatecznej terapii podstawowej (radioterapia lub prostatektomia); • możliwość połknięcia całych tabletek badanego leku; • w celu uniknięcia ryzyka uwolnienia leku poprzez ejakulację (nawet mężczyźni 	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby. <p>Pozostałe punkty końcowe nie spełniały kryterium włączenia do NMA wg PICOS Wnioskodawcy.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Komparator: PLC 4 tabletki doustnie przyjmowane z posiłkiem lub bez. Podawany w sposób ciągły, ale w celu zaplanowania oceny badania i przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia - cykl leczenia był zdefiniowany jako 28 dni.</p> <p>W przypadku interwencji oraz komparatora stosowano również stały schemat ADT (agonista lub antagonist GnRH lub kastracja chirurgiczna). Wybór GnRH (agonisty lub antagonisty) należał do badacza. Dawkowanie (dawka i częstość podawania) zgodna z zaleceniami. W przypadku chorych, którzy nie przeszli chirurgicznej kastracji, równoczesne leczenie agonistą lub antagonistą GnRH musiało być udokumentowane w elektronicznej karcie obserwacji klinicznej.</p> <p>Leczenie wspomagające: dozwolone jest stosowanie leków wspomagających zgodnie z wytycznymi ośrodka badawczego.</p> <p>Czas obserwacji: mediana 22,7 miesiąca – data odcięcia danych: 23 listopada 2018 r. (dane z publikacji Chi 2019) oraz mediana 44,0 miesiąca – data odcięcia danych: 7 września 2020 (dane z publikacji Chi 2021).</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ITT, zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy zostali zrandomizowani do badania. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.</p>	<p>po wazektomii), chorzy musieli używać prezerwatywy podczas aktywności seksualnej w czasie przyjmowania badanego leku i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku. Oddawanie nasienia było zabronione podczas przyjmowania badanego leku i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku;</p> <ul style="list-style-type: none"> • podpisanie świadomej zgody. • Kryteria wykluczenia: • wynik patologiczny wskazujący na raka drobnokomórkowego, przewodowego lub neuroendokrynnego gruczolu krokowego; • przerzuty do mózgu w wywiadzie; • przerzuty jedynie do węzłów chłonnych; • przerzuty trzewne (tj. do wątroby lub płuc) obserwowane w TK/MR lub ≥ 4 zmiany kostne w badaniu scyntygraficznym kości z technetem-99m (^{99m}Tc) z ≥ 1 zmianą poza miednicą lub kręgosłupem; • jakiegokolwiek nowotwór złośliwy w wywiadzie w czasie 5 lat przed randomizacją; • w wywiadzie leczenie innymi antyandrogenami drugiej generacji (np. enzalutamidem), inhibitorami CYP17 (np. octan abirateronu), immunoterapią (np. sipuleucel-T), środkami radiofarmaceutycznymi lub innymi metodami leczenia raka prostaty, z wyjątkiem wymienionych w kryteriach włączenia; • rozpoczęcie leczenia bisfosfonianem lub denosumabem w czasie 28 dni przed randomizacją; • stosowanie leków obniżających próg drgawkowy (musiały zostać odstawione lub zastąpione w czasie 28 dni od randomizacji); • stosowanie innych eksperymentalnych środków terapeutycznych, radioterapii lub inwazyjnego zabiegu chirurgicznego (z wyłączeniem kastracji chirurgicznej) w czasie 28 dni od randomizacji lub obecny udział w badaniu naukowym. <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • APA + ADT: 525; • PLC + ADT: 527. 	
Komparator (RT + ADT vs ADT)			
<p>Badanie STAMPEDE-4 Parker 2022, Parker 2018 <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>	<p>Typ badania: randomizowane, z grupą kontrolną fazy III.</p> <p>Liczba ośrodków: 117 ośrodków w Szwajcarii i Wielkiej Brytanii.</p> <p>Randomizacja: tak, chorzy zostali losowo przydzieleni do grup porównawczych przy użyciu skomputeryzowanego algorytmu, który został opracowany i obsługiwany przez jednostkę ds. Badań Klinicznych Medical Research Council (MRC). Zastosowano minimalizację z 20% elementem losowym, a chorych stratyfikowano według szpitala, wieku w momencie randomizacji (<70 lat vs ≥ 70 lat), zajęcia węzłów chłonnych (negatywne vs pozytywne vs nieokreślone), stanu sprawności wg WHO (0 vs 1 vs 2), planowanej terapii ADT oraz regularnego stosowania aspiryny lub NLPZ (tak vs nie). Planowane stosowanie</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nowo zdiagnozowany rak prostaty bez wcześniejszego radykalnego leczenia; • przerzuty potwierdzone scyntygrafią 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>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze stosowanie terapii systemowej w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka prostaty (za wyjątkiem terapii stosowanych w ramach standardowego leczenia (SOC, ang. standard-of-care)); • wcześniejsze stosowanie terapii hormonalnej przez okres dłuższy niż 12 miesięcy, lub zakończonej w czasie krótszym niż 12 miesięcy przed randomizacją; 	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby. <p>Pozostałe punkty końcowe nie spełniały kryterium włączenia do NMA wg PICOS Wnioskodawcy.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>DOC zostało dodane jako czynnik stratyfikujący w dniu 17 grudnia 2015 r. Chorzy zostali przypisani do leczenia w stosunku 1:1 do grupy ADT lub RT+ADT.</p> <p>Zaślepienie: brak.</p> <p>Interwencja: 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 agonisty/antagonisty hormonu uwalniającego gonadotropiny lub orchidektomia).</p> <p>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>Komparator: ADT (w postaci agonisty/antagonisty hormonu uwalniającego gonadotropiny lub orchidektomii).</p> <p>Leczenie wspomagające: 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>Czas obserwacji: mediana okresu obserwacji wyniosła 37 miesięcy (IQR 24; 48), b/d na temat daty odcięcia oraz mediana 61,3 miesiąca dla daty odcięcia danych: 30.11.2020 r.</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> przerzutowy nowotwór mózgu lub choroby opon mózgowo-rdzeniowych; nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby (stężenie bilirubiny $\geq 1,5$ GGN lub AST $\geq 2,5$ GGN); jakakolwiek występująca wcześniej bądź w momencie randomizacji choroba, która w opinii lekarza mogła uniemożliwić udział w badaniu; występowanie ciężkich schorzeń sercowo-naczyniowych. <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> RT + ADT: 1032; ADT: 1029. 	
<p>Badanie HORRAD Boevé 2019 <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca and Ipsen</p>	<p>Typ badania: randomizowane, otwarte, wielośrodkowe.</p> <p>Liczba ośrodków: 28 ośrodków w Holandii.</p> <p>Randomizacja: tak, randomizacja została przeprowadzona centralnie przez niezależne biuro ds. badań (CuraTrial). Chorzy zostali przypisani do grup w stosunku 1:1 przy użyciu metody ograniczonej randomizacji blokowej (rozmiar bloków 6 = 2 leczenia x 3 chorych/leczenie). Nie przeprowadzono stratyfikacji.</p> <p>Zaślepienie: brak.</p> <p>Interwencja: EBRT+ADT (inhibitor receptora androgenowego, np. 50mg/dziennie bicalutamidu, przez 4 tygodnie jako redukcja efektu flare oraz jednoczesne leczenie agonistą LHRH).</p> <p>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</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniej nieleczony, histologicznie potwierdzony gruczolakorak prostaty z dowolną liczbą przerzutów do kości; przerzuty do kości potwierdzone w scytygrafii kości; 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>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek >80 lat; stężenie PSA <20 ng/ml; leczenie raka prostaty w wywiadzie; niewystarczająca zdolność poznawcza do zrozumienia kwestionariusza; inne nowotwory (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego). <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> RT + ADT: 216; ADT: 216. 	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite; przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby. <p>Pozostałe punkty końcowe nie spełniały kryterium włączenia do NMA wg PICOS Wnioskodawcy.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>w 35 frakcjach po 2Gy 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.</p> <p>Komparator: ADT (inhibitor receptora androgenowego, np. 50mg/dziennie bikalutamidu, przez 4 tygodnie jako zmniejszenie zaostżenia oraz jednoczesne leczenie agonistą LHRH).</p> <p>Leczenie wspomagające: brak danych.</p> <p>Czas obserwacji: mediana 47 miesięcy (przedział międzykwartyłowy 36; 68).</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p>		

4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności badań RCT włączonych do przeglądu zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias) zaproponowaną przez The Cochrane Collaboration. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność. Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniano w oparciu o informacje przedstawione w publikacjach, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i nadano mu jedną z trzech wartości: niskie, wysokie lub umiarkowane. Ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniach dla enzalutamidu tj. ARCHES i ENZAMET oceniono jako niskie. W badaniach dla komparatorów ryzyko to oceniono również jako niskie w przypadku badań LATITUDE i TITAN oraz jako umiarkowane w przypadku badań STAMPEDE-2, STAMPEDE-4 i HORRAD. Szczegółową ocenę badań RCT przedstawiono w rodz. 3.6.5. AKL Wnioskodawcy.

Ponadto Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności opracowań wtórnych za pomocą narzędzia AMSTAR-II oraz pod kątem spełnienia kryteriów Cook. Podsumowanie przeprowadzonej przez Wnioskodawcę oceny wiarygodności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Podsumowanie oceny wiarygodności badań wtórnych przeprowadzonej przez Wnioskodawcę

Badanie	Kryteria Cook	Skala AMSTAR-II
Mutlu 2023	4/5 (brak pełnej strategii wyszukiwania)	Przegląd o bardzo niskiej jakości
Jian 2023	5/5	Przegląd o bardzo niskiej jakości
Mandel 2023	5/5	Przegląd o bardzo niskiej jakości
Hoeh 2023	5/5	Przegląd o bardzo niskiej jakości
Wang 2023	5/5	Przegląd o bardzo niskiej jakości
Riaz 2023	5/5	Przegląd o bardzo niskiej jakości
Yanagisawa 2022	5/5	Przegląd o bardzo niskiej jakości
Menges 2022	5/5	Przegląd o niskiej jakości
Mori 2022	5/5	Przegląd o bardzo niskiej jakości
Wenzel 2022	5/5	Przegląd o bardzo niskiej jakości
Chen 2020	5/5	Przegląd o bardzo niskiej jakości
Sathianathen 2020	5/5	Przegląd o niskiej jakości

Wang 2020	5/5	Przegląd o umiarkowanej niskiej jakości
Lee 2023	5/5	Przegląd o niskiej jakości
Zhou 2023	5/5	Przegląd o bardzo niskiej jakości

Szczegółową ocenę badań wtórnych za pomocą skali AMSTAR-II przedstawiono w załączniku 11.5. AKL Wnioskodawcy.

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez Wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń co do wykonanej przez Wnioskodawcę oceny.

Ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- „Nie odnaleziono spełniających kryteria włączenia badań obserwacyjnych dla ENZ stosowanego w populacji docelowej.”
- „W badaniu ENZAMET 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.”

- „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 statystycznej 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 analizy klinicznej zidentyfikowane przez analityków:

- W kryteriach włączenia do badań ARCHES i ENZAMET nie uwzględniono przeciwwskazań do terapii DOC oraz ABI. Natomiast w treści UPL jako kryterium włączenia występuje zapis dotyczący udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania DOC oraz ABI dla subpopulacji HVD.
- Do badania ARCHES włączano pacjentów ze stanem sprawności równym 0-1 pkt według skali ECOG, a do badania ENZAMET ze stanem sprawności wynoszącym 0-2 pkt, przy czym chorych z przyznanymi 2 pkt kwalifikowano wyłącznie, gdy pogorszenie stanu sprawności spowodowane było chorobą. Tymczasem zapisy UPL w przypadku stosowania ENZ dopuszczają kwalifikację pacjentów ze stanem sprawności wynoszącym 0-2 pkt w skali ECOG.
- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ENZ z poszczególnymi komparatorami tj. ABI, APA oraz RT w subpopulacji LVD. Wnioskodawca przedstawił wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) wykonanej w ramach porównania pośredniego.
- Z uwagi na brak dostępnych wyników wyodrębnionych dla subpopulacji HVD i LVD ocenę bezpieczeństwa ENZ w ramach porównania bezpośredniego przedstawiono wyłącznie dla populacji całkowitej.

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej poddał metaanalizie wyniki 2 badań RCT dla enzalutamidu (ARCHES i ENZAMET), co pozwoliło na bezpośrednie porównanie ENZ + ADT vs ADT. W celu przeprowadzenia porównań z pozostałymi komparatorami dla populacji LVD Wnioskodawca przeprowadził metaanalizę sieciową. Wnioskodawca wskazuje, iż autorzy badań nie przedstawili osobnej charakterystyki dla chorych z LVD, co skutkuje brakiem możliwości przeprowadzenia oceny homogeniczności dla wskazanej podgrupy pacjentów. Ocena homogeniczności przeprowadzona zatem dla populacji całkowitej. Homogeniczność badań w zakresie charakterystyki chorych włączanych do analizy Wnioskodawca ocenił jako umiarkowaną. Uwzględnione badania zdaniem Wnioskodawcy były dość dobrze zbalansowane pod względem liczebności grup oraz wieku chorych.

Wnioskodawca wskazuje, iż w metaanalizach sieciowych dla populacji LVD opublikowanych w odnalezionych opracowaniach wtórnych uwzględniono te same badania dla poszczególnych komparatorów (ABI, APA oraz RT), które włączono do przeprowadzonej NMA.

Szczegółową ocenę homogeniczności przedstawiono w rozdziale 3.7. AKL Wnioskodawcy.

Ograniczenia syntezy wyników zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- „W badaniu HORRAD nie wyodrębniono populacji LVD, jednakże opublikowano wyniki dla podgrupy chorych z <5 przerzutami. Biorąc pod uwagę definicję dużej objętości choroby wg kryteriów CHAARTED stwierdzono, że podgrupa chorych z <5 przerzutami z badania HORRAD jest zbliżona do populacji LVD i zostanie uwzględniona w NMA.”
- „W badaniu LATITUDE odsetek chorych z wynikiem w skali ECOG=0 był niższy niż w przypadku pozostałych badań i wyniósł ok. 55% chorych, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej. W pozostałych badaniach chorzy z wynikiem w skali ECOG=0 stanowili od ok. 63% do ok. 87% chorych w grupie badanej oraz od ok. 66% do ok. 82% chorych w grupie kontrolnej.”
- „Większość badań była dobrze zbalansowana pod względem odsetka chorych z wynikiem w skali Gleasona ≥ 8 . Rozbieżność odnotowano w przypadku badania LATITUDE, w którym odsetek chorych z wynikiem w skali Gleasona ≥ 8 był znacznie wyższy niż w pozostałych badaniach i obejmował ponad 97% chorych w obu ramionach. W pozostałych badaniach chorzy z wynikiem w skali Gleasona ≥ 8 stanowili od ok. 60% do ok. 79% chorych w grupie badanej oraz od ok. 57% do ok. 80% chorych w grupie kontrolnej.”
- „W większości badań liczebność chorych z LVD w populacji całkowitej zawierała się w zakresie od ok. 38% do ok. 47% (grupa badana) oraz od ok. 35% do ok. 46% (grupa kontrolna), jedynie w badaniu LATITUDE małą objętość choroby zgłoszono jedynie u ok. 18% i ok. 22% chorych odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej.”
- „Zaobserwowano również rozbieżności w odsetkach chorych poddanych uprzedniej terapii miejscowej, jednak mogą być one skutkiem odmiennych definicji „leczenia miejscowego” raka prostaty zastosowanych w poszczególnych badaniach. W sytuacji jeśli autorzy badania nie podali częstości leczenia miejscowego w wywiadzie, ale podali częstość wykonywania radioterapii lub kastracji chirurgicznej, wówczas częstość leczenia miejscowego przedstawiono jako sumę częstości ww. zabiegów.”
- „Leczenie docetakselem przed rozpoczęciem badania było niedozwolone w badaniach LATITUDE, STAMPEDE-2, STAMPEDE-4 i HORRAD. Jedynie badania ARCHES, ENZAMET i TITAN dopuszczały rekrutację chorych uprzednio stosujących terapię DOC, w ich przypadku odsetek chorych leczonych docetakselem zawierał się w zakresie ok. 10% do ok. 18%.”

Dodatkowe ograniczenia syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków:

- Autorzy badań włączonych do przeprowadzonej w ramach porównania pośredniego NMA Wnioskodawcy nie przedstawili odrębnej charakterystyki chorych pacjentów z LVD, co uniemożliwiło przeprowadzenie oceny homogeniczności dla powyższej subpopulacji. Ocena homogeniczności przeprowadzono wyłącznie dla populacji całkowitej.
- Włączone do analizy klinicznej badania ENZAMET, STAMPEDE-2, STAMPEDE-4 oraz HORRAD są badaniami otwartymi. Niezastosowanie w powyższych badaniach zaślepienia zwiększa ryzyko wystąpienia błędów systematycznych.
- Dla badań włączonych do przeprowadzonej w ramach porównania pośredniego NMA Wnioskodawcy (dla subpopulacji LVD) randomizację stratyfikowano według objętości choroby wyłącznie w badaniach dla ENZ - ARCHES i ENZAMET. Dla pozostałych badań poszczególnych komparatorów tj. STAMPEDE-2, LATITUDE, TITAN oraz STAMPEDE-4 stratyfikację przeprowadzono względem innych

kryteriów, bez uwzględnienia objętości choroby. W badaniu HORRAD nie przeprowadzono stratyfikacji. Z uwagi na powyższe rozkład pacjentów wynikający z przeprowadzonej randomizacji mógł zostać zaburzony.

- W badaniach ARCHES, STAMPEDE-2, LATITUDE, TITAN oraz STAMPEDE-4 odnotowano stosunkowo wysoki odsetek utraty chorych z badania. W badaniu ARCHES ogółem leczenie przerwało 377 (32,8%) z 1 150 zrandomizowanych chorych. W badaniu STAMPEDE-2 spośród 1 003 włączonych chorych łącznie utracono 690 (68,8%). W badaniu LATITUDE spośród 1 199 zrandomizowanych chorych łącznie utracono 983 (82,0%) chorych analizowanych w populacji ITT. W badaniu TITAN łącznie utracono 615 (58,5%) spośród 1 051 zrandomizowanych chorych. Natomiast dla badania STAMPEDE-4 w publikacji Parker 2018 przedstawiono wyłącznie liczbę zgonów w czasie trwania obserwacji (370 (35,9%) z 1 032 chorych w grupie RT+ADT oraz 391 (38,0%) z 1 029 chorych w grupie ADT).
- W badaniach STAMPEDE-4 oraz HORRAD dawki RT podawane na guz pierwotny były niższe niż dawki obecnie rekomendowane w ramach standardów leczenia tj. w badaniu STAMPEDE-4 RT podawano 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), natomiast w badaniu HORRAD początkowo przypisana dawka wynosiła 70 Gy (w 35 frakcjach po 2 Gy przez całkowity czas leczenia wynoszący 7 tygodni). W okresie trwania badania HORRAD dodano opcjonalny schemat uznawany za biologicznie równoważny i obejmujący dawkowanie po 57,76 Gy (w 19 frakcjach po 3,04 Gy, trzy razy w tygodniu przez 6 tygodni). Zgodnie z wytycznymi EAU 2023 zalecana dawka RT wynosi 72 Gy we frakcjach 2 Gy, nienakierowanych na wyleczenie choroby.
- Z uwagi na brak wyników dla poszczególnych subpopulacji HVD i LVD w ramach porównania pośredniego Wnioskodawca odstąpił od oceny profilu bezpieczeństwa, podczas gdy dla wyników dotyczących skuteczności terapii [REDACTED]
- W ramach NMA Wnioskodawcy jako HR dla rPFS w subpopulacji LVD uwzględniono wartość 0,25 (0,14; 0,46), pochodzącą z pracy Armstrong 2019 (data odcięcia danych 14.10.2018 r., okres obserwacji 14,4 mies.). W pracy Armstrong 2019 HR dla rPFS w populacji całkowitej (HVD + LVD) wyniósł 0,39 (0,30; 0,50). Natomiast w pracy Armstrong 2022 prezentującej wyniki badania ARCHES dla dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia danych 28.05.2021 r., okres obserwacji 44,6 mies.) HR dla rPFS w populacji całkowitej (HVD + LVD) wyniósł 0,63 (0,52; 0,76). W pracy Armstrong 2022 nie przedstawiono wyników dla rPFS w podziale na subpopulacje HVD i LVD. Biorąc pod uwagę, iż w populacji całkowitej wartość parametru HR wzrosła wraz z wydłużeniem okresu obserwacji istnieje ryzyko, iż wartość HR dla subpopulacji LVD również wzrośnie i wykorzystana wartość parametru HR dla subpopulacji LVD w NMA Wnioskodawcy jest zaniżona.
- W związku z uwzględnieniem w przeprowadzonej przez Wnioskodawcę NMA wyłącznie względnych różnic, nie ma możliwości jednoznacznego określenia różnic bezwzględnych w ocenianych terapiach. Uniemożliwia to ustalenie, czy obserwowany efekt leczenia jest efektem większym niż minimalna zmiana istotna klinicznie.
- Nie przedstawiono wartości parametrów I^2 determinujących wykorzystanie modelu efektów stałych i losowych. Wyniki NMA Wnioskodawcy przedstawiono z wykorzystaniem obydwu powyższych metod. Nie przedstawiono również rankingu interwencji, biorąc pod uwagę oszacowane efekty leczenia i ich niepewność. Stanowi to ograniczenie NMA przeprowadzonej przez Wnioskodawcę zgodnie z publikacją Jansen 2014.³
- Wnioskodawca nie załączył do analizy klinicznej pliku źródłowego z kompletną NMA, który pozwoliłby na pełną weryfikację uzyskanych wyników. Przekazano jedynie „plik zawierający dane poufne”, który nie stanowi pełnej NMA.

³ Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, Salanti G. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health*. 2014 Mar;17(2):157-73. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24636374/> [dostęp: 08.02.2024 r.]

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższym rozdziale przedstawiono wybrane wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w wyniku porównania bezpośredniego dla enzalutamidu (badania ARCHES i ENZAMET) oraz wybrane wyniki dotyczące skuteczności z przeprowadzonego porównania pośredniego dla poszczególnych komparatorów (APA – badania STAMPEDE-2 i LATITUDE; ABI – badanie TITAN; RT – badania STAMPEDE-4 i HORRAD). Pogrubioną czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie (IS).

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie (ENZ+ADT vs ADT)

Przeżycie całkowite

Metaanalizę wyników dla OS przeprowadzono dla najdłuższej dostępnej daty odcięcia z badań ARCHES (28.05.2021, analiza końcowa OS) oraz ENZAMET (19.01.2022).

Metaanaliza wyników z badań ARCHES i ENZAMET wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz w subpopulacjach LVD i HVD. W grupie ENZ+ADT vs ADT obserwowano redukcję ryzyka zgonu o 43% [HR=0,5 (95% CI: 0,42; 0,77)] w subpopulacji LVD oraz o 33% [HR=0,67 (95% CI: 0,55; 0,81)] w subpopulacji HVD.

W wariancie dodatkowym metaanalizy uwzględniono OS z badania ARCHES, który skorygowano o efekt zmiany leczenia w ramieniu komparatora. W badaniu ARCHES po analizie pierwotnej (data odcięcia: 14.10.2018) zaślepienie w badaniu zostało zniesione, a chorzy w grupie ADT mogli rozpocząć leczenie ENZ. Łącznie ok. 31% chorych w grupie ADT rozpoczęło leczenie ENZ. Metaanaliza wyników w wariancie dodatkowym również wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu w grupie ENZ+ADT vs ADT w populacji całkowitej oraz w subpopulacjach LVD i HVD. W wariancie dodatkowym w grupie ENZ+ADT vs ADT obserwowano redukcję ryzyka zgonu o 44% [HR=0,56 (95% CI: 0,46; 0,67)] w subpopulacji LVD oraz o 40% [HR=0,60 (95% CI: 0,50; 0,72)] w subpopulacji HVD. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 17. Czas przeżycia całkowitego, wariant podstawowy metaanalizy - badania ARCHES i ENZAMET

Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Populacja całkowita							
ARCHES (Armstrong 2022)	44,6 mies.	n/o (n/o)	574	n/o (49,7; n/o)	576	0,66 (0,53; 0,81)	TAK; p<0,001
ENZAMET (Sweeney 2023)	68 mies.	b/d	310	b/d	312	0,60 (0,47; 0,78)	TAK
Metaanaliza badań		-	884	-	888	0,63 (0,54; 0,75)	TAK
Subpopulacja LVD							
ARCHES (Armstrong 2022)	44,6 mies.	n/o (b/d)	220	n/o (b/d)	203	0,66 (0,43; 1,03)	NIE
ENZAMET (Sweeney 2023)	68 mies.	b/d	189	b/d	190	0,51 (0,35; 0,75)	TAK
Metaanaliza badań		-	409	-	393	0,57 (0,42; 0,77)	TAK
Subpopulacja HVD							
ARCHES (Armstrong 2022)	44,6 mies.	n/o (b/d)	354	45,9 (b/d)	373	0,66 (0,52; 0,83)	TAK
ENZAMET (Sweeney 2023)	68 mies.	b/d	121	b/d	122	0,69 (0,49; 0,97)	TAK
Metaanaliza badań		-	475	-	495	0,67 (0,55; 0,81)	TAK

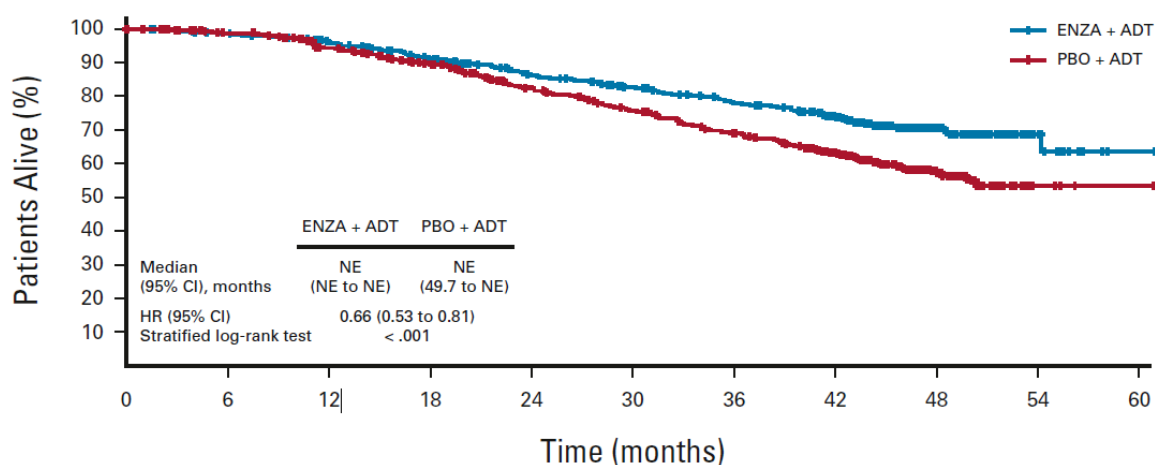
n/o – nie osiągnięto; b/d – brak danych

Tabela 18. Czas przeżycia całkowitego, wariant dodatkowy metaanalizy - badania ARCHES i ENZAMET

Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Populacja całkowita							
ARCHES (Armstrong 2022)	44,6 mies.	n/o (n/o)	574	47,7 (43,3; n/o)	576	0,57 (0,45; 0,70)	TAK; p<0,001
ENZAMET (Sweeney 2023)	68 mies.	b/d	310	b/d	312	0,60 (0,47; 0,78)	TAK
Metaanaliza badań		-	884	-	888	0,58 (0,49; 0,69)	TAK
Subpopulacja LVD							
ARCHES (Armstrong 2022)	44,6 mies.	n/o (b/d)	220	n/o (b/d)	203	0,57 (0,45; 0,70)	TAK; p<0,001
ENZAMET (Sweeney 2023)	68 mies.	b/d	189	b/d	190	0,51 (0,35; 0,75)	TAK
Metaanaliza badań		-	409	-	393	0,56 (0,46; 0,67)	TAK
Subpopulacja HVD							
ARCHES (Armstrong 2022)	44,6 mies.	n/o (b/d)	354	45,9 (b/d)	373	0,57 (0,45; 0,70)	TAK; p<0,001
ENZAMET (Sweeney 2023)	68 mies.	b/d	121	b/d	122	0,69 (0,49; 0,97)	TAK
Metaanaliza badań		-	475	-	495	0,60 (0,50; 0,72)	TAK

n/o – nie osiągnięto; b/d – brak danych

W wariancie dodatkowym metaanalizy uwzględniono OS nieskorygowany o efekt cross-over z badania ARCHES tj. OS skorygowany o zmianę leczenia w ramieniu komparatora. Ze względu na fakt, że nie dysponowano wynikami HR OS po dopasowaniu dla populacji HVD i LVD w wariancie dodatkowym dla ww. populacji uwzględniono HR OS po dopasowaniu dla populacji całkowitej [0,57 (95% CI: 0,45; 0,70)].



No. at risk:

	574	568	559	551	535	516	498	479	457	445	427	412	396	384	316	204	120	49	17	3	1
ENZA + ADT	574	568	559	551	535	516	498	479	457	445	427	412	396	384	316	204	120	49	17	3	1
PBO + ADT	576	564	548	539	511	489	468	435	404	385	363	338	322	301	232	154	80	26	4	1	1

Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla końcowego OS w populacji całkowitej - badanie ARCHES (data odcięcia: 28.05.2021) [Armstrong 2022]

Radiologiczna progresja choroby lub zgon

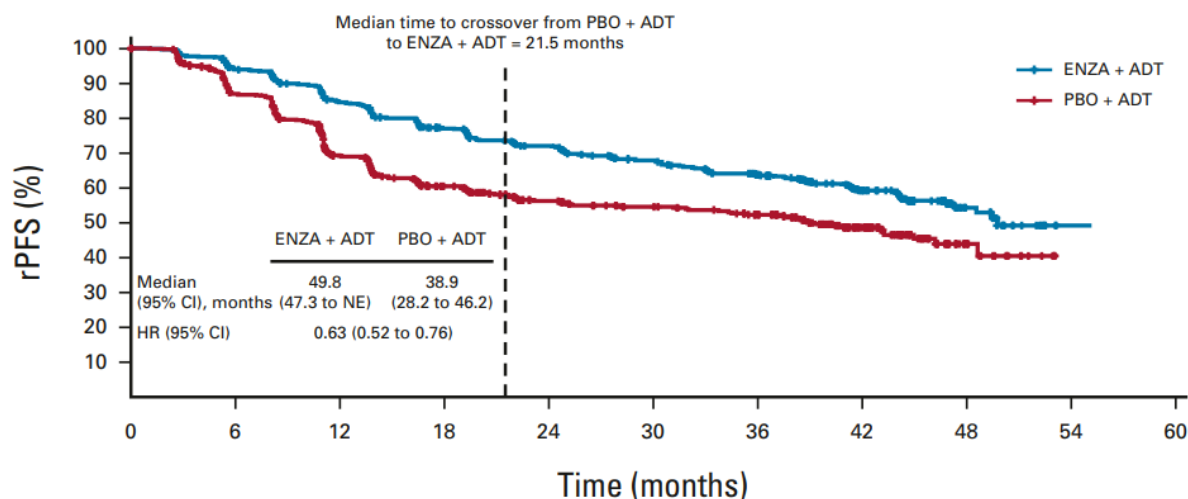
Kończącą analizę pierwszorzędnego punktu końcowego dot. wolnego przeżycia od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS) w badaniu ARCHES przeprowadzono dla daty odcięcia 14.10.2018. W badaniu obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia rPFS wg BICR w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz w subpopulacjach LVD i HVD. W badaniu obserwowano redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o 75% [HR=0,25 (95%CI: 0,14; 0,46)] w subpopulacji LVD oraz o 57% [HR=0,43 (95% CI: 0,33; 0,57)] w subpopulacji HVD.

Dla dłuższej daty odcięcia (28.05.2021) zaprezentowano wyniki dla rPFS wg IA w populacji całkowitej. W dłuższym horyzoncie czasowym również obserwowano istotnie statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia zdarzenia rPFS w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT [HR=0,63 (95% CI: 0,52; 0,76)]. Mediana czasu przeżycia była o około 10 miesięcy dłuższa w grupie ENZ+ADT vs ADT (49,8 vs 38,9 mies.). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby - badanie ARCHES

Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
rPFS wg IA – populacja całkowita							
ARCHES (Armstrong 2022)	44,6 mies.	49,8 (47,3; n/o)	574	38,9 (28,2; 46,2)	576	0,63 (0,52; 0,76)	TAK
rPFS wg BICR – populacja całkowita							
ARCHES (Armstrong 2022)	14,4 mies.	n/o (n/o)	574	19,0 (16,6; 22,2)	576	0,39 (0,30; 0,50)	TAK; p<0,001
rPFS wg BICR – subpopulacja LVD							
ARCHES (Armstrong 2022)	14,4 mies.	b/d	220	b/d	203	0,25 (0,14; 0,46)	TAK
rPFS wg BICR – subpopulacja HVD							
ARCHES (Armstrong 2022)	14,4 mies.	b/d	354	b/d	373	0,43 (0,33; 0,57)	TAK

n/o – nie osiągnięto; b/d – brak danych; rPFS – przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby (ang. radiographic progression-free survival)



No. at risk:

ENZ + 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 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla końcowego rPFS w populacji całkowitej - badanie ARCHES (data odcięcia: 28.05.2021) [Armstrong 2022]

Kliniczna progresja choroby lub zgon

Wyniki dla czasu przeżycia wolnego od klinicznych cech progresji choroby lub zgonu (cPFS) dla chorych wyodrębnionych ze względu na objętość choroby przedstawiono z datą odcięcia 28.02.2019. W subpopulacjach LVD i HVD zaobserwowano istotną statystycznie przewagę ENZ+ADT vs ADT, o czym świadczy redukcja ryzyka progresji klinicznej lub zgonu o 72% [HR=0,28 (95% CI: 0,18; 0,42)] w subpopulacji LVD oraz o 62% [HR=0,38 (95% CI: 0,27; 0,55)] w subpopulacji HVD.

W badaniu ENZAMET nie oceniano radiologicznej progresji choroby, przy czym kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była progresja kliniczna.

Wyniki dla dłuższej daty odcięcia tj. 19.01.2022 zaprezentowano jedynie dla populacji całkowitej. Wartość parametru HR wskazuje na utrzymujący się korzystny wpływ ENZ+ADT w zakresie opóźnienia czasu

do progresji klinicznej lub zgonu w porównaniu z ADT [HR=0,40 (95% CI: 0,32; 0,50)]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Czas przeżycia wolnego od klinicznych cech progresji choroby lub zgonu – badanie ENZAMET

Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
cPFS – populacja całkowita							
ENZAMET (Sweeney 2023)	68 mies.	b/d	310	b/d	312	0,40 (0,32; 0,50)	TAK
ENZAMET (Davis 2019)	34 mies.	b/d	309	b/d	313	0,34 (0,26; 0,44)	TAK
cPFS – subpopulacja LVD							
ENZAMET (Davis 2019)	34 mies.	b/d	195	b/d	195	0,28 (0,18; 0,42)	TAK
cPFS – subpopulacja HVD							
ENZAMET (Davis 2019)	34 mies.	b/d	114	b/d	118	0,38 (0,27; 0,55)	TAK

b/d – brak danych; cPFS – czas przeżycia wolnego od klinicznych cech progresji choroby lub zgonu

Progresja PSA

Czas do progresji PSA (TPSA) w subpopulacjach LVD i HVD przedstawiono w publikacji ARCHES dla daty odcięcia 14.10.2018. W grupie ENZ+ADT vs ADT obserwowano redukcję ryzyka progresji PSA o 92% [HR=0,08 (95%CI: 0,03; 0,20)] w subpopulacji LVD oraz o 78% [HR=0,22 (95% CI: 0,16; 0,32)] w subpopulacji HVD.

Dla dłuższej daty odcięcia z badań ARCHES (28.05.2021) i ENZAMET (19.01.2022) możliwe było przeprowadzenie metaanalizy wyników dla progresji PSA w populacji całkowitej. Metaanaliza wyników z badań ARCHES i ENZAMET wykazała istotną statystycznie redukcję (o 66%) ryzyka progresji PSA w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT [HR=0,34 (95% CI: 0,24; 0,47)] w populacji całkowitej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Czas do progresji PSA - badania ARCHES i ENZAMET

Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
TPSA – populacja całkowita							
ARCHES (Armstrong 2022)	44,6 mies.	n/o (n/o)	574	16,8 (14,8; 34,0)	576	0,28 (0,22; 0,35)	TAK
ENZAMET (Sweeney 2023)	68 mies.	b/d	310	b/d	312	0,40 (0,32; 0,49)	TAK
Metaanaliza badań		-	884	-	888	0,34 (0,24; 0,47)	TAK
TPSA – populacja całkowita							
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies.	n/o (n/o)	574	n/o (16,6; n/o)	576	0,19 (0,13; 0,26)	TAK
TPSA – subpopulacja LVD							
ARCHES (Azad 2021)	14,4 mies.	b/d	220	b/d	203	0,08 (0,03; 0,20)	TAK
TPSA – subpopulacja HVD							
ARCHES (Azad 2021)	14,4 mies.	b/d	354	b/d	373	0,22 (0,16; 0,32)	TAK

b/d – brak danych; TPSA – czas do progresji swoistego antygenu sterczowego (ang. time to prostate specific antigen progression)

Odpowiedź PSA

W badaniu ARCHES przeprowadzono analizę częstości występowania niewykrywalnego poziomu PSA (<0,2 ng/ml) u chorych z wykrywalnym poziomem PSA (≥0,2 ng/ml) na początku badania. W analizie uwzględniono wyłącznie wyniki pomiarów PSA wykonane przed rozpoczęciem nowej terapii przeciwnowotworowej.

Dla analizy pierwotnej (14.10.2018) w populacji całkowitej niewykrywalny poziom PSA częściej występował w grupie badanej niż kontrolnej (68,1% vs 17,6%). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy ENZ+ADT.

W publikacji nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej dla porównania ENZ+ADT vs ADT w populacji docelowej (subpopulacja LVD i HVD). Autorzy przedstawili wartość parametru RD bez 95% CI dla częstości występowania PSA, który wskazuje na korzyść grupy ENZ+ADT vs ADT zarówno w subpopulacji LVD (RD=0,484) jak i HVD (RD=0,507). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Częstość występowania odpowiedzi PSA - badanie ARCHES

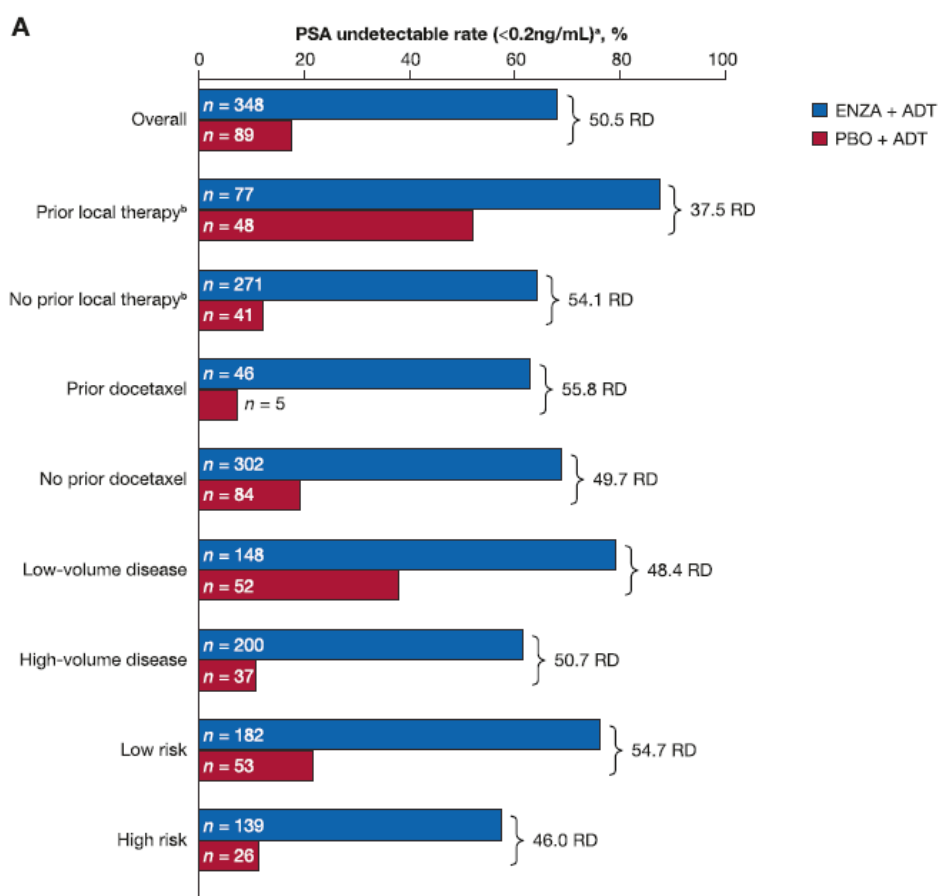
Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź PSA (redukcja wartości do poziomu niewykrywalnego <0,2 ng/ml) – populacja całkowita								
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies.	348 (68,1)	511	89 (17,6)	506	10,00 (7,45; 13,43)	0,51 (0,45; 0,56)	TAK; p<0,001
Odpowiedź PSA (redukcja wartości do poziomu niewykrywalnego <0,2 ng/ml) – subpopulacja LVD								
ARCHES (Azad 2021)	14,4 mies.	148 (b/d)	b/d	52 (b/d)	b/d	-**	0,484	Nie testowano
Odpowiedź PSA (redukcja wartości do poziomu niewykrywalnego <0,2 ng/ml) – subpopulacja HVD								
ARCHES (Azad 2021)	14,4 mies.	200 (b/d)	b/d	37 (b/d)	b/d	-**	0,507	Nie testowano

b/d – brak danych

* W publikacji nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej dla subpopulacji LVD i HVD (z wyjątkiem kluczowego drugorzędowego punktu końcowego – odpowiedzi PSA w populacji ITT).

** Autorzy publikacji nie podali informacji u ilu chorych w subpopulacjach HVD i LVD oceniano odpowiedź PSA. Ocenę odpowiedzi PSA przeprowadzano wyłącznie u chorych z wykrywalnym poziomem PSA ($\geq 0,2$ ng/ml) na początku badania.

Odsetki chorych z odpowiedzią PSA zaprezentowano na poniższym wykresie.



Rysunek 5. Częstość występowania odpowiedzi PSA - badanie ARCHES (data odcięcia: 14.10.2018) [Azad 2021]

Odpowiedź na leczenie wg RECIST

W badaniu ARCHES u chorych z mierzalnymi zmianami w obrębie tkanek miękkich oceniano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. W ramach odpowiedzi na leczenie oceniano następujące kategorie punktów końcowych: wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR, ang. objective response rate), odpowiedź całkowitą (CR, ang. complete response), odpowiedź częściową (PR, ang. partial response), stabilizację choroby (SD, ang. stable disease) oraz odpowiedź niemożliwą do oceny.

W badaniu ARCHES (data odcięcia: 14.10.2018) wskaźnik obiektywnej odpowiedzi w populacji całkowitej występował istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT (83,1% vs 63,7%). Odpowiedź całkowitą odnotowano u 36,7% chorych w grupie ENZ+ADT oraz u 23,1% chorych w ADT. Z kolei częściową odpowiedź stwierdzono u 46,3% chorych w grupie ENZ+ADT i 40,7% chorych w grupie ADT. W publikacji nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej dla poszczególnych składowych odpowiedzi, parametry względne zostały obliczone przez Wnioskodawcę poglądowo i odstąpił on od interpretacji istotności statystycznej na ich podstawie.

Dla populacji docelowej (subpopulacja LVD i HVD) Wnioskodawca przedstawił wartość parametru RD dla wskaźnika obiektywnej odpowiedzi, ale nie przeprowadził formalnego testowania statystycznego dla różnicy między grupami terapeutycznymi. Wartość parametru RD wskazuje na korzyść grupy ENZ+ADT vs ADT zarówno w subpopulacji LVD (RD=0,211) jak i HVD (RD=0,186). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie – badanie ARCHES

Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
ORR – populacja całkowita								
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies.	147 (83,1)	177	116 (63,7)	182	2,79 (1,70; 4,58)	0,19 (0,10; 0,28)	TAK; p<0,001 [^]
ORR – subpopulacja LVD								
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies.	51 (b/d)	b/d	33 (b/d)	b/d	-*	0,211 [^]	Nie testowano
ORR – subpopulacja HVD								
ARCHES (Azad 2021)	14,4 mies.	96 (b/d)	b/d	83 (b/d)	b/d	-*	0,186 [^]	Nie testowano
CR – populacja całkowita								
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies.	65 (36,7)	177	42 (23,1)	182	1,93 (1,22; 3,07)	0,14 (0,04; 0,23)	Nie testowano
PR – populacja całkowita								
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies.	82 (46,3)	177	74 (40,7)	182	1,26 (0,83; 1,91)	0,06 (-0,05; 0,16)	Nie testowano
SD – populacja całkowita								
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies.	17 (9,6)	177	43 (23,6)	182	0,34 (0,19; 0,63)	-0,14 (-0,22; -0,06)	Nie testowano
PD – populacja całkowita								
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies.	7 (4,0)	177	9 (4,9)	182	0,79 (0,29; 2,17)	-0,01 (-0,05; 0,03)	Nie testowano
Odpowiedź na leczenie niemożliwa do oceny** – populacja całkowita								
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies.	6 (3,4)	177	14 (7,7)	182	0,42 (0,16; 1,12)	-0,04 (-0,09; 0,004)	Nie testowano

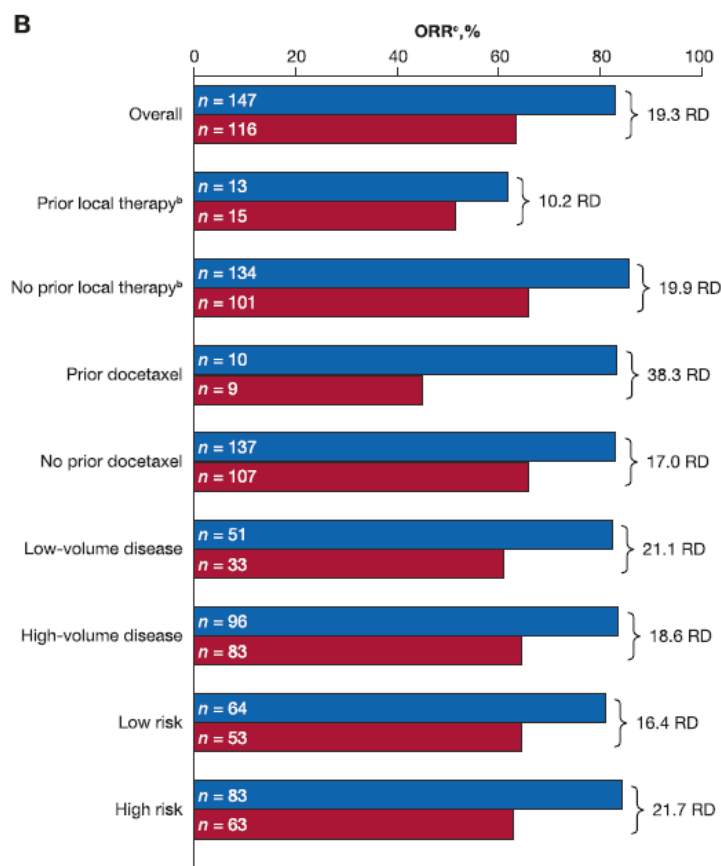
b/d – brak danych; ORR - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. objective response rate); CR - odpowiedź całkowita (ang. complete response); PR - odpowiedź częściowa (ang. partial response); stabilizacja choroby (SD, ang. stable disease).

W publikacjach nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej dla poszczególnych składowych odpowiedzi oraz ORR dla subpopulacji LVD i HVD. Jeśli autorzy nie podali informacji o istotności statystycznej parametry względne zostały obliczone przez Wnioskodawcę poglądowo i odstąpił on od interpretacji istotności statystycznej na ich podstawie.

* Autorzy nie podali informacji o ilu chorych w subpopulacjach HVD i LVD oceniano ORR. Ocenę ORR przeprowadzano wyłącznie u chorych z mierzalnymi zmianami w obrębie tkanek miękkich. Odsetki chorych z odpowiedzią PSA zostały zaprezentowane na poniższym rysunku.

** 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 chorobę tkanek miękkich na początku badania.

[^] Informacja wskazana przez autorów badania.



Rysunek 6. Częstość występowania ORR - badanie ARCHES (data odcięcia: 14.10.2018) [Azad 2021]

Pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego

Wyniki z badania ARCHES (data odcięcia 14.10.2018) wskazują na istotne statystycznie wydłużenie czasu do zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego (TINAT, ang. time to initiation of new antineoplastic treatment) w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz subpopulacjach LVD i HVD. W populacji docelowej w grupie ENZ+ADT vs ADT obserwowano redukcję ryzyka zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego o 61% [HR=0,39 (95%CI: 0,18; 0,82)] w subpopulacji LVD oraz o 73% [HR=0,27 (95%CI: 0,18; 0,40)] w subpopulacji HVD.

Wyniki dla dłuższej daty odcięcia tj. 28.05.2021 r. zaprezentowano jedynie dla populacji całkowitej. Wartość parametru HR wskazuje na utrzymywanie się korzystnego wpływu ENZ+ADT w zakresie opóźnienia czasu do zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego w porównaniu z ADT [HR=0,38 (95% CI: 0,31; 0,48)]. Mediana czasu TINAT nie została osiągnięta w grupie ENZ+ADT, a w grupie ADT wyniosła 40,5 miesiąca. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego - badanie ARCHES

Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
TINAT – populacja całkowita							
ARCHES (Armstrong 2022)	44,6 mies.	n/o (n/o)	574	40,5 (26,3; n/o)	576	0,38 (0,31; 0,48)	TAK
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies.	30,2 (n/o; n/o)	574	n/o (21,1; n/o)	576	0,28 (0,20; 0,40)	TAK; p<0,001
TINAT – subpopulacja LVD							
ARCHES (Azad 2021)	14,4 mies	b/d	220	b/d	203	0,39 (0,18; 0,82)	TAK
TINAT – subpopulacja HVD							
ARCHES (Azad 2021)	14,4 mies	b/d	354	b/d	373	0,27 (0,18; 0,40)	TAK

n/o – nie osiągnięto; b/d – brak danych; TINAT - czas do zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego (ang. time to initiation of new antineoplastic treatment)

Zdarzenia związane z układem kostnym

Wyniki z badania ARCHES (data odcięcia 14.10.2018) wskazują na istotne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (TSSE, ang. time to symptomatic skeletal event) w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz subpopulacjach LVD i HVD. W grupie ENZ+ADT vs ADT obserwowano redukcję ryzyka wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym o 75% [HR=0,25 (95%CI: 0,07; 0,91)] w subpopulacji LVD oraz o 41% [HR=0,59 (95%CI: 0,37; 0,95)] w subpopulacji HVD.

Wyniki dla dłuższej daty odcięcia tj. 28.05.2021 r. zaprezentowano jedynie dla populacji całkowitej. Wartość parametru HR wskazuje na utrzymywanie się korzystnego wpływu ENZ+ADT w zakresie opóźnienia czasu do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym w porównaniu z ADT [HR=0,38 (95% CI: 0,31; 0,48)]. Mediana TSSE nie została osiągnięta w żadnej grupie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym - badanie ARCHES

Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
TSSE – populacja całkowita							
ARCHES (Armstrong 2022)	44,6 mies.	n/o (n/o)	574	n/o (n/o)	576	0,49 (0,37; 0,65)	TAK
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies.	n/o (n/o)	574	n/o (n/o)	576	0,52 (0,33; 0,80)	TAK; p=0,0026
TSSE – subpopulacja LVD							
ARCHES (Azad 2021)	14,4 mies	b/d	220	b/d	203	0,25 (0,07; 0,91)	TAK
TSSE – subpopulacja HVD							
ARCHES (Azad 2021)	14,4 mies	b/d	354	b/d	373	0,59 (0,37; 0,95)	TAK

n/o – nie osiągnięto; b/d – brak danych; TSSE - czas do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (ang. time to symptomatic skeletal event)

Oporność na kastrację

Wyniki z badania ARCHES (data odcięcia 14.10.2018) wskazują na istotne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia oporności na kastrację (TCR, ang. time to castration resistance) w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz subpopulacjach LVD i HVD. W grupie ENZ+ADT vs ADT obserwowano redukcję ryzyka wystąpienia oporności na kastrację o 82% [HR=0,18 (95%CI: 0,10; 0,32)] w subpopulacji LVD oraz o 68% [HR=0,32 (95%CI: 0,24; 0,41)] w subpopulacji HVD.

Wyniki dla dłuższej daty odcięcia tj. 28.05.2021 r. zaprezentowano jedynie dla populacji całkowitej. Wartość parametru HR wskazuje na utrzymywanie się korzystnego wpływu ENZ+ADT w zakresie opóźnienia TCR w porównaniu z ADT [HR=0,39 (95% CI: 0,33; 0,47)]. Mediana TCR nie została osiągnięta w grupie ENZ+ADT, a w grupie ADT wyniosła 14,0 mies. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Czas do wystąpienia oporności na kastrację - badanie ARCHES

Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
TCR – populacja całkowita							
ARCHES (Armstrong 2022)	44,6 mies.	n/o (49,5; n/o)	574	14,0 (13,1; 16,6)	576	0,39 (0,33; 0,47)	TAK
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies.	n/o (n/o)	574	13,8 (11,3; 16,8)	576	0,28 (0,22; 0,36)	TAK p<0,001
TCR – subpopulacja LVD							
ARCHES (Azad 2021)	14,4 mies	b/d	220	b/d	203	0,18 (0,10; 0,32)	TAK
TCR – subpopulacja HVD							
ARCHES (Azad 2021)	14,4 mies	b/d	354	b/d	373	0,32 (0,24; 0,41)	TAK

n/o – nie osiągnięto; b/d – brak danych; TCR - czas do wystąpienia oporności na kastrację (ang. time to castration resistance)

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 definiowano jako redukcję wyniku ogólnego o ≥ 10 pkt. w porównaniu z wartością początkową. Dla najdłuższej daty odcięcia (28.05.2021) obserwowano zbliżoną medianę czasu do pogorszenia się jakości życia w grupie ENZ+ADT oraz ADT wg kwestionariusza FACT-P, która wyniosła 11,3 miesiąca w grupie ENZ+ADT oraz 11,1 miesiąca w grupie ADT. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie [HR=0,92 (95% CI: 0,80; 1,07)].

Autorzy badania nie przedstawili wyników dla subpopulacji LVD i HVD w odniesieniu do pogorszenia jakości życia wg FACT-P. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Czas do pogorszenia jakości życia wg FACT-P - badanie ARCHES

Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do pogorszenia jakości życia wg FACT-P – populacja całkowita							
ARCHES (Armstrong 2022)	44,6 mies.	11,6 (11,1; 14,1)	574	11,1 (8,8; 13,8)	576	0,92 (0,80; 1,07)	NIE
ARCHES (Armstrong 2019, Iguchi 2021)	14,4 mies.	11,3 (11,0; 13,8)	574	11,1 (8,5; 13,8)	576	0,96 (0,81; 1,14)	NIE; p=0,6548

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

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

Pogorszenie się objawów ze strony układu moczowego definiowano jako wzrost wyniku w podskali objawów ze strony układu moczowego o $\geq 50\%$ wartości odchylenia standardowego obserwowanego w podskali objawów ze strony układu moczowego odnotowanego na początku badania (tj. Q31-Q33). W przypadku omawianego punktu końcowego dla najdłuższej daty odcięcia tj. 28.05.2021 r. różnica między grupami nie była istotna statystycznie [HR=0,88 (95% CI: 0,73; 1,05)].

Autorzy badania nie przedstawili wyników dla chorych LVD i HVD w odniesieniu do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25 końcowego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Czas do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25 - badanie ARCHES

Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25 – populacja całkowita							
ARCHES (Armstrong 2022)	44,6 mies.	33,4 (24,8; 44,2)	574	19,6 (16,7; 27,2)	576	0,88 (0,73; 1,05)	NIE
ARCHES (Armstrong 2019, Iguchi 2021)	14,4 mies.	n/o (19,4; n/o)	574	16,8 (14,1; n/o)	576	0,88 (0,72; 1,08)	NIE; p=0,2162

n/o – nie osiągnięto; EORTC QLQ-PR25 - kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem u chorych na raka prostaty Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire)

Czas do pierwszego pogorszenia wyniku wg skali jakości życia

W badaniu ARCHES (data odcięcia 14.10.2018) oceniano czas do pierwszego pogorszenia wyniku według kilku skali, w tym EORTC QLQ-PR25, FACT-P, BPI-SF oraz EQ-5D-5L.

W ramach czasu do pierwszego pogorszenia wyniku oceniano czas do pierwszego klinicznie istotnego pogorszenia (TTFD) wyniku, który definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia wyniku o ≥ 1 wartość progową (określoną jako MCID) w porównaniu z wartością początkową oraz czas do pierwszego klinicznie istotnego pogorszenia (TTFCD) wyniku, który definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia wyniku o ≥ 1 wartość progową

(określona jako MCID) w porównaniu z wartością początkową i potwierdzone podczas kolejnej, następującej wizyty w badaniu.

W subpopulacji LVD istotną statystycznie różnicę między grupami ENZ+ADT vs ADT na korzyść ENZ+ADT odnotowano dla mediany TTFD w przypadku podskali dla raka prostaty wg FACT-P, podskali wskaźnika wyników badań wg FACT-P oraz całkowitego wyniku w skali FACT-P. W subpopulacji LVD w przypadku mediany TTFCD istotną statystycznie dłuższą medianę w grupie ENZ+ADT vs ADT odnotowano dla podskali aktywności seksualnej wg EORTC QLQ-PR25.

Natomiast dla subpopulacji HVD istotną statystycznie różnicę między grupami ENZ+ADT vs ADT na korzyść ENZ+ADT odnotowano dla mediany TTFD w przypadku podskali samopoczucia społecznego/rodzinnego wg FACT-P, całkowitego wyniku w skali FACT-P, podskali nasilenia bólu wg BPI-SF oraz całkowitego wyniku wg EQ-VAS. W przypadku mediany TTFCD istotną statystycznie dłuższą medianę w grupie ENZ+ADT vs ADT odnotowano dla podskali samopoczucia społecznego/rodzinnego wg FACT-P, podskali zaawansowanego indeksu objawów prostaty wg FACT-P, całkowitego wyniku w skali FACT-G, całkowitego wyniku w skali FACT-P, podskali najgorszego ból wg BPI-SF oraz całkowitego wyniku wg EQ-VAS.

W poniższej tabeli zaprezentowano wyłącznie istotne statystycznie wyniki czasu do pierwszego pogorszenia wg skali jakości życia z badania ARCHES. Pozostałe wyniki szczegółowo przedstawiono w rozdziale 4.10.3. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 29. Czas do pierwszego pogorszenia wyniku wg skali jakości życia - badanie ARCHES

Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
		Mediana	N	Mediana	N		
Czas do pierwszego <u>potwierzonego</u> pogorszenia wyniku EORTC QLQ-PR25 (objawy/funkcjonowanie jelit) – populacja całkowita							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies.	19,45	574	16,79	576	0,80 (0,65; 0,99)	TAK; p=0,044
Czas do pierwszego <u>potwierzonego</u> pogorszenia wyniku EORTC QLQ-PR25 (aktywność seksualna) – subpopulacja LVD							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies.	n/o	220	n/o	203	1,58 (1,01; 2,47)	TAK; p=0,045
Czas do pierwszego pogorszenia wyniku FACT-P (samopoczucie społeczne/rodzinne) – subpopulacja HVD							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies.	13,86	354	8,51	373	0,79 (0,63; 0,98)	TAK; p=0,035
Czas do pierwszego pogorszenia wyniku FACT-P (podskala dla raka prostaty) – subpopulacja LVD							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies.	5,55	220	8,44	203	1,38 (1,07; 1,78)	TAK; p=0,013
Czas do pierwszego pogorszenia wyniku FACT-P (wskaźnik wyników badań) – subpopulacja LVD							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies.	11,07	220	16,62	203	1,46 (1,09; 1,95)	TAK; p=0,011
Czas do pierwszego pogorszenia wyniku FACT-P (całkowity wynik w skali FACT-P) – subpopulacja HVD							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies.	11,40	354	8,48	373	0,78 (0,63; 0,96)	TAK; p=0,020
Czas do pierwszego pogorszenia wyniku FACT-P (całkowity wynik w skali FACT-P) – subpopulacja LVD							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies.	11,04	220	16,69	203	1,41 (1,05; 1,88)	TAK; p=0,020
Czas do pierwszego <u>potwierzonego</u> pogorszenia wyniku FACT-P (samopoczucie emocjonalne) – populacja całkowita							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies.	20,47	574	22,01	576	0,78 (0,62; 0,97)	TAK; p=0,028
Czas do pierwszego <u>potwierzonego</u> pogorszenia wyniku FACT-P (samopoczucie społeczne/rodzinne) – populacja całkowita							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies.	19,81	574	17,61	576	0,77 (0,62; 0,95)	TAK; p=0,014
Czas do pierwszego <u>potwierzonego</u> pogorszenia wyniku FACT-P (samopoczucie społeczne/rodzinne) – subpopulacja HVD							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies.	19,81	354	16,79	373	0,74 (0,57; 0,96)	TAK; p=0,025
Czas do pierwszego <u>potwierzonego</u> pogorszenia wyniku FACT-P (zaawansowany indeks objawów prostaty; FACT) – subpopulacja HVD							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies.	20,47	354	16,82	373	0,77 (0,59; 0,99)	TAK; p=0,042
Czas do pierwszego <u>potwierzonego</u> pogorszenia wyniku FACT-P (całkowity wynik w skali FACT-G) – subpopulacja HVD							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies.	16,76	354	13,86	373	0,75 (0,59; 0,95)	TAK; p=0,018

Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
		Mediana	N	Mediana	N		
Czas do pierwszego potwierzonego pogorszenia wyniku FACT-P (całkowity wynik w skali FACT-P) – subpopulacja HVD							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies.	16,69	354	13,86	373	0,74 (0,58; 0,93)	TAK; p=0,012
Czas do pierwszego pogorszenia wyniku BPI-SF (najgorszy ból) – populacja całkowita							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies.	14,09	574	11,10	576	0,82 (0,69; 0,98)	TAK; p=0,032
Czas do pierwszego pogorszenia wyniku BPI-SF (nasilenie bólu) – populacja całkowita							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies.	19,38	574	16,76	576	0,79 (0,65; 0,97)	TAK; p=0,021
Czas do pierwszego pogorszenia wyniku BPI-SF (nasilenie bólu) – subpopulacja HVD							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies.	19,32	354	16,59	373	0,77 (0,60; 0,98)	TAK; p=0,036
Czas do pierwszego potwierzonego pogorszenia wyniku BPI-SF (najgorszy ból) - subpopulacja HVD							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies.	n/o	354	17,22	373	0,75 (0,58; 0,97)	TAK; p=0,030
Czas do pierwszego pogorszenia wyniku EQ-5D-5L (EQ-VAS) - populacja całkowita							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies.	11,14	574	8,38	576	0,80 (0,67; 0,94)	TAK; p=0,007
Czas do pierwszego pogorszenia wyniku EQ-5D-5L (EQ-VAS) - subpopulacja HVD							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies.	11,27	354	8,34	373	0,77 (0,62; 0,94)	TAK; p=0,012
Czas do pierwszego potwierzonego pogorszenia wyniku EQ-5D-5L (EQ-VAS) - subpopulacja HVD							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies.	16,76	354	13,73	373	0,72 (0,57; 0,91)	TAK; p=0,0064

n/o – nie osiągnięto; BPI-SF - Krótki Inwentarz Bólu (ang. Brief Pain Inventory-Short Form); EORTC QLQ-PR25 - kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem u chorych na raka prostaty Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire); EQ-5D-5L - pięciopoziomowy europejski kwestionariusz dotyczący pięciu wymiarów jakości życia (ang. The European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels); FACT-P - kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (ang. Functional Assessment Of Cancer Therapy-Prostate).

Zmiana wyniku względem wartości początkowych wg skali oceny jakości życia

W badaniu ARCHES (data odcięcia 14.10.2018) oceniano średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych dla skali EORTC QLQ-PR25, FACT-P, BPI-SF i EQ-5D-5L.

W badaniu ARCHES nie odnotowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic między grupami w średniej zmianie wyniku w 73. tygodniu względem wartości początkowych oprócz podskali samopoczucia fizycznego wg FACT-P w populacji całkowitej i subpopulacji HVD. W obydwu przypadkach u chorych stosujących ADT stwierdzono niższą średnią, ujemną zmianę wyniku (pogorszenie objawów) w porównaniu z chorymi leczonymi ENZ+ADT.

W poniższej tabeli zaprezentowano wyłącznie istotne statystycznie zmiany wyników dotyczących jakości życia względem wartości początkowych z badania ARCHES. Pozostałe wyniki szczegółowo przedstawiono w rozdziale 4.10.4. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 30. Zmiana wyników dot. jakości życia względem wartości początkowych - badanie ARCHES

Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji	ENZ+ADT		ADT		MD (95% CI)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku FACT względem wartości początkowych (samopoczucie fizyczne) – populacja całkowita							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies.	-1,42 (0,32)	574	-0,40 (0,34)	576	-1,02 (-1,90; -0,13)	-1,42 (0,32)
Zmiana wyniku FACT względem wartości początkowych (samopoczucie fizyczne) – subpopulacja LVD							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies.	-1,94 (0,48)	220	-0,55 (0,50)	203	-1,39 (-2,69; -0,09)	TAK; p=0,037

Progresja bólu

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. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Czas do progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF – badanie ARCHES

Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF* - populacja całkowita							
ARCHES (Armstrong 2022)	44,6 mies.	8,5 (8,3; 11,1)	574	8,3 (5,7; 8,5)	576	0,96 (0,83; 1,10)	NIE
ARCHES (Armstrong 2019, Iguchi 2021)	14,4 mies.	8,3 (8,3; 10,9)	574	8,3 (5,7; 8,4)	576	0,92 (0,78; 1,07)	NIE p=0,2715

Porównanie pośrednie (ENZ vs ABI, APA, RT – NMA Wnioskodawcy)**Tabela 32.**

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

Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby

W poniższej tabeli zaprezentowano dane wejściowe wykorzystane przez Wnioskodawcę w przeprowadzonej NMA. Wnioskodawca odstąpił od opracowania ich interpretacji, gdyż jego zdaniem nie stanowią one co do zasady wyników niniejszej analizy.

Tabela 33. Dane wejściowe dla czasu przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS)

Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji	Interwencja	N	Referencja	N	HR (95% CI)
Subpopulacja LVD						
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies.	ENZ+ADT	220	ADT	203	0,25 (0,14; 0,46)
STAMPEDE-2 (Hoyle 2019)	42 mies.	ABI + ADT	206	ADT	196	0,40 (0,28; 0,58)
LATITUDE (Fizazi 2019)	51,8 mies.	ABI + ADT	110	ADT	132	0,59 (0,40; 0,85)
TITAN (Chi 2019)	22,7 mies.	APA + ADT	200	ADT	192	0,36 (0,22; 0,57)
STAMPEDE-4 (Parker 2018)	37 mies.	RT + ADT	410	ADT	409	0,78 (0,63; 0,98)*
STAMPEDE-4 (Parker 2018)	37 mies.	RT + ADT	410	ADT	409	0,80 (0,63; 1,01)**

W ramach porównania pośredniego uwzględniono 2 definicje przeżycia wolnego od progresji choroby z badania STAMPEDE-4:

* PFS: czas od randomizacji do wystąpienia progresji przerzutów w obrębie węzłów chłonnych, progresji przerzutów odległych lub zgonu z powodu raka prostaty;

** MPFS: czas od randomizacji do wystąpienia nowych przerzutów, progresji przerzutów już istniejących lub zgonu.

Tabela 34.

Czas przeżycia całkowitego

W poniższej tabeli zaprezentowano dane wejściowe wykorzystane przez Wnioskodawcę w przeprowadzonej NMA. Wnioskodawca odstąpił od opracowania ich interpretacji, gdyż jego zdaniem nie stanowią one co do zasady wyników niniejszej analizy.

Tabela 35. Dane wejściowe dla czasu przeżycia całkowitego (OS)

Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji	Interwencja	N	Referencja	N	HR (95% CI)
Subpopulacja LVD						
ARCHES (Armstrong 2022)	44,6 mies.	ENZ+ADT	220	ADT	203	0,66 (0,43; 1,03)*
ARCHES (Armstrong 2022)	44,6 mies.	ENZ+ADT	220	ADT	203	0,57 (0,45; 0,70)**
ENZAMET (Sweeney 2023)	68 mies.	ENZ+ADT	189	ADT	190	0,51 (0,35; 0,75)
STAMPEDE-2 (Attard 2023)	96 mies.	ABI + ADT	222	ADT	204	0,58 (0,44; 0,75)
LATITUDE (Fizazi 2019)	51,8 mies.	ABI + ADT	110	ADT	133	0,72 (0,47; 1,10)
TITAN (Chi 2021)	44,0 mies.	APA + ADT	200	ADT	192	0,52 (0,35; 0,79)
STAMPEDE-4 (Parker 2022)	61,3 mies.	RT+ADT	410	ADT	409	0,66 (0,54; 0,82)
HORRAD (Boevé 2019)	47,0 mies.	RT+ADT	89	ADT	71	0,68 (0,42; 1,10)

** OS bez korekty – wariant podstawowy;

*** OS z korektą – wariant dodatkowy.



Tabela 36.

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

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa ENZ

Analizę bezpieczeństwa ENZ+ADT względem ADT przeprowadzono na podstawie badania ARCHES (publikacje Iguchi 2021 i Armstrong 2019) oraz ENZAMET (publikacja Davis 2019) względem następujących punktów końcowych: zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem oraz ciężkie zdarzenia niepożądane.

W badaniu ARCHES mediana czasu trwania leczenia wyniosła 12,8 miesiąca (zakres: 0,2; 26,6) w grupie ENZ+ADT oraz 11,6 miesiąca (zakres: 0,2; 24,6) w grupie ADT.

Profil bezpieczeństwa ogółem

Spośród wszystkich AE prowadzących do zgonu w grupie ENZ+ADT żaden ze zgonów nie został oceniony przez autorów publikacji jako związany z leczeniem. W grupie kontrolnej jedno zdarzenie (ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego) zostało ocenione jako związane z leczeniem. Zdarzenia te wystąpiły u 14 (2,4%) chorych w grupie ENZ+ADT oraz u 10 (1,7%) chorych w grupie ADT. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Różnicę istotną statystycznie między grupami odnotowano wyłącznie w przypadku AE związanych z badanym lekiem (ENZ+ADT – 53,0% chorych vs ADT – 46,7% chorych) oraz AE prowadzących do redukcji dawki badanego leku (ENZ+ADT – 4,4% chorych vs ADT – 1,9% chorych). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu - badanie ARCHES

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Profil bezpieczeństwa ogółem [14,4 mies.]									
ARCHES (Armstrong 2019)	AE prowadzące do zgonu ogółem	14 (2,4)	572	10 (1,7)	574	1,42 (0,62; 3,21)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	SAE związane z badanym lekiem ogółem	22 (3,8)	572	16 (2,8)	574	1,40 (0,72; 2,68)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	SAE ogółem	104 (18,2)	572	112 (19,5)	574	0,92 (0,68; 1,23)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
	SAE o ≥ 3 stopniu nasilenia	84 (14,7)	572	90 (15,7)	574	0,93 (0,67; 1,28)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
ARCHES (Iguchi 2021)	AE związane z badanym lekiem ogółem	303 (53,0)	572	268 (46,7)	574	1,29 (1,02; 1,62)	0,06 (0,01; 0,12)	16 (8; 100)	TAK
ARCHES (Iguchi 2021)	AE związane z badanym lekiem prowadzące do przerwania leczenia ogółem	16 (2,8)	572	12 (2,1)	574	1,35 (0,63; 2,87)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
ARCHES (Armstrong 2019)	AE ogółem	487 (85,1)	572	493 (85,9)	574	0,94 (0,68; 1,31)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
	AE o ≥ 3 stopniu nasilenia	139 (24,3)	572	147 (25,6)	574	0,93 (0,71; 1,22)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
	AE prowadzące do przerwania leczenia ogółem	41 (7,2)	572	30 (5,2)	574	1,40 (0,86; 2,28)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
	AE prowadzące do redukcji dawki badanego leku	25 (4,4)	572	11 (1,9)	574	2,34 (1,14; 4,80)	0,02 (0,004; 0,04)	50 (25; 250)	TAK
	AE prowadzące do tymczasowego zaprzestania stosowania badanego leku	42 (7,3)	572	36 (6,3)	574	1,18 (0,75; 1,88)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE

n/d – nie dotyczy

Zdarzenia niepożądaneZdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu ARCHES (data odcięcia: 14.10.2018) 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 ADT były to uderzenia gorąca (22,3%), zmęczenie (15,3%) i ból pleców (10,8%).

Dla żadnego ze zdarzeń niepożądanych (w ocenie uwzględniono te zdarzenia, które wystąpiły u $\geq 5\%$ chorych w którejkolwiek grupie) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem - badanie ARCHES

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze [14,4 mies.]									
ARCHES (Iguchi 2021)	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Dowolny	23 (4,0)	572	26 (4,5)	574	0,88 (0,50; 1,57)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
		≥ 3	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania [14,4 mies.]									
ARCHES (Armstrong 2019)	Obrzęk obwodowy	Dowolny	29 (5,1)	572	38 (6,6)	574	0,75 (0,46; 1,24)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE
		≥ 3	1 (0,2)	572	1 (0,2)	574	1,00 (0,06; 16,08)	0,00 (-0,00; 0,00)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego [14,4 mies.]									
ARCHES (Armstrong 2019)	Zawroty głowy	Dowolny	29 (5,1)	572	20 (3,5)	574	1,48 (0,83; 2,65)	0,02 (-0,01; 0,04)	NIE
		≥ 3	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	NIE
Zaburzenia naczyniowe [14,4 mies.]									
ARCHES (Armstrong 2019)	Nadciśnienie	Dowolny	46 (8,0)	572	32 (5,6)	574	1,48 (0,93; 2,36)	0,02 (-0,00; 0,05)	NIE
		≥ 3	19 (3,3)	572	10 (1,7)	574	1,94 (0,89; 4,20)	0,02 (-0,00; 0,03)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit [14,4 mies.]									
ARCHES (Armstrong 2019)	Nudności	Dowolny	37 (6,5)	572	29 (5,1)	574	1,30 (0,79; 2,14)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
		≥ 3	1 (0,2)	572	0 (0,0)	574	7,41 (0,15; 373,69)	0,00 (-0,00; 0,01)	NIE
	Biegunka	Dowolny	34 (5,9)	572	33 (5,7)	574	1,04 (0,63; 1,70)	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
		≥ 3	0 (0,0)	572	1 (0,2)	574	0,14 (0,003; 6,84)	-0,00 (-0,01; 0,00)	NIE
	Zaparcia	Dowolny	28 (4,9)	572	31 (5,4)	574	0,90 (0,53; 1,52)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
		≥ 3	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych [14,4 mies.]									
ARCHES (Iguchi 2021)	Nieprawidłowa czynność wątroby	Dowolny	5 (0,9)	572	4 (0,7)	574	1,26 (0,34; 4,70)	0,002 (-0,01; 0,01)	NIE
		≥ 3	2 (0,3)	572	0 (0,0)	574	7,43 (0,46; 118,90)	0,004 (-0,002; 0,01)	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej [14,4 mies.]									
ARCHES (Armstrong 2019)	Ból stawów	Dowolny	70 (12,2)	572	61 (10,6)	574	1,17 (0,81; 1,69)	0,02 (-0,02; 0,05)	NIE
		≥ 3	2 (0,3)	572	4 (0,7)	574	0,50 (0,09; 2,74)	-0,00 (-0,01; 0,00)	NIE
	Ból pleców	Dowolny	43 (7,5)	572	62 (10,8)	574	0,67 (0,45; 1,01)	-0,03 (-0,07; 0,00)	NIE
		≥ 3	5 (0,9)	572	3 (0,5)	574	1,68 (0,40; 7,06)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Ból mięśniowo-szkieletowy	Dowolny	36 (6,3)	572	23 (4,0)	574	1,61 (0,94; 2,75)	0,02 (-0,00; 0,05)	NIE
		≥ 3	1 (0,2)	572	1 (0,2)	574	1,00 (0,06; 16,08)	0,00 (-0,00; 0,00)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania [14,4 mies.]									
ARCHES (Armstrong 2019)	Uderzenia gorąca	Dowolny	155 (27,1)	572	128 (22,3)	574	1,30 (0,99; 1,70)	0,05 (-0,00; 0,10)	NIE
		≥3	2 (0,3)	572	0 (0,0)	574	7,43 (0,46; 118,90)	0,00 (-0,00; 0,01)	NIE
	Zmęczenie	Dowolny	112 (19,6)	572	88 (15,3)	574	1,34 (0,99; 1,83)	0,04 (-0,00; 0,09)	NIE
		≥3	5 (0,9)	572	6 (1,0)	574	0,83 (0,25; 2,75)	-0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Astenia	Dowolny	31 (5,4)	572	28 (4,9)	574	1,12 (0,66; 1,89)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
		≥3	6 (1,0)	572	3 (0,5)	574	2,02 (0,50; 8,11)	0,01 (-0,00; 0,02)	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych [14,4 mies.]									
ARCHES (Armstrong 2019)	Zwiększenie masy ciała	Dowolny	35 (6,1)	572	44 (7,7)	574	0,79 (0,50; 1,24)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE
		≥3	2 (0,3)	572	1 (0,2)	574	2,01 (0,18; 22,23)	0,00 (-0,00; 0,01)	NIE

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

W badaniu ARCHES (data odcięcia: 14.10.2018) w ramach zdarzeń niepożądanych ocenie poddane zostały także zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI, ang. adverse events of special interest).

Najczęściej występujące AESI o dowolnym stopniu nasilenia zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej obejmowały: zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego (26,4% w grupie ENZ+ADT i 27,7% w grupie ADT), zmęczenie (24,1% w grupie ENZ+ADT i 19,5% w grupie ADT) oraz nadciśnienie (8,6% w grupie ENZ+ADT i 6,3% w grupie ADT).

Dla poszczególnych AESI różnicę istotną statystycznie między grupami stwierdzono jedynie w przypadku zdarzeń o dowolnym nasileniu, tj. obrzęku naczynioruchowego, zaburzeń funkcji poznawczych/pamięci oraz utraty przytomności. Odnotowana różnica świadczy na niekorzyść enzalutamidu. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania - badanie ARCHES

Badanie (publikacja)	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) [14,4 mies.]										
ARCHES (Armstrong 2019)	Drugi nowotwór pierwotny	Dowolny	11 (1,9)	572	11 (1,9)	574	1,00 (0,43; 2,33)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		≥3	9 (1,6)	572	7 (1,2)	574	1,29 (0,48; 3,50)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego [14,4 mies.]										
ARCHES (Armstrong 2019)	Obrzęk naczynioruchowy	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
		≥3	1 (0,2)	572	0 (0,0)	574	7,41 (0,15; 373,69)	0,00 (-0,00; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne [14,4 mies.]										
ARCHES (Armstrong 2019)	Zaburzenia funkcji poznawczych / 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
		≥3	4 (0,7)	572	0 (0,0)	574	7,45 (1,05; 53,05)	0,01 (-0,00; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego [14,4 mies.]										
ARCHES (Armstrong 2019)	Drgawki	Dowolny	2 (0,3)	572	2 (0,3)	574	1,00 (0,14; 7,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		≥3	2 (0,3)	572	2 (0,3)	574	1,00 (0,14; 7,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	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
		≥3	6 (1,0)	572	1 (0,2)	574	6,07 (0,73; 50,61)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
		Dowolny	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii	≥3	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
Zaburzenia serca [14,4 mies.]										
ARCHES (Armstrong 2019)	Choroba niedokrwien-na serca	Dowolny	10 (1,7)	572	8 (1,4)	574	1,26 (0,49; 3,21)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		≥3	3 (0,5)	572	6 (1,0)	574	0,50 (0,12; 2,01)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe [14,4 mies.]										
ARCHES (Armstrong 2019)	Nadciśnienie	Dowolny	49 (8,6)	572	36 (6,3)	574	1,40 (0,90; 2,19)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		≥3	19 (3,3)	572	12 (2,1)	574	1,61 (0,77; 3,35)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Inne wybrane zdarzenia sercowo-naczyniowe	Dowolny	13 (2,3)	572	9 (1,6)	574	1,46 (0,62; 3,44)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		≥3	6 (1,0)	572	5 (0,9)	574	1,21 (0,37; 3,98)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej [14,4 mies.]										
ARCHES (Armstrong 2019)	Wysypka	Dowolny	15 (2,6)	572	9 (1,6)	574	1,69 (0,73; 3,90)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		≥3	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
	Niepożądana reakcja skórna o ciężkim stopniu nasilenia	Dowolny	0 (0,0)	572	1 (0,2)	574	0,14 (0,003; 6,84)	-0,00 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
		≥3	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej [14,4 mies.]										
ARCHES (Armstrong 2019)	Zdarzenia mięśniowo-szkieletowe	Dowolny	151 (26,4)	572	159 (27,7)	574	0,94 (0,72; 1,22)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
		≥3	9 (1,6)	572	12 (2,1)	574	0,75 (0,31; 1,79)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania [14,4 mies.]										
ARCHES (Armstrong 2019)	Zmęczenie	Dowolny	138 (24,1)	572	112 (19,5)	574	1,31 (0,99; 1,74)	0,05 (-0,00; 0,09)	n/d	NIE
		≥3	10 (1,7)	572	9 (1,6)	574	1,12 (0,45; 2,77)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych [14,4 mies.]										
ARCHES (Armstrong 2019)	Zmniejszenie liczby neutrofilii	Dowolny	5 (0,9)	572	4 (0,7)	574	1,26 (0,34; 4,70)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		≥3	2 (0,3)	572	2 (0,3)	574	1,00 (0,14; 7,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Trombocyto-penia	Dowolny	3 (0,5)	572	3 (0,5)	574	1,00 (0,20; 4,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		≥3	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach [14,4 mies.]										
ARCHES (Armstrong 2019)	Upadek	Dowolny	21 (3,7)	572	15 (2,6)	574	1,42 (0,72; 2,78)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		≥3	2 (0,3)	572	1 (0,2)	574	2,01 (0,18; 22,23)	0,00 (-0,00; 0,01)	n/d	NIE
	Złamania	Dowolny	37 (6,5)	572	24 (4,2)	574	1,58 (0,94; 2,69)	0,02 (-0,00; 0,05)	n/d	NIE
		≥3	6 (1,0)	572	6 (1,0)	574	1,00 (0,32; 3,13)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

n/d – nie dotyczy

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania zaistniały w czasie 6-miesiący

W badaniu ENZAMET w ramach zdarzeń niepożądanych ocenie poddane zostały także AESI zaistniałe w czasie 6-miesiący leczenia. Do najczęściej obserwowanych kategorii AESI w grupie ENZ+ADT i ADT należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (57,6% vs 40,4%), zaburzenia żołądka i jelit (21,4% vs 10,6%) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (14,2% vs 13,5%). Różnicę istotną statystycznie dla głównych kategorii AESI odnotowano dla zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, a także zaburzeń żołądka i jelit.

Dla większości poszczególnych AESI różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Różnicę zmienną statystycznie odnotowano jedynie w przypadku zmęczenia oraz nudności. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania zaistniałych w czasie 6-miesięcy - badanie ENZAMET

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
AESI [6 mies.]									
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
ENZAMET (Davis 2019)	Ogółem	44 (14,2)	309	42 (13,5)	312	1,07 (0,68; 1,68)	0,01 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
	Infekcja odbytu	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Infekcja pęcherza	1 (0,3)	309	4 (1,3)	312	0,25 (0,03; 2,25)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE
	Infekcja oskrzeli	2 (0,6)	309	0	312	7,49 (0,47; 119,95)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
	Infekcja związana z cewnikiem	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Zakaźne zapalenie spojówek	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Zakaźne zapalenie jelit	0 (0,0)	309	1 (0,3)	312	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Zakażenie oka	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Zakażenia dziąseł	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Inne zakażenia i zarażenia pasożytnicze	13 (4,2)	309	8 (2,6)	312	1,67 (0,68; 4,09)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
	Zakażenie warg	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Zakażenie płuc	2 (0,6)	309	2 (0,6)	312	1,01 (0,14; 7,21)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Zakażenie błony śluzowej	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Zakażenie paznokci	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Paronychia	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Zakażenie prącia	0 (0,0)	309	1 (0,3)	312	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Zapalenie gardła	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Wysypka krostkowa	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Zakaźny nieżyt nosa	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Zakażenie ślinianek	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Posocznica	0 (0,0)	309	1 (0,3)	312	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Zapalenie zatok	2 (0,6)	309	2 (0,6)	312	1,01 (0,14; 7,21)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Zakażenie skóry	5 (1,6)	309	5 (1,6)	312	1,01 (0,29; 3,52)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zakażenia zęba	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zakażenie górnych dróg oddechowych	6 (1,9)	309	8 (2,6)	312	0,75 (0,26; 2,19)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
Zakażenie dróg moczowych	9 (2,9)	309	10 (3,2)	312	0,91 (0,36; 2,26)	-0,00 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
ENZAMET (Davis 2019)	Ogółem	29 (9,4)	309	26 (8,3)	312	1,14 (0,65; 1,98)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
	Niedokrwistość	19 (6,1)	309	19 (6,1)	312	1,01 (0,52; 1,95)	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
	Inne zaburzenia krwi i układu chłonnego	9 (2,9)	309	7 (2,2)	312	1,31 (0,48; 3,55)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Hiperkomórkowość szpiku kostnego	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Gorączka neutropeniczna	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego									
ENZAMET (Davis 2019)	Ogółem	1 (0,3)	309	4 (1,3)	312	0,25 (0,03; 2,25)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE
	Reakcje alergiczne	1 (0,3)	309	4 (1,3)	312	0,25 (0,03; 2,25)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE
	Anafilaksja	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
ENZAMET (Davis 2019)	Ogółem	21 (6,8)	309	18 (5,8)	312	1,19 (0,62; 2,28)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
	Dysestezja	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Parestezja	9 (2,9)	309	6 (1,9)	312	1,53 (0,54; 4,35)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Obwodowa neuropatia ruchowa	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Obwodowa neuropatia czuciowa	10 (3,2)	309	12 (3,8)	312	0,84 (0,36; 1,96)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka									
ENZAMET (Davis 2019)	Ogółem	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Łzawienie oczu	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia ucha i błędnika									
ENZAMET (Davis 2019)	Ogółem	5 (1,6)	309	0 (0,0)	312	7,56 (1,30; 43,88)	0,02 (0,00; 0,03)	n/d	NIE
	Zaburzenia słuchu	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Szumy uszne	5 (1,6)	309	0 (0,0)	312	7,56 (1,30; 43,88)	0,02 (0,00; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
ENZAMET (Davis 2019)	Ogółem	66 (21,4)	309	33 (10,6)	312	2,30 (1,46; 3,61)	0,11 (0,05; 0,16)	9 (6; 20)	TAK
	Biegunka	24 (7,8)	309	14 (4,5)	312	1,79 (0,91; 3,53)	0,03 (-0,00; 0,07)	n/d	NIE
	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	3 (1,0)	309	0 (0,0)	312	7,51 (0,78; 72,46)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
	Nudności	39 (12,6)	309	19 (6,1)	312	2,23 (1,26; 3,95)	0,07 (0,02; 0,11)	14 (9; 50)	TAK
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
ENZAMET (Davis 2019)	Ogółem	5 (1,6)	309	7 (2,2)	312	0,72 (0,22; 2,28)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	Łysienie	4 (1,3)	309	5 (1,6)	312	0,81 (0,21; 3,03)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Przebarwienia paznokci	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
	Utrata paznokci	1 (0,3)	309	2 (0,6)	312	0,50 (0,05; 5,58)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
ENZAMET (Davis 2019)	Ogółem	18 (5,8)	309	7 (2,2)	312	2,70 (1,11; 6,55)	0,04 (0,00; 0,07)	n/d	NIE
	Ból mięśni	18 (5,8)	309	7 (2,2)	312	2,70 (1,11; 6,55)	0,04 (0,00; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
ENZAMET (Davis 2019)	Ogółem	178 (57,6)	309	126 (40,4)	312	2,01 (1,46; 2,76)	0,17 (0,09; 0,25)	5 (4; 11)	TAK
	Obrzęk kończyn	11 (3,6)	309	15 (4,8)	312	0,73 (0,33; 1,62)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
	Zmęczenie	167 (54,0)	309	109 (34,9)	312	2,19 (1,59; 3,02)	0,19 (0,11; 0,27)	5 (3; 9)	TAK
	Gorączka	0 (0,0)	309	2 (0,6)	312	0,14 (0,009; 2,18)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE
	Reakcja związana z infuzją	n/o	309	n/o	312	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	NIE
	Wynacznienie w miejscu infuzji	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych									
ENZAMET (Davis 2019)	Ogółem	8 (2,6)	309	4 (1,3)	312	2,05 (0,61; 6,87)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Zmniejszenie liczby neutrofilii	5 (1,6)	309	2 (0,6)	312	2,55 (0,49; 13,24)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Zmniejszenie liczba płytek krwi	2 (0,6)	309	2 (0,6)	312	1,01 (0,14; 7,21)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Zmniejszenie liczby białych krwinek	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

n/d – nie dotyczy

Długookresowa ocena bezpieczeństwa ENZ

Ocenę bezpieczeństwa ENZ+ADT względem ADT w dłuższym horyzoncie czasowym przeprowadzono na podstawie badania ARCHES (publikacja Armstrong 2022) w oparciu o analizę częstości występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia (TEAE). Dla daty odcięcia danych 28.05.2021 r. mediana czasu obserwacji w badaniu ARCHES wynosiła 44,6 miesiąca. Wnioskodawca podkreśla, że czas trwania leczenia znacznie różnił się między grupami. Mediana czasu trwania leczenia w grupie ENZ+ADT wyniosła 40,2 miesiąca (zakres: 0,2; 58,1), a w grupie ADT 13,8 miesiąca (zakres: 0,2; 27,6). Całkowita ekspozycja na leczenie wyniosła 1 521,5 pacjentolat w grupie ENZ+ADT oraz 733,2 pacjentolat w grupie ADT.

W związku ze znacznymi różnicami w czasie leczenia między grupą badaną a kontrolną, odstąpiono od obliczania parametrów OR, RD i NNH oraz określenia istotności statystycznej. Obliczenie parametrów w przypadku różnych okresów zbierania danych w porównywanych ramionach mogłoby być obciążone znacznym ryzykiem błędu i prowadzić do wyciągnięcia niewłaściwych wniosków.

Profil bezpieczeństwa ogółem

TEAE prowadzące do zgonu wystąpiły u ok. 5% chorych z grupy badanej i ok. 2% chorych z grupy kontrolnej. Spośród wszystkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w grupie ENZ+ADT żaden ze zgonów nie został oceniony przez badacza jako związany z leczeniem, natomiast w grupie kontrolnej 1 zdarzenie zostało ocenione przez badacza jako związane z leczeniem.

Autorzy publikacji Armstrong 2022 podkreślili, że częstość występowania TEAE w dłuższym okresie obserwacji była spójna z wynikami analizy pierwotnej. Nie zgłoszono żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Dane wskazują, że długotrwałe stosowanie ENZ+ADT było dobrze tolerowane przez chorych i nie prowadziło do wystąpienia żadnych nowych zdarzeń związanych z toksycznością. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Długookresowy profil bezpieczeństwa ogółem – badanie ARCHES

Badanie (publikacja)	Czas leczenia, mediana	Punkt końcowy	ENZ+ADT		ADT	
			n (%)	N	n (%)	N
Profil bezpieczeństwa ogółem						
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies.	TEAE prowadzące do zgonu ogółem	30 (5,2)	572	12 (2,1)	574
		TEAE związane z leczeniem prowadzące do zgonu ogółem	0 (0,0)		1 (0,2)	
		TEAE związane z leczeniem ogółem	339 (59,3)		273 (47,6)	
		TEAE o 3.-4. stopniu nasilenia ogółem	224 (39,2)		160 (27,9)	
		TEAE specjalnego zainteresowania ogółem	416 (72,7)		327 (57,0)	
		TEAE ogółem	520 (90,9)		504 (87,8)	

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczeniaTEAE związane z leczeniem

Do najczęściej obserwowanych TEAE związanych z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia zarówno w grupie badanej ENZ+ADT jak i kontrolnej ADT należały uderzenia gorąca (odpowiednio 23,3% i 18,3%) oraz zmęczenie (odpowiednio 19,2% i 11,7%).

TEAE związane z leczeniem o 3.-4. stopniu nasilenia występowały u niewielkiej liczby chorych w grupie badanej i kontrolnej. Najczęściej raportowano nadciśnienie, które odnotowano u 3,8% i 0,9% chorych odpowiednio w grupie ENZ+ADT i ADT. Pozostałe zdarzenia nie występowały częściej niż u 1,2% chorych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Długookresowa częstość występowania TEAE związanych z leczeniem (występujących u $\geq 5\%$ chorych w którejkolwiek z grup) – badanie ARCHES

Badanie (publikacja)	Czas leczenia, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT	
				n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia naczyniowe							
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies.	Nadciśnienie	Dowolny	44 (7,7)	572	20 (3,5)	574
			3.-4.	22 (3,8)		5 (0,9)	
Zaburzenia żołądka i jelit							
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies.	Nudności	Dowolny	35 (6,1)	572	16 (2,8)	574
			3.-4.	2 (0,3)		0 (0,0)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies.	Ból stawów	Dowolny	33 (5,8)	572	18 (3,1)	574
			3.-4.	1 (0,2)		1 (0,2)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies.	Uderzenia gorąca	Dowolny	133 (23,3)	572	105 (18,3)	574
			3.-4.	2 (0,3)		0 (0,0)	
		Zmęczenie	Dowolny	110 (19,2)		67 (11,7)	
			3.-4.	5 (0,9)		7 (1,2)	
		Astenia	Dowolny	33 (5,8)		19 (3,3)	
			3.-4.	7 (1,2)		2 (0,3)	
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych							
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies.	Zwiększenie masy ciała	Dowolny	36 (6,3)	572	25 (4,4)	574
			3.-4.	1 (0,2)		1 (0,2)	

TEAE specjalnego zainteresowania

W ramach zdarzeń niepożądanych ocenie poddane zostały także zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania zaistniałe w czasie leczenia. Analiza występowania zdarzeń w przeliczeniu na pacjentolat wykazała, że najczęstszymi TEAE specjalnego zainteresowania o dowolnym stopniu nasilenia były zdarzenia mięśniowo-szkieletowe oraz zmęczenie.

Natomiast najczęstszym TEAE specjalnego zainteresowania o 3.-4. stopniu nasilenia było nadciśnienie, dla którego wartość współczynnika wyniosła 2,0 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie badanej oraz 1,8 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie kontrolnej. Nadciśnienie o 3.-4. stopniu nasilenia również raportowano u większego odsetka chorych w grupie badanej, jednak korekta uwzględniającej czas leczenia wskazuje na podobną częstość występowania danego zdarzenia. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Długookresowa częstość występowania TEAE specjalnego zainteresowania – badanie ARCHES

Badanie (publikacja)	Czas leczenia, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		ENZ+ADT	ADT				
				n (%)	N	n (%)	N	Współczynnik zdarzeń na 100 pacjentolat					
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)													
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies.	Drugi nowotwór pierwotny	Dowolny	22 (3,8)	572	11 (1,9)	574	1,5	1,9				
			3.-4.	15 (2,6)		7 (1,2)		1,1	1,0				
Zaburzenia układu immunologicznego													
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies.	Obrzęk naczynioruchowy	Dowolny	10 (1,7)	572	1 (0,2)	574	0,7	0,1				
			3.-4.	1 (0,2)		0 (0,0)		0,1	0,0				
Zaburzenia psychiczne													
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies.	Zaburzenia funkcji poznawczych / pamięci	Dowolny	38 (6,6)	572	15 (2,6)	574	3,0	2,0				
			3.-4.	4 (0,7)		0 (0,0)		0,3	0,0				
Zaburzenia układu nerwowego													
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies.	Drgawki	Dowolny	3 (0,5)	572	3 (0,5)	574	0,2	0,4				
			3.-4.	3 (0,5)		2 (0,3)		0,2	0,3				
		Utrata przytomności	Dowolny	15 (2,6)		2 (0,3)		1,1	0,3				
			3.-4.	9 (1,6)		1 (0,2)		0,7	0,1				
		Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii	Dowolny	0 (0,0)		0 (0,0)		0,0	0,0				
			3.-4.	0 (0,0)		0 (0,0)		0,0	0,0				
		Zaburzenia serca											
		ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies.	Choroba niedokrwienna serca		Dowolny		26 (4,5)	572	11 (1,9)	574	2,0	1,9
3.-4.	7 (1,2)				8 (1,4)	0,5	1,2						
Zaburzenia naczyniowe													
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies.	Nadciśnienie	Dowolny	82 (14,3)	572	39 (6,8)	574	5,8	5,5				
			3.-4.	29 (5,1)		13 (2,3)		2,0	1,8				
		Inne wybrane zdarzenia sercowo-naczyniowe	Dowolny	25 (4,4)		10 (1,7)		2,2	1,5				
			3.-4.	10 (1,7)		4 (0,7)		0,7	0,7				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych													
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies.	Zaburzenia wątroby	Dowolny	34 (5,9)	572	34 (5,9)	574	2,8	7,5				
			3.-4.	8 (1,4)		4 (0,7)		0,7	1,2				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej													
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies.	Wysypka	Dowolny	22 (3,8)	572	10 (1,7)	574	1,7	1,6				
			3.-4.	0 (0,0)		0 (0,0)		0,0	0,0				
			Dowolny	1 (0,2)		1 (0,2)		0,1	0,1				

Badanie (publikacja)	Czas leczenia, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		ENZ+ADT	ADT
				n (%)	N	n (%)	N	Współczynnik zdarzeń na 100 pacjentolat	
		Niepożądana reakcja skórna o ciężkim stopniu nasilenia	3.-4.	0 (0,0)		0 (0,0)		0,0	0,0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies.	Zdarzenia mięśniowo-szkieletowe	Dowolny	223 (39,0)	572	170 (29,6)	574	26,0	35,1
			3.-4.	14 (2,4)		17 (3,0)		0,1	2,7
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies.	Zaburzenia nerek	Dowolny	11 (1,9)	572	4 (0,7)	574	0,9	0,7
			3.-4.	2 (0,3)		0 (0,0)		0,1	0,0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies.	Zmęczenie	Dowolny	184 (32,2)	572	118 (20,6)	574	14,2	17,2
			3.-4.	16 (2,8)		11 (1,9)		1,7	1,6
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych									
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies.	Zmniejszenie liczby neutrofilii	Dowolny	8 (1,4)	572	4 (0,7)	574	0,7	0,8
			3.-4.	4 (0,7)		2 (0,3)		0,3	0,5
		Trombocytopenia	Dowolny	3 (0,5)		3 (0,5)		0,5	0,4
			3.-4.	0 (0,0)		0 (0,0)		0,0*	0,0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies.	Upadek	Dowolny	58 (10,1)	572	19 (3,3)	574	5,7	2,7
			3.-4.	7 (1,2)		3 (0,5)		0,7	0,5
		Złamania	Dowolny	77 (13,5)		31 (5,4)		7,0	4,9
			3.-4.	20 (3,5)		9 (1,6)		1,5	1,6

* W publikacji wskazano 1,1 zdarzeń na 100 pacjentolat. Wnioskodawca zwraca uwagę na fakt, iż u żadnego chorego nie zgłoszono trombocytopenii o 3.-4. stopniu nasilenia. Jest to prawdopodobnie błąd edytorski, w związku z czym, jeśli żaden chory nie doświadczył zdarzenia należy przyjąć, że współczynnik wynosi 0 zdarzeń na 100 pacjentolat.

TEAE ogółem

Do najczęściej obserwowanych TEAE o dowolnym stopniu nasilenia w grupie ENZ+ADT należały uderzenia gorąca (29,9%), zmęczenie (25,0%) i ból stawów (18,2%). Z kolei w grupie ADT były to uderzenia gorąca (22,8%), zmęczenie (16,0%) i ból pleców (12,0%).

TEAE o 3.-4. stopniu nasilenia występowały u niewielkiej liczby chorych w grupie badanej i kontrolnej. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym o 3.-4. stopniu nasilenia było nadciśnienie, które odnotowano u 4,7% i 1,9% chorych odpowiednio w grupie ENZ+ADT i ADT. Pozostałe zdarzenia nie występowały częściej niż u 1,4% chorych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Długookresowa częstość występowania TEAE ogółem (występujące u ≥10 % chorych w którejkolwiek z grup) – badanie ARCHES

Badanie (publikacja)	Czas leczenia, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT	
				n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia naczyniowe							
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies.	Nadciśnienie	Dowolny	75 (13,1)	572	35 (6,1)	574
			3.-4.	27 (4,7)		11 (1,9)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
		Ból stawów	Dowolny	104 (18,2)	572	65 (11,3)	574

Badanie (publikacja)	Czas leczenia, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT	
				n (%)	N	n (%)	N
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies.	Ból pleców	3.-4.	2 (0,3)	572	5 (0,9)	574
			Dowolny	76 (13,3)		69 (12,0)	
			3.-4.	8 (1,4)		5 (0,9)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies.	Uderzenia gorąca	Dowolny	171 (29,9)	572	131 (22,8)	574
			3.-4.	2 (0,3)		0 (0,0)	
		Zmęczenie	Dowolny	143 (25,0)		92 (16,0)	
			3.-4.	8 (1,4)		8 (1,4)	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach							
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies.	Upadek	Dowolny	58 (10,1)	572	19 (3,3)	574
			3.-4.	7 (1,2)		3 (0,5)	

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z informacją zamieszczoną w dokumencie EPAR 2021⁴ ogólny profil bezpieczeństwa ENZ w leczeniu dorosłych mężczyzn z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami jest zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa ENZ ocenianym w ramach pozostałych wskazań. Nie stwierdzono żadnych nowych oraz nieoczekiwanych wyników.

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

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Xtandi):

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. ChPL Xtandi.

Przeciwwskazania dla kobiet, które są w ciąży lub mogą zająć w ciążę wymieniono poniżej oraz w punkcie 6.6. ChPL Xtandi.

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, ślepotę 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.

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0047-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
[dostęp: 08.02.2024 r.]

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, krwimocz 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 deprawacją androgenów może wydłużać odstępn QT

U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą wydłużać odstępn 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 docetakselem.

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.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Xtandi zawiera 57,8 mg sorbitolu (E420) w kapsułce miękkiej.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Xtandi u kobiet w ciąży i nie jest on przeznaczony do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym. U kobiet w ciąży produkt może działać szkodliwie na płód lub spowodować poronienie.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Nie wiadomo, czy enzalutamid lub jego metabolity są obecne w spermie. Jeżeli pacjent, w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia enzalutamidem, podejmuje stosunki seksualne z kobietą w ciąży, powinien stosować prezerwatywę. Jeżeli pacjent, w czasie leczenia oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia, podejmuje stosunki seksualne z kobietą w wieku rozrodczym, musi stosować prezerwatywę oraz inną skuteczną metodę antykoncepcji. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję.

Ciąża

Enzalutamid nie jest wskazany do stosowania u kobiet. Enzalutamid jest przeciwwskazany u kobiet, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę.

Karmienie piersią

Enzalutamid nie jest wskazany do stosowania u kobiet. Nie wiadomo, czy enzalutamid przenika do mleka ludzkiego. Enzalutamid i (lub) jego metabolity przenikają do mleka samic szczurów.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że enzalutamid ma negatywny wpływ na układ rozrodczy samców szczura i psa.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Xtandi może wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ zgłaszano zdarzenia neurologiczne i psychiczne, w tym napad drgawkowy. Pacjentów należy uprzedzić o potencjalnym ryzyku wystąpienia zdarzenia psychiatrycznego lub neurologicznego podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ enzalutamidu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są astenia/zmęczenie, uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze, złamania i przewracanie się. Inne ważne działania niepożądane obejmują chorobę niedokrwinną serca i napady drgawkowe.

Napad drgawkowy wystąpił u 0,5% pacjentów leczonych enzalutamidem, u 0,2% pacjentów otrzymujących placebo i u 0,3% pacjentów leczonych bikalutamidem. U pacjentów leczonych enzalutamidem rzadko obserwowano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 45. Działania niepożądane zidentyfikowane w kontrolowanych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu (ChPL Xtandi)

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia	Niezbyt często
	Neutropenia	Niezbyt często
	Trombocytopenia	Częstość nieznana*
Zaburzenia układu immunologicznego	Obrzęk twarzy	Częstość nieznana*
Zaburzenia naczyniowe	Obrzęk języka	Częstość nieznana*
	Obrzęk warg	Częstość nieznana*
	Obrzęk gardła	Częstość nieznana*
Zaburzenia psychiczne	Lęk	Często
	Omamy wzrokowe	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zaburzenia pamięci	Często
	Utrata pamięci	Często
	Zaburzenia uwagi	Często
	Zaburzenia smaku	Często
	Zespół niespokojnych nóg	Często
	Zaburzenia funkcji poznawczych	Niezbyt często
	Napady drgawkowe**	Niezbyt często
	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii	Częstość nieznana*
Zaburzenia serca	Choroba niedokrwienna serca †	Często
	Wydłużenie odstępu QT	Częstość nieznana*
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Bardzo często
	Nadciśnienie	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Częstość nieznana*
	Wymioty	Częstość nieznana*
	Biegunka	Częstość nieznana*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Suchość skóry	Często
	Świąd	Często
	Rumień wielopostaciowy	Częstość nieznana*
	Wysypka	Częstość nieznana*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Złamania ‡	Bardzo często
	Ból mięśni	Częstość nieznana*
	Skurcze mięśni	Częstość nieznana*
	Oslabienie mięśni	Częstość nieznana*
	Ból pleców	Częstość nieznana*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Bardzo często
	Zmęczenie	Bardzo często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadek	Bardzo często

* Zgłoszenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu.

** Na podstawie oceny wąskiego zapytania SMQ „Drgawki”, obejmującego napad padaczkowy, napad typu „grand mal”, złożone napady częściowe, napady częściowe i stan padaczkowy. Obejmuje to rzadkie przypadki napadów padaczkowych z powikłaniami prowadzącymi do zgonu.

† Na podstawie oceny wąskiego zapytania SMQ „Zawał mięśnia sercowego” i „Inna niedokrwienna choroba serca”, w tym następujących terminów preferowanych zaobserwowanych u co najmniej dwóch pacjentów w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach 3. fazy: dławica piersiowa, choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego, ostry zawał mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy, niestabilna dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego i miażdżycza tętnic wieńcowych.

‡ Obejmuje wszystkie terminy preferowane ze słowem „złamanie” w odniesieniu do kości.

Opis wybranych działań niepożądanych

Napad drgawkowy

W kontrolowanych badaniach klinicznych napad drgawkowy wystąpił u 24 pacjentów (0,5%) spośród 4403 pacjentów leczonych dawką dobową 160 mg enzalutamidu, u czterech pacjentów (0,2%) otrzymujących placebo i u jednego pacjenta (0,3%), któremu podawano bikalutamid. W oparciu o dane niekliniczne oraz dane z badań ze schematem zwiększających się dawek, wydaje się, że wielkość dawki jest ważnym prognostykiem ryzyka wystąpienia napadu drgawkowego. Z kontrolowanych badań klinicznych wykluczono pacjentów, u których wcześniej wystąpił napad drgawkowy lub istnieją czynniki ryzyka wystąpienia napadu drgawkowego.

W jednoramiennym badaniu 9785-CL-0403 (UPWARD) oceniającym częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów z czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia (u 1,6% napad drgawkowy w wywiadzie), u 8 z 366 (2,2%) pacjentów leczonych enzalutamidem wystąpił napad drgawkowy. Mediana czasu leczenia wynosiła 9,3 miesiąca.

Nie jest znany mechanizm obniżania progu drgawkowego przez enzalutamid, ale może on wynikać z tego, że jak pokazują dane z badań *in vitro*, enzalutamid oraz jego aktywny metabolit wiążą się z kanałem chlorkowym bramkowanym GABA i mogą hamować jego aktywność.

Choroba niedokrwienna serca

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo choroba niedokrwienna serca wystąpiła u 3,9% pacjentów leczonych enzalutamidem w połączeniu z ADT w porównaniu z 1,5% pacjentów otrzymujących placebo w połączeniu z ADT. U piętnastu (0,4%) pacjentów leczonych enzalutamidem i 2 (0,1%) pacjentów leczonych placebo wystąpiło zdarzenie w postaci choroby niedokrwiennej serca, która doprowadziła do zgonu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

Przedawkowanie

Brak antidotum na enzalutamid. W razie przedawkowania, należy przerwać leczenie enzalutamidem i rozpocząć ogólne działania wspomagające, mając na uwadze okres półtrwania wynoszący 5,8 dnia. W przypadku przedawkowania u pacjentów istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa leku Xtandi przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) odnaleziono komunikat z dnia 31.03.2016 r.⁵ dotyczący zaleceń przeznaczonych dla podmiotów odpowiedzialnych. W ramach komunikatu dla enzalutamidu przedstawiono dokument EMA z dnia 07.03.2022 r.⁶ dotyczący nowych treści o produktach leczniczych z zaleceń związanych z sygnałami PRAC z 7-10.02.2022 r. W przypadku enzalutamidu zaraportowano rumień wielopostaciowy o nieznannej częstotliwości. Zwrócono również uwagę na zgłaszane przypadki poważnej wysypki skórnej lub łuszczenia się skóry oraz powstawania pęcherzy i/lub owrzodzeń jamy ustnej.

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji oraz komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianego produktu leczniczego Xtandi.

Natomiast na stronie internetowej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) odnaleziono komunikat aktualny na dzień 22.09.2021 r.⁷ dotyczący potencjalnych sygnałów poważnego ryzyka. W ramach nowych informacji dotyczących

⁵ <https://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zalecenia-dla-podmiot%C3%B3w-odpowiedzialnych> [dostęp: 30.01.2024 r.]

⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-7-10-february-2022-prac_en.pdf [dostęp: 30.01.2024 r.]

⁷ <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> [dostęp: 30.01.2024 r.]

bezpieczeństwa, zidentyfikowanych przez system raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS) dla enzalutamidu wskazano ciężkie niepożądane reakcje skórne. FDA oceniło potrzebę podjęcia działań regulacyjnych z tym związanych.

VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase⁸, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia.

Z danych na dzień 29.01.2024 r. całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu produktu leczniczego Xtandi od czasu wprowadzenia leku na rynek to 49 131.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym zmęczenie – 8 858, zgon – 6 759, nieskuteczność leku – 3 745); zaburzenia układu nerwowego (w tym zawroty głowy – 2 562, ból głowy – 1 436, senność – 821); zaburzenia żołądkowo-jelitowe (w tym nudności – 2 897, biegunka – 2 419, zaparcie – 1 472) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (w tym niedostateczna dawka leku – 1 915, upadek – 1 392, pominięcie dawki leku – 1 194).

ADRReports

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących enzalutamid odnalezione w europejskiej bazie danych EudraVigilance prowadzonej przez EMA.

Tabela 46. Działania niepożądane na podstawie danych EudraVigilance

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	10 174
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	5 203
Zaburzenia układu nerwowego	4 444
Badania diagnostyczne	3 557
Zaburzenia żołądka i jelit	3 539
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	3 502
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 249
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 878
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 694
Zaburzenia psychiatryczne	1 597
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 494
Zaburzenia naczyniowe	1 409
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 125
Zaburzenia serca	1 072
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	969
Procedury medyczne i chirurgiczne	947
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	611
Zaburzenia w obrębie oka	478
Kwestie związane z produktem	345
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	266
Zaburzenia ucha i błędnika	226
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	199
Uwarunkowania społeczne	174
Zaburzenia układu immunologicznego	128
Zaburzenia endokrynologiczne	60
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	14
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0

⁸ <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 29.01.2024 r.]

Z danych na dzień 30.01.2024⁹ r. wśród chorych stosujących enzalutamid (bez rozróżnienia na wskazanie) najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się z zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania – 10 174; nowotworami łagodnymi, złośliwymi i nieokreślonymi (w tym torbielami i polipami) – 5 203; zaburzeniami układu nerwowego – 4 444 oraz badaniami diagnostycznymi – 3 557.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej dla leku Xtandi (enzalutamid, ENZ) 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.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi ENZ+ADT jest zalecany u pacjentów z mHSPC HVD, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii oraz u pacjentów z mHSPC LVD. W wytycznych wskazuje się, że u pacjentów z mHSPC HVD, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii zalecany jest także abirateron + ADT i apalutamid + ADT. Natomiast obok ENZ+ADT u pacjentów z mHSPC LVD zalecany jest octan abirateronu + prednizon + ADT i apalutamid + ADT, a u wybranych pacjentów ADT w połączeniu z radioterapią. W rekomendacjach podkreślono, że ADT w monoterapii nie jest zalecane w przypadku przerzutowej choroby wrażliwej na kastrację chyba, że istnieją wyraźne przeciwwskazania do terapii skojarzonej.

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca ostatecznie odnalazł:

- Badania pierwotne dla ENZ:
 - ARCHES - badanie RCT, podwójne zaślepienie fazy III (5 publikacji - Armstrong 2022, Azad 2021, Iguchi 2021, Stenzl 2020, Armstrong 2019);
 - ENZAMET - badanie RCT, otwarte, fazy III (3 publikacje - Sweeney 2023, Davis 2019, Stockler 2022).
- Badania pierwotne dla komparatorów – porównanie pośrednie (NMA):
 - ABI + ADT vs ADT: badanie RCT STAMPEDE-2 (2 publikacje - Attard 2023, Hoyle 2019); badanie RCT LATITUDE (2 publikacje - Fizazi 2019, Fizazi 2017);
 - APA + ADT vs ADT: badanie RCT TITAN (2 publikacje - Chi 2021, Chi 2019);
 - RT + ADT vs ADT: badanie RCT STAMPEDE-4 (2 publikacje - Parker 2022, Parker 2018); badanie RCT HORRAD (publikacja Boevé 2019).
- Opracowania wtórne dla ENZ (13 publikacji): Mutlu 2023, Jian 2023, Mandel 2023, Hoeh 2023, Wang 2023, Riaz 2023, Yanagisawa 2022, Menges 2022, Mori 2022, Wenzel 2022, Chen 2020, Sathianathen 2020, Wang 2020.

Ponadto w związku z uwagami zawartymi w piśmie ws. wymagań minimalnych z dnia 04.01.2024 r., znak OT.423.1.45.2023.14.DR Wnioskodawca uzupełnił analizę o dwa dodatkowe opracowania wtórne dla ENZ tj. Lee 2023 oraz Zhou 2023.

W przypadku wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono wybrane wyniki uzyskane w ramach porównania bezpośredniego dla enzalutamidu (badania ARCHES i ENZAMET) oraz wybrane wyniki dotyczące skuteczności z przeprowadzonego porównania pośredniego dla poszczególnych komparatorów (APA – badania STAMPEDE-2 i LATITUDE; ABI – badanie TITAN; RT – badania STAMPEDE-4 i HORRAD).

Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie (ENZ+ADT vs ADT)

Kończącą analizę pierwszorzędowego punktu końcowego dot. wolnego przeżycia od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS) w badaniu ARCHES przeprowadzono dla daty odcięcia 14.10.2018. W badaniu obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia rPFS wg BICR w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz w subpopulacjach LVD i HVD. W badaniu obserwowano redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o 75% [HR=0,25 (95%CI: 0,14; 0,46)] w subpopulacji LVD oraz o 57% [HR=0,43 (95% CI: 0,33; 0,57)] w subpopulacji HVD. Dla dłuższej daty odcięcia (28.05.2021) zaprezentowano wyniki dla rPFS wg IA w populacji całkowitej. W dłuższym horyzoncie czasowym również

⁹ Number of Individual Cases By Reaction Groups. By Age Group. Number of individual cases identified in EudraVigilance for XTANDI (up to 28/01/2024) https://dap.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FFPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+390935 [dostęp: 30.01.2024 r.]

obserwowano istotnie statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia zdarzenia rPFS w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT [HR=0,63 (95% CI: 0,52; 0,76)]. Mediana czasu przeżycia była o około 10 miesięcy dłuższa w grupie ENZ+ADT vs ADT (49,8 vs 38,9 mies.).

Metaanalizę wyników dla OS przeprowadzono dla najdłuższej dostępnej daty odcięcia z badań ARCHES (28.05.2021, analiza końcowa OS) oraz ENZAMET (19.01.2022). Metaanaliza wyników z badań ARCHES i ENZAMET wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz w subpopulacjach LVD i HVD. W grupie ENZ+ADT vs ADT obserwowano redukcję ryzyka zgonu o 43% [HR=0,5 (95% CI: 0,42; 0,77)] w subpopulacji LVD oraz o 33% [HR=0,67 (95% CI: 0,55; 0,81)] w subpopulacji HVD. W wariancie dodatkowym metaanalizy uwzględniono OS z badania ARCHES, który skorygowano o efekt zmiany leczenia w ramieniu komparatora. W badaniu ARCHES po analizie pierwotnej (data odcięcia: 14.10.2018) zaślepienie w badaniu zostało zniesione, a chorzy w grupie ADT mogli rozpocząć leczenie ENZ. Łącznie ok. 31% chorych w grupie ADT rozpoczęło leczenie ENZ. Metaanaliza wyników w wariancie dodatkowym również wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu w grupie ENZ+ADT vs ADT w populacji całkowitej oraz w subpopulacjach LVD i HVD. W wariancie dodatkowym w grupie ENZ+ADT vs ADT obserwowano redukcję ryzyka zgonu o 44% [HR=0,56 (95% CI: 0,46; 0,67)] w subpopulacji LVD oraz o 40% [HR=0,60 (95% CI: 0,50; 0,72)] w subpopulacji HVD.

Wyniki dla czasu przeżycia wolnego od klinicznych cech progresji choroby lub zgonu (cPFS) dla chorych wyodrębnionych ze względu na objętość choroby przedstawiono z datą odcięcia 28.02.2019. W subpopulacjach LVD i HVD zaobserwowano istotną statystycznie przewagę ENZ+ADT vs ADT, o czym świadczy redukcja ryzyka progresji klinicznej lub zgonu o 72% [HR=0,28 (95% CI: 0,18; 0,42)] w subpopulacji LVD oraz o 62% [HR=0,38 (95% CI: 0,27; 0,55)] w subpopulacji HVD. W badaniu ENZAMET nie oceniano radiologicznej progresji choroby, przy czym kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była progresja kliniczna. Wyniki dla dłuższej daty odcięcia tj. 19.01.2022 zaprezentowano jedynie dla populacji całkowitej. Wartość parametru HR wskazuje na utrzymujący się korzystny wpływ ENZ+ADT w zakresie opóźnienia czasu do progresji klinicznej lub zgonu w porównaniu z ADT [HR=0,40 (95% CI: 0,32; 0,50)].

Czas do progresji PSA (TPSA) w subpopulacjach LVD i HVD przedstawiono w publikacji ARCHES dla daty odcięcia 14.10.2018. W grupie ENZ+ADT vs ADT obserwowano redukcję ryzyka progresji PSA o 92% [HR=0,08 (95%CI: 0,03; 0,20)] w subpopulacji LVD oraz o 78% [HR=0,22 (95% CI: 0,16; 0,32)] w subpopulacji HVD. Dla dłuższej daty odcięcia z badań ARCHES (28.05.2021) i ENZAMET (19.01.2022) możliwe było przeprowadzenie metaanalizy wyników dla progresji PSA w populacji całkowitej. Metaanaliza wyników z badań ARCHES i ENZAMET wykazała istotną statystycznie redukcję (o 66%) ryzyka progresji PSA w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT [HR=0,34 (95% CI: 0,24; 0,47)] w populacji całkowitej.

Wyniki z badania ARCHES (data odcięcia 14.10.2018) wskazują na istotne statystycznie wydłużenie czasu do zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego (TINAT) w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz subpopulacjach LVD i HVD. W populacji docelowej w grupie ENZ+ADT vs ADT obserwowano redukcję ryzyka zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego o 61% [HR=0,39 (95%CI: 0,18; 0,82)] w subpopulacji LVD oraz o 73% [HR=0,27 (95%CI: 0,18; 0,40)] w subpopulacji HVD. Wyniki dla dłuższej daty odcięcia tj. 28.05.2021 r. zaprezentowano jedynie dla populacji całkowitej. Wartość parametru HR wskazuje na utrzymywanie się korzystnego wpływu ENZ+ADT w zakresie opóźnienia czasu do zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego w porównaniu z ADT [HR=0,38 (95% CI: 0,31; 0,48)]. Mediana czasu TINAT nie została osiągnięta w grupie ENZ+ADT, a w grupie ADT wyniosła 40,5 miesiąca.

Wyniki z badania ARCHES (data odcięcia 14.10.2018) wskazują na istotne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia oporności na kastrację (TCR) w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz subpopulacjach LVD i HVD. W grupie ENZ+ADT vs ADT obserwowano redukcję ryzyka wystąpienia oporności na kastrację o 82% [HR=0,18 (95%CI: 0,10; 0,32)] w subpopulacji LVD oraz o 68% [HR=0,32 (95%CI: 0,24; 0,41)] w subpopulacji HVD. Wyniki dla dłuższej daty odcięcia tj. 28.05.2021 r. zaprezentowano jedynie dla populacji całkowitej. Wartość parametru HR wskazuje na utrzymywanie się korzystnego wpływu ENZ+ADT w zakresie opóźnienia TSSE w porównaniu z ADT [HR=0,39 (95% CI: 0,33; 0,47)]. Mediana TSSE nie została osiągnięta w grupie ENZ+ADT, a w grupie ADT wyniosła 14,0 mies.

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 definiowano jako redukcję wyniku ogólnego o ≥ 10 pkt. w porównaniu z wartością początkową. Dla najdłuższej daty odcięcia (28.05.2021) obserwowano zbliżoną medianę czasu do pogorszenia się jakości życia w grupie ENZ+ADT oraz ADT wg kwestionariusza FACT-P, która wyniosła 11,3 miesiąca w grupie ENZ+ADT oraz 11,1 miesiąca w grupie ADT.

Różnica między grupami nie była istotna statystycznie [HR=0,92 (95% CI: 0,80; 1,07)]. Autorzy badania nie przedstawili wyników dla subpopulacji LVD i HVD w odniesieniu do pogorszenia jakości życia wg FACT-P.

Pogorszenie się objawów ze strony układu moczowego definiowano jako wzrost wyniku w podskali objawów ze strony układu moczowego o $\geq 50\%$ wartości odchylenia standardowego obserwowanego w podskali objawów ze strony układu moczowego odnotowanego na początku badania (tj. Q31-Q33). W przypadku omawianego punktu końcowego dla najdłuższej daty odcięcia tj. 28.05.2021 r. różnica między grupami nie była istotna statystycznie [HR=0,88 (95% CI: 0,73; 1,05)]. Autorzy badania nie przedstawili wyników dla chorych LVD i HVD w odniesieniu do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25 końcowego.

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.

Porównanie pośrednie (ENZ vs ABI, APA, RT – NMA Wnioskodawcy)



Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa ENZ+ADT względem ADT przeprowadzono na podstawie badania ARCHES (publikacje Iguchi 2021 i Armstrong 2019) oraz ENZAMET (publikacja Davis 2019) względem następujących punktów końcowych: zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem oraz ciężkie zdarzenia niepożądane. W badaniu ARCHES mediana czasu trwania leczenia wyniosła 12,8 miesiąca (zakres: 0,2; 26,6) w grupie ENZ+ADT oraz 11,6 miesiąca (zakres: 0,2; 24,6) w grupie ADT.

Spośród wszystkich AE prowadzących do zgonu w grupie ENZ+ADT żaden ze zgonów nie został oceniony przez autorów publikacji jako związany z leczeniem. W grupie kontrolnej jedno zdarzenie (ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego) zostało ocenione jako związane z leczeniem. Zdarzenia te wystąpiły u 14 (2,4%) chorych w grupie ENZ+ADT oraz u 10 (1,7%) chorych w grupie ADT. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Różnicę istotną statystycznie między grupami odnotowano wyłącznie w przypadku AE związanych z badanym lekiem (ENZ+ADT – 53,0% chorych vs ADT – 46,7% chorych) oraz AE prowadzących do redukcji dawki badanego leku (ENZ+ADT – 4,4% chorych vs ADT – 1,9% chorych).

W badaniu ARCHES (data odcięcia: 14.10.2018) 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 ADT były to uderzenia gorąca (22,3%), zmęczenie (15,3%) i ból pleców

(10,8%). Dla żadnego ze zdarzeń niepożądanych (w ocenie uwzględniono te zdarzenia, które wystąpiły u $\geq 5\%$ chorych w którejkolwiek grupie) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Najczęściej występujące AESI o dowolnym stopniu nasilenia zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej obejmowały: zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego (26,4% w grupie ENZ+ADT i 27,7% w grupie ADT), zmęczenie (24,1% w grupie ENZ+ADT i 19,5% w grupie ADT) oraz nadciśnienie (8,6% w grupie ENZ+ADT i 6,3% w grupie ADT). Dla poszczególnych AESI różnicę istotną statystycznie między grupami stwierdzono jedynie w przypadku zdarzeń o dowolnym nasileniu, tj. obrzęku naczynioruchowego, zaburzeń funkcji poznawczych/pamięci oraz utraty przytomności. Odnotowana różnica świadczy na niekorzyść enzalutamidu.

W badaniu ENZAMET w ramach zdarzeń niepożądanych ocenie poddane zostały także AESI zaistniałe w czasie 6-miesięcy leczenia. Do najczęściej obserwowanych kategorii AESI w grupie ENZ+ADT i ADT należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (57,6% vs 40,4%), zaburzenia żołądka i jelit (21,4% vs 10,6%) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (14,2% vs 13,5%). Różnicę istotną statystycznie dla głównych kategorii AESI odnotowano dla zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, a także zaburzeń żołądka i jelit. Dla większości poszczególnych AESI różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Różnicę znamiennej statystycznie odnotowano jedynie w przypadku zmęczenia oraz nudności.

Zgodnie z informacją zamieszczoną w dokumencie EPAR 2021¹⁰ ogólny profil bezpieczeństwa ENZ w leczeniu dorosłych mężczyzn z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami jest zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa ENZ ocenianym w ramach pozostałych wskazań. Nie stwierdzono żadnych nowych oraz nieoczekiwanych wyników.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL Xtandi najczęstszymi działaniami niepożądanymi są astenia/zmęczenie, uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze, złamania i przewracanie się. Inne ważne działania niepożądane obejmują chorobę niedokrwienną serca i napady drgawkowe.

Do głównych ograniczeń AKL Wnioskodawcy należy brak badań bezpośrednio porównujących ENZ z poszczególnymi komparatorami (tj. ABI, APA oraz RT) w subpopulacji LVD, brak dostępnych wyników oceniających bezpieczeństwo stosowania ENZ wyodrębnionych dla subpopulacji HVD i LVD, niezastosowanie zaślepienia w poszczególnych badaniach zwiększające ryzyko wystąpienia błędów systematycznego (badania ENZAMET, STAMPEDE-2, STAMPEDE-4 oraz HORRAD) oraz niejednakowa stratyfikacja randomizacji nieuwzględniająca w poszczególnych badaniach kryterium objętości choroby (badania STAMPEDE-2, LATITUDE, TITAN, STAMPEDE-4 oraz HORRAD). Ponadto z uwagi na brak wyników dla poszczególnych subpopulacji HVD i LVD w ramach porównania pośredniego Wnioskodawca odstąpił od oceny profilu bezpieczeństwa ENZ, podczas gdy dla wyników dotyczących skuteczności terapii

Nie przedstawiono również wartości parametrów I^2 determinujących wykorzystanie modelu efektów stałych i losowych oraz rankingu interwencji, biorąc pod uwagę oszacowane efekty leczenia i ich niepewność. Biorąc powyższe pod uwagę, wyniki przeprowadzonej NMA należy interpretować z ostrożnością.

¹⁰ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0047-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
[dostęp: 08.02.2024 r.]

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie użyteczności kosztowej stosowania w Polsce enzalutamidu (Xtandi) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami z dużą objętością choroby z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu oraz hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami z małą objętością choroby.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę ekonomiczną w postaci analizy kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA). Technikę tę uzasadniono wykazanymi istotnymi statystycznie różnicami pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a ADT [] oraz możliwością wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY).

Porównywane interwencje

W ramach CUA, interwencję – ENZ+ADT porównano ze stosowaniem ADT w populacji pacjentów chorych na mHSPC HVD z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu oraz porównano z ABI+ADT, APA+ADT i RT+ADT w populacji pacjentów chorych na mHSPC LVD.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

Przyjęto 20-letni horyzont czasowy odpowiadający dożywotniemu horyzontowi czasowemu.

Model

Wnioskodawca przedłożył model Markowa wykonany w programie Microsoft Excel. Model globalny został przystosowany do warunków polskich. W analizie wykorzystano model niejednorodny, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

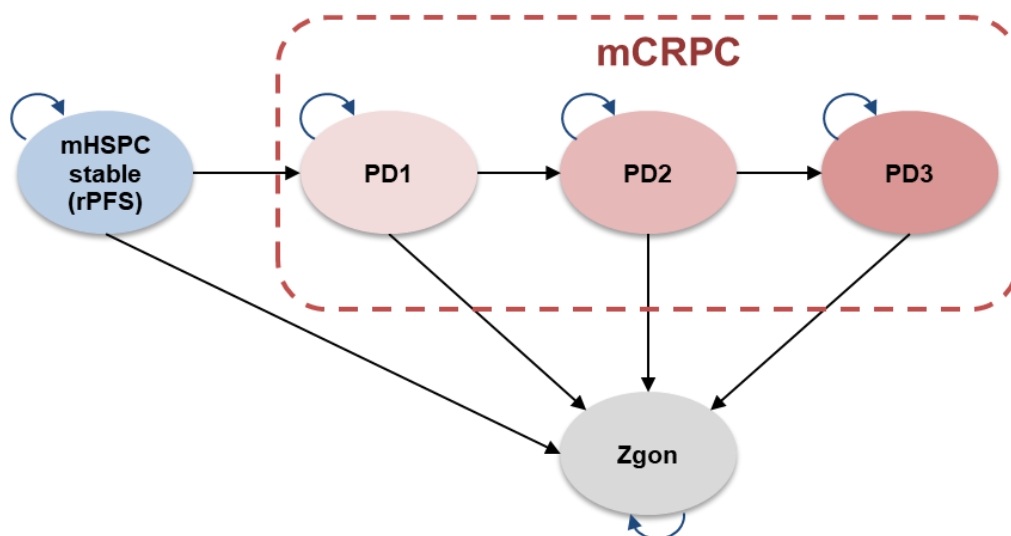
W analizie przyjęto długość 1 cyklu wynoszący 1 miesiąc. Wnioskodawca zastosował korekty połowy cyklu. Modelowano przebieg leczenia w kohorcie pacjentów odzwierciedlającej kohortę z badania klinicznego ARCHES porównującego ENZ+ADT vs ADT.

W modelu uwzględniono następujące stany zdrowia:

- przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS) – chorzy na przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego (mHSPC);
- progresja choroby, w ramach której rozważano 3 podstany:
 - PD1 – chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (1 linia leczenia);
 - PD2 - chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (2 linia leczenia);
 - PD3 - chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (3 linia leczenia);
- zgon.

Pacjenci wchodzą do modelu w stanie rPFS, w którym pacjent może pozostać do progresji choroby lub do wystąpienia zgonu. Stan progresja jest podzielony na 3 podstany. Każdemu stanowi zdrowia uwzględnionemu w modelu przypisane są odpowiednie koszty oraz wartości użyteczności, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Schemat struktury modelu Wnioskodawcy przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 7. Schemat struktury modelu Wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Podstawowe wartości wejściowe dot. pacjentów w modelu (wiek początkowy, średnia masa ciała, powierzchnia ciała) określono na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania ARCHES, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Początkowa charakterystyka chorych w modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek początkowy (lata)	70,00	Badanie ARCHES
Średnia masa ciała (kg)	81,26	
BSA (m ²)	2,01	Na podstawie rekomendacji NICE dot. kabazytakselu

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite

Dla porównania ENZ+ADT vs ADT wykorzystano łączne wyniki dot. OS z badania ARCHES i ENZAMET. Dane KM zaimplementowano do modelu w postaci krzywych parametrycznych.

Wnioskodawca wskazuje, iż w ramach populacji HVD wykorzystano rozkład log-logistyczny, charakteryzujący się najlepszym dopasowaniem do danych, również pod względem wizualnym. W ramach populacji LVD także wykorzystano rozkład log-logistyczny, charakteryzujący się najlepszym dopasowaniem do danych.

Krzywe OS dla pozostałych komparatorów: ABI+ADT, APA+ADT i RT+ADT zostały odtworzone z odpowiadającej populacji chorych z małą objętością choroby krzywej z ramienia ADT z uwzględnieniem wartości HR uzyskanych na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej (ADT stanowiło referencję dla wyników HR).

Dane dot. przeżycia całkowitego z badań skorygowano względem danych dla populacji generalnej uwzględniając śmiertelność określoną na podstawie tablic trwania życia publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny.

Czas przeżycia wolny od radiologicznych cech progresji choroby – rPFS

Dla porównania ENZ+ADT vs ADT wykorzystano wyniki dot. OS z badania ARCHES. Dane KM zaimplementowano do modelu w postaci krzywych parametrycznych.

Wnioskodawca wskazuje, iż w ramach populacji HVD wykorzystano rozkład log-normalny, charakteryzujący się najlepszym dopasowaniem do danych, również pod względem wizualnym. Natomiast w ramach populacji LVD wykorzystano rozkład Weibulla, charakteryzujący się najlepszym dopasowaniem do danych.

Krzywe PFS dla pozostałych komparatorów: ABI+ADT, APA+ADT i RT+ADT zostały odtworzone z odpowiadającej populacji chorych z małą objętością choroby krzywej z ramienia ADT z uwzględnieniem wartości HR uzyskanych na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej (ADT stanowiło referencję dla wyników HR).

Ścieżki leczenia



Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące koszty bezpośrednie medyczne (kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne):

- koszty leków;
- koszty kolejnych linii leczenia (uwzględniono leczenie zgodnie z zapisami Programu lekowego leczenia raka gruczołu krokowego);
- koszty leczenia wspomagającego (leki przeciwhistaminowe, blokery receptora H2, leki przeciwwymiotne, kortykosteroidy, czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) oraz bifosfoniary);
- koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia (w tym koszt podania leków) – zgodnie z odpowiednimi zarządzeniami Prezesa NFZ;
- koszty opieki paliatywnej i terminalnej (dodatkowa opieka przez ostatnie 3 miesiące życia chorego);
- koszty leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym (częstość występowania zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie badania ARCHES oraz badań uwzględnianych w kolejnych liniach leczenia; przyjęto, że koszt związany ze zdarzeniem niepożądanym będzie rozliczany w ramach świadczenia: W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, oddzielnie wyceniono koszty związane z układem kostnym);
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszty leków

W analizie podstawowej przyjęto dawkowanie leków na podstawie odpowiednich ChPL, jedynie DDD degareliksu przyjęto na podstawie danych WHO. Koszty poszczególnych substancji wyznaczono na podstawie danych refundacyjnych NFZ, Komunikatów DGL i wykazu leków refundowanych. Uwzględniono bezpłatną odpłatność dla pacjentów powyżej 65 r.ż.

Użyteczności

W ramach analizy podstawowej uwzględniono wartości użyteczności ARCHES oraz AFFIRM (badanie dotyczyło pacjentów z postępującym rakiem prostaty opornym na kastrację, wcześniej leczonym chemioterapią opartą na docetakselu). W analizie uwzględniono także spadek jakości życia towarzyszący wystąpieniu konkretnych zdarzeń niepożądanych.

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline (poprzez Pubmed). W wyniku przeglądu odnaleziono szereg publikacji. Wartości użyteczności z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej Wnioskodawcy.

Tabela 48. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – użyteczności

Stan w modelu	Populacja HVD	Populacja LVD
mHSPC	■	■
PD1	■	■
PD2	■	■
PD3	■	■
End of life	■	■

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

Z uwagi na przedstawione w analizie klinicznej badania randomizowane dowodzące przewagi schematu ENZ+ADT nad ADT w populacji pacjentów z HVD mHSPC **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.**

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej CUA dla porównania ENZ+ADT z ABI+ADT, APA+ADT i RT+ ADT (populacja LVD), oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Xtandi, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

Z uwagi na brak przedstawienia w analizie klinicznej badania randomizowanego dowodzące przewagi schematu ENZ+ADT nad refundowanym komparatorem w populacji pacjentów z LVD mHSPC w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.** Wnioskodawca nie przedłożył kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. extreme value analysis), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych (min-max). W analizie uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

Alternatywne wartości parametrów wejściowych uwzględnione w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdz. 7. „Założenia i dane wejściowe” analizy ekonomicznej Wnioskodawcy.

¹² 190 380 PLN/QALY

Wielokierunkowa analiza wrażliwości



Tabela 52. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości Wnioskodawcy (wariant z RSS, p. NFZ)

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

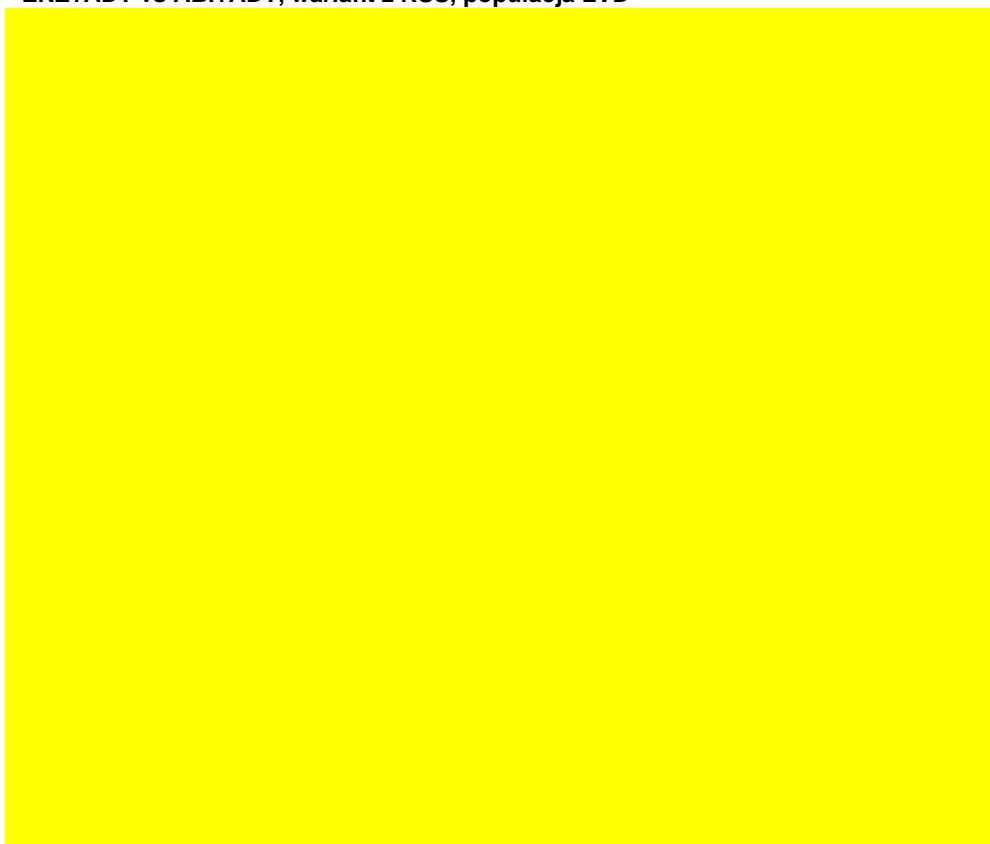
*Poniżej progu opłacalności 190 380 PLN/QALY



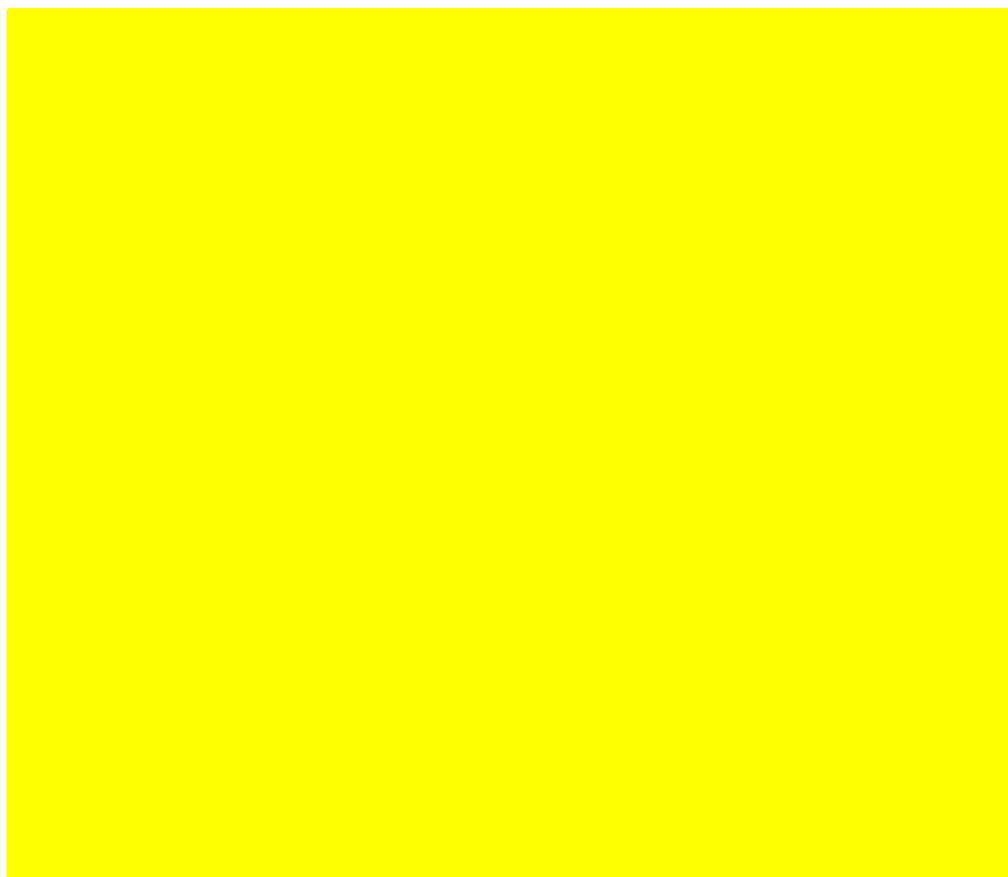
Rysunek 8. Wykres scatter plot (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności) probabilistycznej analizy wrażliwości – ENZ+ADT vs ADT, wariant z RSS, populacja HVD



Rysunek 9. Wykres scatter plot (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności) probabilistycznej analizy wrażliwości – ENZ+ADT vs ABI+ADT, wariant z RSS, populacja LVD



Rysunek 10. Wykres scatter plot (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności) probabilistycznej analizy wrażliwości – ENZ+ADT vs ABI+ADT, wariant z RSS, populacja LVD



Rysunek 11. Wykres scatter plot (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności) probabilistycznej analizy wrażliwości – ENZ+ADT vs RT+ADT, wariant z RSS, populacja LVD

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 53. 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	Uwzględniono pacjentów zgodnie z zapisami UPL. Należy mieć na uwadze ograniczenia danych klinicznych przedstawione w rozdz. 4.1. „Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy”.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Xtandi (enzalutamid) są zgodne z aktualną ChPL.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Właściwy komentarz przedstawiono w rozdz., 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Wyniki oparto o przegląd systematyczny przedstawiony w AKL Wnioskodawcy, jednakże sposób ich implementacji do modelu skutkuje uzyskaniem odmiennych wyników dla niektórych porównań. Właściwy komentarz przedstawiono w rozdz., 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 20-letni horyzont czasowy odpowiadający dożywniemu horyzontowi czasowemu.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
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	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytocznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- 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 populacji chorych z dużą oraz małą objętością choroby stanowią łączne wyniki z badań ARCHES i ENZAMET. W modelu dane KM stanowią podstawową informację wykorzystaną do modelowania krzywych parametrycznych OS chorych stosujących ENZ oraz ADT. Natomiast dane KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby w przypadku obu wyżej wspomnianych subpopulacji pochodzą z badania ARCHES. W modelu dane KM stanowią podstawową informację wykorzystaną do modelowania krzywych parametrycznych rPFS chorych stosujących ENZ oraz ADT. Krzywe OS i rPFS dla pozostałych komparatorów: ABI, APA i RT zostały odtworzone z odpowiadającej populacji chorych z małą objętością choroby krzywej z ramienia ADT z uwzględnieniem wartości HR uzyskanych na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej (ADT stanowiło referencję dla wyników HR), (...).

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Wybór techniki analitycznej

Dla przeprowadzonych porównań Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów użyteczności. Dla populacji HVD (ENZ+ADT vs ADT) w AKL przedstawiono wyniki badania ARCHES i ENZAMET, w których pacjenci z HVD mHSPC stanowili podgrupę pacjentów (randomizacja była stratyfikowana względem statusu HVD/LVD pacjentów). Wykazano przewagę na korzyść ENZ+ADT względem istotnych klinicznie punktów końcowych nad ADT (wyniki osiągnęły znamienność statystyczną).

Dla populacji LVD w AKL przedstawiono wyniki przeprowadzonej NMA. Oceniając przeprowadzoną analizę CUA należy mieć na uwadze ograniczenia przedstawione w rozdz. 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy” oraz rozdz. 4.1.5. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”.



Rysunek 12. Wynik modelowania przeżycia całkowitego [Model Wnioskodawcy]

Struktura modelu

W opinii analityków Agencji opis i założenia modelu jak i wybór stanów zdrowia odpowiadają problemowi decyzyjnemu i zostały prawidłowo uzasadnione. Wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy i zgodny z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizie klinicznej. Dożywotni horyzont czasowy przyjęty w analizie Wnioskodawcy pozwala na uwzględnienie trwałych różnic w kosztach i wynikach porównywanych strategii.

W modelu długość terapii jest definiowana przez czas do progresji choroby co prowadzi do przeszacowania kosztów dla wszystkich terapii, co nie powinno mieć znacznego wpływu na względne wyniki analizy. Parametrem, który by lepiej określał zużycie zasobów jest czas do zakończenia terapii, który uwzględnia przerwanie terapii z innych przyczyn niż progresja choroby, np. toksyczność terapii, czy rezygnację pacjenta z leczenia z innych powodów.



Wnioskodawca wskazuje, iż „dla leku Xofigo, Radium dichloridum Ra223, w dniu 31 października 2023 r. kończy się ważność decyzji o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny. W ramach wniosku złożonego do Prezesa NFZ, terapia lekiem Xofigo jest dostępna jedynie w kontynuacji leczenia pacjentów, którzy rozpoczęli terapię w programie lekowym B.56. Zatem terapia Ra223 nie jest obecnie refundowana dla nowych chorych”. Nie analizowano usunięcia Xofigo, Radium dichloridum Ra223 z finansowanej w Polsce ścieżki terapeutycznej pacjentów z rakiem gruczołu krokowego.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych.

Komentarz do danych wejściowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w rozdz. powyżej. Parametry kosztowe uwzględnionych terapii określono prawidłowo.

Wnioskodawca uwzględnił koszt APA na poziomie 1,09 PLN/mg (na podstawie opublikowanych danych).

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przedłożył rozbudowaną analizę wrażliwości (deterministyczną i probabilistyczną).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Wnioskodawca wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, walidację zewnętrzną oraz walidację konwergencji. Zakres przeprowadzonej walidacji Wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez analizę wyników symulacji przy założeniu zerowych i skrajnych wartości kluczowych parametrów wprowadzonych do modelu (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów).

W ramach walidacji konwergencji autorzy AE Wnioskodawcy dokonali wyszukiwania systematycznego analiz farmakoekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 8 analiz ekonomicznych [Sung 2021, Zhang 2021, NICE TA712, Saad 2022, Wang 2022, Yanev 2022, Barbier 2022 oraz Yoo 2023], jednakże wszystkie prace dotyczyły populacji ogólnej chorych na mHSPC.

Wnioskodawca wskazuje, że ze względu na charakter analizy i częstą zmianę linii leczenia przez chorych, nie pozwala to na porównanie krzywych PFS oraz OS z długoterminowymi wynikami innych badań i przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Tabela 54. Wyniki CMA – Obliczenia własne Agencji

*Z uwzględnieniem marży hurtowej na poziomie 5%, zgodnej z obowiązującą nadzień złożenia wniosku refundacyjnego.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie użyteczności kosztowej stosowania w Polsce enzalutamidu (Xtandi) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami z dużą objętością choroby z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu oraz hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami z małą objętością choroby.

Przeprowadzono analizę ekonomiczną w postaci analizy kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA). Technikę tę uzasadniono wykazanymi istotnymi statystycznie różnicami pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a ADT oraz możliwością wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY).

W ramach CUA, interwencję – ENZ+ADT porównano ze stosowaniem ADT w populacji pacjentów chorych na mHSPC HVD z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu oraz porównano z ABI+ADT, APA+ADT i RT+ADT w populacji pacjentów chorych na mHSPC LVD.

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej CUA dla porównania ENZ+ADT z ADT (populacja HVD), oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Xtandi, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

¹³ 190 380 PLN/QALY

Z uwagi na przedstawione w analizie klinicznej badania randomizowane dowodzące przewagi schematu ENZ+ADT nad ADT w populacji pacjentów z HVD mHSPC **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.**

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej CUA dla porównania ENZ+ADT z ABI+ADT, APA+ADT i RT+ ADT (populacja LVD), oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Xtandi, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu¹⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

[REDACTED]

[REDACTED] Wnioskodawca uwzględnił koszt APA na poziomie 1,09 PLN/mg (na podstawie opublikowanych danych).

Z uwagi na brak przedstawienia w analizie klinicznej badania randomizowanego dowodzące przewagi schematu ENZ+ADT nad refundowanym komparatorem w populacji pacjentów z LVD mHSPC w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.** Wnioskodawca nie przedłożył kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Biorąc pod uwagę ograniczenia analizy klinicznej (przeprowadzonej NMA) oraz wskazane ograniczenia modelowania wyniki dot. użyteczności kosztowej ENZ+ADT w populacji LVD w porównaniu przyjętymi komparatorami należy interpretować z ostrożnością.

¹⁴ 190 380 PLN/QALY

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 Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xtandi (enzalutamid) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na hormonowrażliwą postać raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic hormone sensitive prostate cancer, mHSPC):

- z dużą objętością choroby (ang. high volume disease, HVD) z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu;
- z małą objętością choroby (ang. low volume disease, LVD);

w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”. Ponadto oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xtandi w przedstawionym wskazaniu.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego. W dokumencie AWB podano informację, że wyniki AWB w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami w perspektywie płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od lipca 2024 r. do końca czerwca 2026 r.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie ocenianej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej 1168.0, *Enzalutamid*, z uwagi na wystąpienie tej samej nazwy międzynarodowej.

Populacja

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Xtandi dotyczącym leczenia dorosłych mężczyzn z mHSPC.

Scenariusze

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym produkt Xtandi nie jest refundowany ze środków publicznych w omawianym wskazaniu, ze scenariuszem nowym, w którym założono, że terapia produktem leczniczym Xtandi będzie finansowana ze środków publicznych w omawianym wskazaniu w ramach PL B.56.

Struktura i zmiana w rynku

Scenariusz istniejący obrazuje aktualny stan, w którym udziały w rynku przyjętych komparatorów w scenariuszu istniejącym określono w poszczególnych subpopulacjach pacjentów HVD oraz LVD na podstawie ilości dostępnych opcji terapeutycznych, opinii ekspertów klinicznych uzyskanych z wcześniejszych analiz AWB dla przyjętych komparatorów i czasu obowiązywania refundacji danego leku.

W scenariuszu nowym w analizie podstawowej wprowadzenie enzalutamidu do refundacji w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje zmiany w udziałach komparatorów w populacji docelowej.

Warianty analizy

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty: podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny i maksymalny, zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Dodatkowo przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. extreme value analysis) oraz analizę wartości alternatywnych, które oceniają wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Populacja docelowa dla wnioskowanej technologii medycznej, wskazana we wniosku o refundację, definiowana jest w oparciu o treść uzgodnionego programu lekowego (UPL) B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Zgodnie z UPL, enzalutamid wskazany jest w leczeniu mężczyzn chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego:

- o dużym obciążeniu przerzutami (HVD);
- o małym obciążeniu przerzutami (LVD).

Dodatkowo w celu kwalifikacji pacjentów do leczenia enzalutamidem, muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne:

- histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza;
- wiek powyżej 18 roku życia;
- stan sprawności 0-2 według ECOG;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;
- nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii;
- nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego;

oraz kryteria szczegółowe:

- stadium wrażliwości na kastrację;
- brak cech radiologicznej lub biochemicznej progresji u chorych leczonych deprivacją androgenów przed włączeniem do programu;
- dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie o założeniu radykalnym, w tym stosowanie hormonoterapii uzupełniającej przez maksymalnie 3 lata, o ile została zakończona co najmniej rok wcześniej;
- dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie deprivacją androgenów (kastracja farmakologiczna lub chirurgiczna), ale nie dłużej niż 6 miesięcy na etapie choroby przerzutowej;
- niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu;
- niestosowanie leków antyresorpcyjnych wpływających na metabolizm kostny (nie dotyczy leków stosowanych w leczeniu osteoporozy),

w tym dodatkowe kryteria szczegółowe dla populacji LVD:

- występowanie ≥ 1 przerzutu do kości (jeśli jest ich ≥ 4 to zmiany muszą być ograniczone do kręgosłupa i miednicy) w badaniu scyntygraficznym;
- nieobecność przerzutów w narządach mięsistych (dopuszczalne przerzuty w węzłach chłonnych),

w tym dodatkowe kryteria szczegółowe dla populacji HVD:

- udokumentowane przeciwwskazania do zastosowania docetakselu;
- udokumentowane przeciwwskazania do zastosowania octanu abirateronu;
- potwierdzone:
 - występowanie ≥ 4 przerzutów do kości, w tym co najmniej jeden przerzut poza kręgosłup i miednicę, w badaniu scyntygraficznym; oraz/lub
 - obecność przerzutów w narządach miękkich, w przypadku występowania wyłącznie przerzutów do węzłów chłonnych do programu mogą zakwalifikować się jedynie pacjenci z przerzutami nieregionalnymi (tj. występującymi powyżej rozwidlenia aorty).

Biorąc pod uwagę złożone kryteria włączenia pacjentów do UPL, populacja docelowa obejmuje węższą populację niż zarejestrowana i określona w ChPL Xtandi.

Liczebność populacji wskazanej we wniosku

- Pierwszym krokiem w celu określenia liczebności populacji obejmującej wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana było wykonanie prognozy liczby nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce w latach 2024-2025, na podstawie danych historycznych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), dotyczących liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego (kod ICD-10: C61) w Polsce w latach 1999-2020 (w analizie podstawowej dane epidemiologiczne za rok 2020 wyłączone z obliczeń z uwagi na pandemię koronawirusa). Na tym etapie oszacowań populacyjnych uwzględniono 3 warianty prognozy (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) różnicowane liczbą obserwacji wykorzystanych do wykonania prognoz. W wariantcie minimalnym użyto wszystkich obserwacji historycznych (dane za lata 1999-2019). W wariantcie prawdopodobnym uwzględniono dane za ostatnie 5 lat (2015-2019). Natomiast w wariantcie maksymalnym wykorzystano obserwacje za ostatnie 10 lat (2010-2019).
- Uzyskaną liczebność populacji skorygowano biorąc pod uwagę schemat przepływu chorych na raka gruczołu krokowego, o chorych pierwotnie diagnozowanych w stanie mHPSC oraz tych progresujących ze stadium nieprzerzutowego (nmHSPC) do mHSPC. Parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji chorych spełniających powyższe kryteria w grupie nowo diagnozowanych chorych na raka gruczołu krokowego w Polsce określono na podstawie danych literaturowych, w tym m.in. na podstawie Raportu Nowotworowego 2016 oraz danych dostarczonych przez Wnioskodawcę.
- Następnie podzielono uzyskaną pulę pacjentów z uwagi na liczbę i lokalizację przerzutów, tj. na populację mHSPC z małą objętością choroby i dużą objętością choroby (odpowiednio LVD i HVD) na podstawie średniej z odsetków podanych w publikacjach Alhanafy 2018 i Kawahara 2020.
- Kolejnym krokiem było określenie chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu w subpopulacji chorych na mHSPC z HVD. Na podstawie danych z onkologicznego czasopisma JNCCN (oficjalne czasopismo National Comprehensive Cancer Network), w których podano odsetek chorych na mHSPC kwalifikujących się do leczenia docetaksem, oszacowano tym samym pozostały odsetek chorych na mHSPC, który stanowi zgodnie z założeniami Wnioskodawcy populację z HVD z przeciwwskazaniem do zastosowania docetakselu. Z kolei w oparciu o publikację Scailteux 2022, w której oceniano profil bezpieczeństwa abirateronu, określono odsetek chorych na raka gruczołu krokowego z przeciwwskazaniami do zastosowania octanu abirateronu, który w założeniach Wnioskodawcy odpowiada odsetkowi chorych na mHSPC z HVD z przeciwwskazaniami do zastosowania octanu abirateronu. Ostatecznie przyjęto dodatkowo, że u wszystkich chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania octanu abirateronu będą jednocześnie występować przeciwwskazania do zastosowania docetakselu.
- W ostatnim kroku zestawiono liczebność populacji docelowej w I roku refundacji oraz w II roku refundacji. Populacja w II roku refundacji obejmuje nowych chorych rozpoczynających leczenie oraz kontynuujących leczenie z I roku analizy. Wnioskodawca przyjął, że

Liczbę chorych w podziale na analizowane subpopulacje (LVD i HVD) oraz zsumowaną liczebność populacji docelowej w poszczególnych latach horyzontu analizy w wariantcie prawdopodobnym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: łączna liczebność populacji określonej we wniosku – wariant prawdopodobny, analiza podstawowa

Liczebność populacji określonej we wniosku		LVD	HVD	Suma	
I rok		1 605	677	2 282	
II rok	Rozpoczynający leczenie	1 661	700	2 361	4 560
	Kontynuujący leczenie	1547	652	2199	

Populacja chorych, u których technologia wnioskowana będzie zastosowana

Liczebność populacji chorych, u których technologia wnioskowana będzie zastosowana uwzględnia prognozowaną wielkość udziałów ocenianej interwencji na podstawie stopnia wdrażania nowej technologii w rozpatrywanym horyzoncie czasowym oraz zmiany stopnia wykorzystania dotychczas stosowanych technologii. W celu wyznaczenia powyższej populacji w scenariuszu nowym określono prognozowane udziały produktu leczniczego Xtandi mierzone liczbą leczonych pacjentów.

Rozpowszechnienie w scenariuszu istniejącym - subpopulacja LVD

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Rozpowszechnienie w scenariuszu istniejącym - subpopulacja HVD

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Rozpowszechnienie w scenariuszu nowym - subpopulacja LVD

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Rozpowszechnienie w scenariuszu nowym - subpopulacja HVD

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Udziały rynkowe w scenariuszu istniejącym i nowym w podziale na subpopulacje LVD i HVD podsumowano w tabelach poniżej.

Tabela 56. Udziały terapii refundowanych w populacji LVD – analiza podstawowa

Tabela 57. Udziały terapii refundowanych w populacji HVD – analiza podstawowa

Uwzględniając udziały w rynku oraz wielkość populacji docelowej, oszacowana przez Wnioskodawcę liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną w I roku wyniesie łącznie

Koszty

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono z uwzględnieniem całkowitych kosztów różniących, zdefiniowanych jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące porównywane technologie medyczne i mające wpływ na wynik końcowy analizy. W AWB wykorzystano model będący częścią analizy ekonomicznej (uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów, szczególnie opisano w rozdziale 5.1.2. niniejszej AWA). W modelu wygenerowano poszczególne wyniki obejmujące:

- koszty leków, w tym zużycie oraz ceny jednostkowe poszczególnych prezentacji leków;
- koszt przepisania i podania leków;
- koszty kolejnych linii leczenia;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym;
- koszty opieki paliatywnej i terminalnej.

W analizie przyjęto, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie, a kwalifikacja do leczenia będzie odbywała się płynnie w ciągu całego roku (uwzględniono równy odsetek chorych rozpoczynający leczenie poszczególnymi terapiami w miesięcznych interwałach), tym samym koszt leczenia w modelu jest naliczany odpowiednio do czasu trwania leczenia (szczegółowy opis w rozdz. 2.6.3. AWB wnioskodawcy).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	2 282 (2 140-2 435)	4 560 (4 275-4 885)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	4 169*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

*Liczba pacjentów leczonych ENZ w 2023 r. przedstawiona jako iloczyn łącznej liczby chorych leczonych w PL B.56. w 2023/2024 r. oraz udziału chorych stosujących ENZ spośród wszystkich chorych leczonych w PL. B.56 w 2022 r. (dotyczy wskazań, w których lek jest obecnie refundowany).

Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) – wariant prawdopodobny, analiza podstawowa

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi w populacji wnioskowanej:

- będzie związane [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy NFZ w wariantcie z uwzględnieniem RSS;
- będzie związane [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie Xtandi (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu) w pierwszych dwóch latach refundacji w wariantcie z RSS wyniosą [redacted], natomiast w wariantcie bez RSS odpowiednio [redacted].

Dodatkowo, poniżej przedstawiono wyniki AWB w wariantcie minimalnym i maksymalnym w zestawieniu z wariantem prawdopodobnym z perspektywy płatnika publicznego.


Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) – wariant minimalny i maksymalny

Wyniki analizy w wariantcie minimalnym i maksymalnym były [redacted] co do kierunku z wynikami analizy w wariantcie najbardziej prawdopodobnym. Objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi w populacji docelowej z perspektywy płatnika publicznego wiązało się [redacted].

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 61. 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?	?	Wyjściową liczebność populacji oszacowano na podstawie danych KRN dot. zachorowań na raka gruczołu krokowego. Nie uwzględniono danych dot. chorobowości raka gruczołu krokowego. Należy mieć także na uwadze, że odsetek chorych progresujących do mHSPC ze stanu nmHSPC przyjęto na podstawie [redacted], co utrudnia weryfikację przyjętych oszacowań populacyjnych. Komentarz analityczny do oszacowania populacji docelowej zamieszczono w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją. Komentarz analityczny do oszacowania populacji docelowej zamieszczono w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy.
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?	?	 Komentarz analityczny do oszacowania populacji docelowej zamieszczono w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy.
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?	TAK	W opracowaniu Wnioskodawcy wykorzystano dane ze sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia, w tym liczbę chorych leczonych enzalutamidem w latach 2023-2024 roku oszacowano jako iloczyn łącznej liczby chorych leczonych w programie lekowym B.56 w 2023/2024 roku oraz udziału chorych stosujących enzalutamid spośród wszystkich chorych leczonych w programie lekowym B.56 w 2022 roku. Powyższe dane porównano z danymi NFZ pozyskanymi w toku prac analitycznych, które przedstawiono w rozdziale 3.3. niniejszej AWA. Należy podkreślić, że przedstawiona przez Wnioskodawcę liczba chorych leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi była spójna z pozyskanymi danymi NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił skrajne warianty AWB tj. wariant minimalny i maksymalny. AWB zawiera analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalny wpływ na wyniki końcowe.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. Interwencję zdefiniowano w UPL zgodnie z ChPL Xtandi. Komparatory przyjęte w AWB są spójne z technologiami alternatywnymi w pozostałych analizach załączonych do wniosku.

Liczebność populacji chorych wskazana we wniosku

Wyjściową liczebność populacji docelowej w analizie podstawowej Wnioskodawca oszacował na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego (kod ICD-10: C61) w Polsce w latach 1999-2019, rok do roku. Należy przy tym podkreślić, że w rozdziale 3.3. niniejszej AWA w tabeli 5., analitycy Agencji przedstawili analogiczne dane KRN dla 6-letniego przedziału czasowego (2015-2020), jednak szacunki te były nieco wyższe niż te przedstawione przez Wnioskodawcę – średnio 700 więcej zachorowań na raka gruczołu krokowego rocznie (bez uwzględnienia danych za 2020 rok). W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono oszacowania populacyjne z uwzględnieniem danych KRN pozyskanych przez analityków Agencji dotyczących liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego w latach 2015-2019 odpowiadających wariantowi prawdopodobnemu analizie Wnioskodawcy, szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.3. niniejszej AWA. Uwzględnienie alternatywnych danych KRN spowodowało nieznaczny wzrost oszacowań populacyjnych w porównaniu do szacunków Wnioskodawcy. Dodatkowo, w oszacowaniach należałoby uwzględnić dane dot. chorobowości na raka gruczołu krokowego.

W celu określenia liczebności chorych w ocenianym stadium, tj. pierwotnie diagnozowanych w stanie mHSPC oraz tych progresujących ze stadium nmHSPC do mHSPC uwzględniono odpowiednie odsetki z Raportu Nowotwory 2016 oraz [REDACTED]. Należy przy tym podkreślić, że odsetek z Raportu Nowotwory 2016 nie odnosi się w pełni do ocenianego stadium choroby, tj. uwzględnia przerzutowość w ogólnej populacji chorych na raka gruczołu krokowego bez odniesienia się do odpowiedzi na leczenie hormonalne. Dodatkowo odsetek chorych progresujących do mHSPC ze stanu nmHSPC przyjęty na podstawie [REDACTED] utrudnia weryfikacje przyjętych oszacowań populacyjnych.

Nie odnaleziono szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących liczebności populacji ściśle określonej na podstawie przedłożonego wniosku, dlatego w opinii analityków Agencji mając na uwadze powyższe ograniczenia w celu oszacowania liczebności populacji docelowej Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody.

Rozpowszechnienie w scenariuszu nowym - subpopulacja LVD

[REDACTED]

Przy braku przedstawienia innych dowodów naukowych, w tym danych z badań klinicznych, które przemawiałyby za zmianą terapii z ABI, APA lub RT na ENZ, należy odnieść się do opinii eksperta klinicznego uzyskanej w toku prac nad niniejszą AWA, w której prof. Kucharz wśród technologii opcjonalnych w populacji LVD wskazał, że odsetek pacjentów związany z przejmowaniem udziałów ABI i APA przez ENZ [REDACTED] odpowiednio 5% dla ABI oraz 15% dla APA. Dodatkowo, z przeprowadzonej analizy wrażliwości wynika, że największy wpływ na wynik analizy wpływu na budżet względem wariantu prawdopodobnego ma przyjęcie [REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższą argumentację należy wskazać, iż oszacowania wpływu na budżet Wnioskodawcy cechuje ryzyko niedoszacowania kosztów decyzji o objęciu finansowaniem produktu leczniczego Xtandi.

Długość horyzontu czasowego

Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją. Jednocześnie w publikacji Armstrong 2022 prezentującej wyniki badania ARCHES wskazano, iż mediana czasu leczenia (zakres) w ramieniu ENZ+ADT wyniosła 40,2 (0,2-58,1) miesięcy. Biorąc powyższe pod uwagę zjawisko kumulowania się pacjentów (i wzrost ponoszonych kosztów) będzie obserwowane przez ponad trzy pierwsze lata stosowania wnioskowanej technologii (przy założeniu, iż decyzja refundacyjna dla leku Xtandi w omawianym wskazaniu zostanie przedłużona na kolejne lata). W powyższym kontekście przyjęty horyzont czasowy nie jest wystarczający (a wydatki płatnika niedoszacowane) do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Z przeprowadzonej analizy wrażliwości wynika, że największy wpływ na wynik analizy wpływu na budżet z p. NFZ, z uwzględnieniem RSS, względem wariantu prawdopodobnego, ma przyjęcie:

Realizacja poszczególnych wariantów analizy – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono oszacowania dotyczące liczebności populacji z uwzględnieniem alternatywnych danych KRN pozyskanych przez analityków Agencji dotyczących liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce w latach 2015-2019 (rozdział 3.3., tabela 5. niniejszej AWA) odpowiadających danym KRN wykorzystanych do oszacowań populacyjnych w wariantcie prawdopodobnym analizy Wnioskodawcy. Dodatkowo przedstawiono wpływ alternatywnych oszacowań populacyjnych na wyniki AWB z perspektywy NFZ w wariantcie z uwzględnieniem RSS. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Liczebność populacji stosującej wnioskowaną technologię medyczną – wariant prawdopodobny, obliczenia własne Agencji

Populacja	I rok	II rok
Populacja, w której technologia wnioskowana będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej		

Tabela 64. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) – wariant prawdopodobny z RSS, obliczenia własne Agencji

Według oszacowań własnych Agencji przy uwzględnieniu alternatywnych danych KRN dotyczących liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce w latach 2015-2019 populacja, w której technologia wnioskowana będzie stosowana – nieznaczny wzrost oszacowań populacyjnych w porównaniu do szacunków Wnioskodawcy.

Powyższy wzrost liczebności populacji przełoży się na wzrost wydatków płatnika publicznego w I i II roku analizy odpowiednio z perspektywy NFZ w wariantcie z uwzględnieniem RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie Xtandi (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu) w pierwszych dwóch latach refundacji wzrosną odpowiednio z perspektywy NFZ w wariantcie z uwzględnieniem RSS.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xtandi (enzalutamid) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na hormonowrażliwą postać raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC ang. metastatic hormone sensitive prostate cancer):

- HVD z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu;
- LVD;

w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Xtandi dotyczącym leczenia dorosłych mężczyzn z mHSPC. Biorąc pod uwagę złożone kryteria włączenia pacjentów do UPL, populacja docelowa obejmuje węższą populację niż zarejestrowana i określona w ChPL Xtandi.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od lipca 2024 r. do końca czerwca 2026 r. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie ocenianej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej 1168.0, *Enzalutamid*, z uwagi na wystąpienie tej samej nazwy międzynarodowej.

Szacunki dotyczące liczebności populacji oparto na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego, literatury oraz danych dotyczących liczby chorych obecnie leczonych w ramach programu lekowego B.56.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi w populacji wnioskowanej:

- będzie związane w I roku oraz w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy NFZ w wariantcie z uwzględnieniem RSS;
- będzie związane w I roku oraz w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie Xtandi (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu) w pierwszych dwóch latach refundacji w wariantcie z RSS wyniosą [REDACTED], natomiast w wariantcie bez RSS odpowiednio [REDACTED]

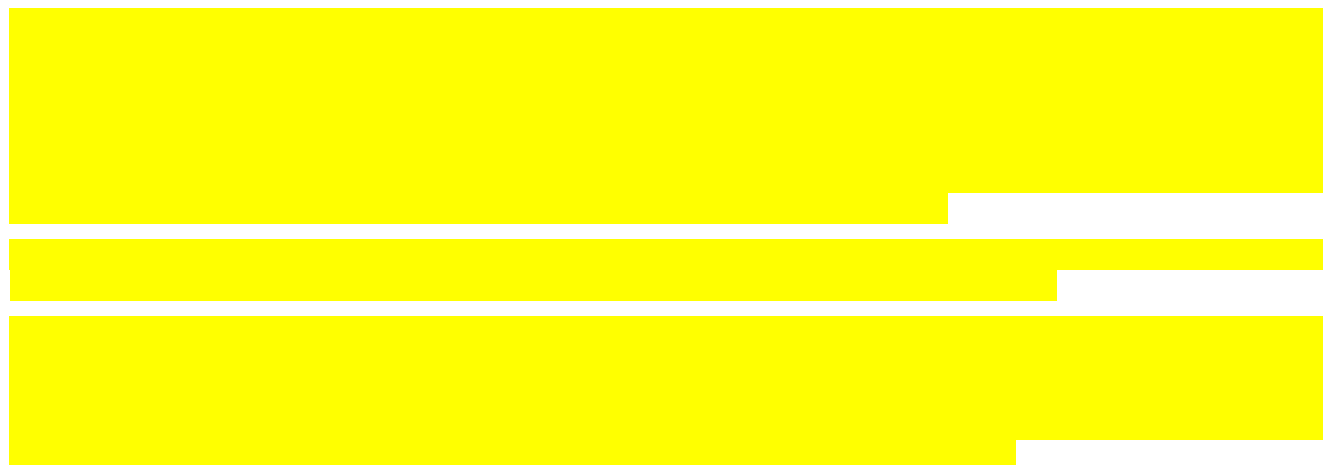
Wyniki analizy w wariantcie minimalnym i maksymalnym były [REDACTED] co do kierunku z wynikami analizy w wariantcie najbardziej prawdopodobnym. Objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi w populacji docelowej z perspektywy płatnika publicznego wiązało się [REDACTED]

Realizacja poszczególnych wariantów analizy [REDACTED] – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się [REDACTED]

Biorąc pod uwagę oszacowania populacyjne na podstawie alternatywnych danych KRN, przejmowanie udziałów ABI i APA przez ENZ w populacji LVD na podstawie opinii eksperta pozyskanej w toku prac analitycznych, brak odniesienia się do chorobowości oraz zbyt krótki horyzont czasowy analizy, który nie jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku, oszacowania wpływu na budżet Wnioskodawcy cechuje ryzyko niedoszacowania kosztów decyzji o objęciu finansowaniem produktu leczniczego Xtandi.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

W ramach przedstawionych analiz Wnioskodawca przeprowadził analizę racjonalizacyjną, w której wskazał oszczędności pozwalające na pokrycie wydatków w związku z decyzją o zakwalifikowaniu leku Xtandi (enzalutamid) do finansowania w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami z małą objętością choroby oraz z dużą objętością choroby u dorosłych mężczyzn. Analiza skupia się wyłącznie na wynikach w perspektywie płatnika publicznego.



Podsumowanie wyników przeprowadzonych obliczeń przez Wnioskodawcę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65. Oszczędności oszacowane w ramach przeprowadzonej przez Wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Wskazane w analizie oszczędności dla NFZ pokryją wydatki płatnika publicznego związane z rozpoczęciem finansowania technologii wnioskowanej.



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni

Prof. dr hab. n. med. Jakub Kucharz (Klinika Nowotworów Układu Moczowego Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie) nie zgłosił uwag do treści uzgodnionego programu lekowego.

Uwagi analityków Agencji

W kryteriach wyłączenia z programu, w ramach punktu nr 1 „progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów” błędnie dokonano numeracji drugiego w kolejności podpunktu – zamiast litery „a)” należało by zastosować literę „b)”.

W ramach badań dotyczących monitorowania skuteczności leczenia, jako wskaźniki skuteczności terapii, których istnieje możliwość określenia przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta wskazano m.in.: „całkowite przeżycie (OS) albo czas wolny od progresji (PFS)”. Biorąc pod uwagę, iż lekarz prowadzący nie zawsze nadzoruje terapię do zgonu pacjenta, zasadnym wydaje się, aby raportować czas wystąpienia progresji choroby oraz datę zgonu. Na podstawie tych danych oraz danych dotyczących zgonu pacjenta pochodzących z innych źródeł możliwe jest w pełni określenie kwestii dot. przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji choroby.

Odpowiedź na dodatkowe pytania MZ

W piśmie z 8 grudnia 2023 (znak: PLR2.4504.731.2023.MK) Minister Zdrowia przekazał prośbę o wydanie stanowiska w związku ze wskazanymi w piśmie obszarami niepewności oraz o próbę odpowiedzi na dodatkowe pytania. W ramach AWA podjęto próbę odpowiedzi na wskazane kwestie biorąc pod uwagę charakterystyki ocenianych produktów leczniczych, odnalezione wytyczne kliniczne (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.4. „Rekomendacje i wytyczne kliniczne”) oraz uzyskaną opinię eksperta klinicznego (prof. dr hab. n. med. Jakub Kucharz).

Pyt. nr 1: *Czy powinno się dopuścić zastosowanie docetakselu w populacji low volume dla enzalutamidu zgodnie z przedłożoną propozycją zapisu (pkt 1.2.1 ppkt 2.) i w tej sytuacji rozszerzyć populację również dla apalutamidu poprzez usunięcie zapisu o „udokumentowanych przeciwwskazaniach do docetakselu”? Czy dla obu substancji (apalutamid, enzalutamid) pozostawić zapis „udokumentowane przeciwwskazania do zastosowania docetakselu”?*

ChPL: Zgodnie z zapisami ChPL Xtandi oraz ChPL Erleada, zarówno enzalutamid i odpowiednio apalutamid są zarejestrowane do stosowania w skojarzeniu z ADT u dorosłych mężczyzn w leczeniu mHSPC. We wskazanych dokumentach nie odniesiono się do jednoczesnej terapii ENZ+ADT lub APA+ADT z docetaksem.

Wytyczne kliniczne: We wskazanych w wytycznych rekomendacjach/ścieżkach terapeutycznych apalutamid oraz enzalutamid zajmują równorzędne miejsce. ENZ i APA są zalecane do stosowania w skojarzeniu z ADT u wybranych grup pacjentów. W rekomendacjach nie odniesiono się do dołączenia docetakselu do schematu ENZ+ADT lub APA+ADT.

Ekspert kliniczny: *W przypadku pacjentów „low-volume” powinny być stosowane NHA (apalutamid lub enzalutamid lub octan abirateronu) + ADT. W mojej ocenie należy usunąć zapis „udokumentowane przeciwwskazania do zastosowania docetakselu” gdyż z założenia nie jest to terapia zalecana u chorych „low-volume”.*

Komentarz Analityka Agencji: Zapisy wytycznych klinicznych potwierdzają opinię eksperta klinicznego. Dokumenty ChPL omawianych produktów leczniczych nie odnoszą się do wskazanego problemu.

Pyt. nr 2: *Czy przedłożone zapisy dla enzalutamidu o „udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania docetakselu i octan abirateronu” w populacji high – volume (pkt 1.2.2 ppkt 2 i 3) rzeczywiście zawężają populację pacjentów? Czy jest to sztuczny twór, który ma sprawić wrażenie, że jest ona zawężona? Jakie to miałyby być przeciwwskazania kliniczne? Eksperti wskazali, że medycznie nie ma to uzasadnienia.*

ChPL: Zgodnie z ChPL Abiraterone Mylan, abirateron, który jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu nowo rozpoznanego mHSPC u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z ADT, przeciwwskazania do rozpoczęcia terapii abirateronem to: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; ciężkie zaburzenie czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh) i stosowanie abirateronu z prednizonem lub prednizolonem w skojarzeniu z Ra-223.

W ChPL Docetaxel Accord, docetaksel jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z ADT, z prednizonem lub prednizolonem lub bez niego, w leczeniu mHSPC, przeciwwskazania do rozpoczęcia terapii docetaksem to: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; liczba neutrofilii < 1 500 komórek/mm³ oznaczona przed rozpoczęciem podawania leku oraz ciężka niewydolność wątroby.

Wytyczne kliniczne: Wg wytycznych u pacjentów bez przeciwwskazań do zastosowania docetakselu (tzw. pacjenci Chemo-FIT [PTOK]) z mHSPC HVD zalecane jest stosowanie docetakselu w skojarzeniu z ADT plus abirateron lub darolutamid. Natomiast u pacjentów z mHSPC HVD i przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu zalecane jest stosowanie ADT z abirateronem/prednizonem lub apalutamidem lub enzalutamidem.

W rekomendacjach AUA SUO 2023 wskazano, iż wybierając chemioterapię, w przypadku której toksyczność może być bardziej obciążająca u starszych pacjentów niż u sprawnych młodszych pacjentów, lekarz powinien wziąć pod uwagę takie czynniki, jak wiek i choroby współistniejące. Natomiast w cytowanym w wytycznych EAU 2023 przeglądzie systematycznym Cochrane¹⁷ dotyczącym zastosowania terapii chemiohormonalnej (ang. chemohormonal) opartej na taksanach w leczeniu mHSPC, w badaniach włączonych do przeglądu jako główne kryteria wykluczające do udziału w badaniach podaje się: ciężką chorobę układu krążenia; ciężką neuropatię obwodową; aktywne infekcje lub występowanie innej poważnej choroby podstawowej, która może uniemożliwić pacjentowi leczenie i nieprawidłowe funkcje wątroby.

Ekspert kliniczny: *Zapis powinien zostać usunięty.*

Komentarz Analityka Agencji: W odnalezionych wytycznych proponowana ścieżka terapeutyczna dla pacjentów z mHSPC HVD bierze pod uwagę występowanie przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii. Tym samym zapis ten precyzuje populację zgodnie z rekomendacjami klinicznymi. Nie odnaleziono jednolitej definicji pacjenta Chemo-FIT, kwalifikującego się do chemioterapii. W przypadku usunięcia zapisu dot. przeciwwskazań do DOC i ABI w populacji HVD, ADT z abirateronem/prednizonem stanowiłby komparator dla ENZ+ADT. Oceniany wniosek refundacyjny nie podejmuje tej kwestii.

Pyt. nr 3: *Jeżeli nieuzasadniony jest podział na populację low - volume oraz high volume (...), a aktualnie dla refundowanego apalutamidu wniosek dotyczył populacji low-volume i w takiej populacji został objęty refundacją, to czy zasadne byłoby rozszerzenie populacji pacjentów dla apalutamidu? W wyniku powyższego 3 substancję czynne, tj. apalutamid (refundowany), enzalutamid oraz darolutamid (procedowane) byłyby refundowane w PL. B.56 w mHSPC (bez podziału na low-volume i high volume)?*

ChPL: Zgodnie z zapisami ChPL Erleada, apalutamid jest zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej u dorosłych mężczyzn w leczeniu mHSPC. W ChPL Erleada nie odniesiono się do podziału populacji z mHSPC ze względu na postać HVD i LVD choroby.

Wytyczne kliniczne: W odnalezionych wytycznych rekomendacje/ścieżki terapeutyczne odnoszą się do postaci choroby LVD i HVD pacjentów mHSPC. Apalutamid jest rekomendowany w populacji HVD u pacjentów z mHSPC, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii. Terapia 3-lekowa (ADT+docetaksel+darolutamid) stanowi opcję z wyboru dla chorych na masywnie uogólnionego mHSPC (HVD) – pacjenci kwalifikujący się do chemioterapii.

Ekspert kliniczny: *Zasadne jest rozszerzenie populacji mogących otrzymać apalutamid o chorych „high-volume” oraz refundacja enzalutamidu zarówno w populacji „low-volume” jak i „high-volume”. Aktualnie pacjenci z populacji „high-volume”, którzy nie kwalifikuje się do leczenia octanem abirateronu (samodzielnie lub w skojarzeniu z chemioterapią zależnie od wskazań) mogą otrzymać jedynie ADT, co jest postępowaniem suboptymalnym.*

Komentarz Analityka Agencji: Biorąc pod uwagę zapisy odnalezionych wytycznych klinicznych, uwzględnienie wśród pacjentów mHSPC podziału na populację LVD i HVD, jest jednym z czynników, które należy wziąć pod uwagę wybierając rodzaj terapii dla pacjenta. Nie ma przeciwwskazań, biorąc pod uwagę ChPL Erleada oraz wytyczne kliniczne, aby stosować apalutamid u pacjentów z HVD mHSPC (apalutamid + ADT jest zalecany u pacjentów z mHSPC HVD którzy nie kwalifikują się do chemioterapii). Jednocześnie warto zaznaczyć, iż nie zbadano formalnie efektywności klinicznej, efektywności kosztowej i wpływu na budżet płatnika rozszerzenia zakresu wskazań rejestracyjnych dla apalutamidu.

17 Sathianathen NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konety BR, Gupta S, Lamb AD, Dahm P. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Oct 15;10(10):CD012816. doi: 10.1002/14651858.CD012816.pub2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6516883/pdf/CD012816.pdf> [dostęp: 02.02.2024 r.]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn w połączeniu z leczeniem deprywacją androgenów, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 17.01.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: xtandi, enzalutamid.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje francuskiej agencji HTA (HAS 2021 i HAS 2023), w których wskazano, iż enzalutamid w połączeniu z ADT zapewnia poprawę terapeutyczną w porównaniu z samym ADT w leczeniu mHSPC; 4 rekomendacje pozytywne warunkowo (PBAC 2023, SMC 2022, NICE 2021 i CADTH 2020) – warunkiem pozytywnej rekomendacji były kwestie związane z kosztem leku zapewniającym efektywność kosztową oraz dwie oceny korzyści przeprowadzone przez niemiecki IQWiG (IQWiG 2021 i IQWiG 2021 Addendum). W odnalezionych dokumentach nie uwzględniono podziału na populację LVD i HVD.

Ponadto na stronie internetowej NCPE¹⁸ (zakończenie szybkiej oceny: 07.07.2021 r.) wskazano, że przedstawienie pełnej oceny farmakoekonomicznej jest zalecane w celu oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej enzalutamidu w skojarzeniu z terapią deprywacją androgenów w porównaniu z obecnym standardem opieki, na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii.

Na stronie walijskiej Agencji HTA AWMSG wskazano, że Xtandi stosowany w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na mHSPC w skojarzeniu z ADT spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę przeprowadzoną przez NICE¹⁹.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Xtandi

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2023	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>Pozytywna opinia dotycząca refundacji w leczeniu mHSPC u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z ADT. XTANDI (enzalutamid) w połączeniu z ADT zapewnia poprawę terapeutyczną w porównaniu z samym ADT, w leczeniu hormonozależnego raka prostaty z przerzutami.</p> <p>Miejsce XTANDI (enzalutamidu) w strategii terapeutycznej:</p> <p>XTANDI (enzalutamid), podawany w skojarzeniu z ADT, jest opcją pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z mHSPC.</p> <p>Wobec braku danych porównawczych miejsce Xtandi pozostaje do ustalenia. Zdaniem ekspertów przy wyborze leczenia należy wziąć pod uwagę wiek pacjenta, choroby współistniejące, świadomy wybór pacjenta, a także poziom dowodów i profil bezpieczeństwa każdego leku.</p>
HAS 2021	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>Pozytywna opinia na rzecz refundacji w leczeniu mHSPC w skojarzeniu z ADT. XTANDI (enzalutamid) w połączeniu z ADT zapewnia poprawę terapeutyczną w porównaniu z samym ADT w leczeniu</p>

¹⁸ <https://www.ncpe.ie/enzalutamide-xtandi-for-mhspc-hta-id-21022/> [dostęp:17.01.2024 r.]

¹⁹ <https://awtc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/enzalutamide-xtandi3/> [dostęp:17.01.2024 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>przerzutowego raka prostaty wrażliwego na hormony (mHSPC).</p> <p>Biorąc pod uwagę z jednej strony:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wykazanie poprawy całkowitego przeżycia w przypadku stosowania kombinacji enzalutamid + ADT w porównaniu z monoterapią ADT tylko w jednym z dwóch przedstawionych badań (otwarte badanie ENZAMET, HR = 0,67 (95%CI: 0,52; 0,86), ale niepotwierdzone na tym etapie w drugim podwójnie zaślepionym randomizowanym badaniu trzeciej fazy (badanie ARCHES), - przewagę w zakresie przeżycia wolnego od progresji radiologicznej (15,5% vs 34,4%; HR = 0,39 (95%CI: 0,30; 0,50) wykazaną w badaniu ARCHES, - profil bezpieczeństwa XTANDI (enzalutamidu) w skojarzeniu z ADT, uznawany za akceptowalny w porównaniu z kombinacją placebo + ADT, z odpowiednio 23,6% i 24,7% zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 3, ale z drugiej strony biorąc pod uwagę: - niepewność związaną z niedostępnością wyników analizy końcowej badania ARCHES, w kontekście, w którym analiza okresowa pochodzi z października 2018 r., oraz - brak wykazania poprawy jakości życia, <p>Komitet Przejrzystości uważa, że XTANDI (enzalutamid) w skojarzeniu z ADT zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w porównaniu z samym ADT w leczeniu mHSPC.</p>
PBAC 2023	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</p> <p>PBAC zalecił włączenie enzalutamidu do leczenia pacjentów z mHSPC, niezależnie od nasilenia choroby i spełniania kryteriów do leczenia za pomocą docetakselu. PBAC uznał, że enzalutamid w skojarzeniu z ADT zapewnia umiarkowane korzyści kliniczne w porównaniu z samym ADT. PBAC zalecił wprowadzenie zmian w modelu ekonomicznym i aby enzalutamid można było uznać za efektywny kosztowo, cenę należy obniżyć w taki sposób, aby inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej nie przekraczał 45 000 USD/QALY.</p> <p>PBAC uznał, że przedstawione szacunki wykorzystania leku były zasadne, ale porozumienie o podziale ryzyka (RSA) zmniejszyłoby ryzyko, że pacjenci pozostaną leczeni enzalutamidem dłużej niż szacowano oraz iż stosowanie enzalutamidu u pacjentów z dużą objętością choroby (HVD), którzy kwalifikowali by się do leczenia docetakselem może nie być efektywne kosztowo.</p>
SMC 2022	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</p> <p>Enzalutamid (Xtandi) jest rekomendowany do stosowania w NHS Scotland.</p> <p>Oceniane wskazanie: leczenie dorosłych chorych na mHSPC w skojarzeniu ADT.</p> <p>Enzalutamid poprawił przeżycie wolne od progresji radiologicznej w porównaniu z placebo i poprawiał przeżycie całkowite w porównaniu z placebo i starszej generacji niesteroidowym antyandrogenem (NSAA) u dorosłych z mHSPC, którzy otrzymywali ADT.</p> <p>Niniejsza rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierzonego programu dostępu pacjentów, zapewniającego wyniki w zakresie opłacalności, na których opierała się decyzja, lub PAS/cenę katalogową, która jest równoważna lub niższa.</p>
IQWIG 2021	<p>Ocena korzyści dotyczyła następującego obszaru zastosowania:</p> <p><u>Wskazanie:</u> w leczeniu dorosłych mężczyzn z mHSPC w skojarzeniu z ADT</p> <p><u>Odpowiednia terapia porównawcza:</u> wyłącznie dla chorych z przerzutami odległymi (stopień M1) i dobrym stanem ogólnym (wg ECOG/WHO PS 0 do 1 lub indeksem Karnofsky'ego $\geq 70\%$): konwencjonalna ADT w skojarzeniu z docetakselem z lub bez prednizonu lub prednizolonu lub tylko dla pacjentów z nowo zdiagnozowanym hormonozależnym rakiem prostaty z przerzutami wysokiego ryzyka: konwencjonalna ADT w połączeniu z octanem abirateronu i prednizonem lub prednizolonem.</p> <p><u>Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowej korzyści:</u> Dowód niewymiernej dodatkowej korzyści,</p>
IQWIG 2021 Addendum	<p>Ocena korzyści dotyczyła następującego obszaru zastosowania:</p> <p><u>Wskazanie:</u> w leczeniu dorosłych mężczyzn z mHSPC w skojarzeniu z ADT</p> <p><u>Odpowiednia terapia porównawcza:</u> wyłącznie dla chorych z przerzutami odległymi (stopień M1) i dobrym stanem ogólnym (wg ECOG/WHO PS 0 do 1 lub indeksem Karnofsky'ego $\geq 70\%$): konwencjonalna ADT w skojarzeniu z docetakselem z lub bez prednizonu lub prednizolonu lub tylko dla pacjentów z nowo zdiagnozowanym hormonozależnym rakiem prostaty z przerzutami wysokiego ryzyka: konwencjonalna ADT w połączeniu z octanem abirateronu i prednizonem lub prednizolonem.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p><u>Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowej korzyści:</u> Dowód niewymiernej dodatkowej korzyści. O dodatkowej korzyści ostatecznie decyduje G-BA.</p>
NICE 2021	<p>G-BA wydało pozytywną opinię na temat finansowania enzalutamid w leczeniu dorosłych mężczyzn z mHSPC w skojarzeniu z ADT²⁰.</p> <p>Jednocześnie w decyzji G-BA wskazano, iż nie udowodniono dodatkowej korzyści związanej ze stosowaniem enzalutamidu w skojarzeniu z ADT w porównaniu z docetaksem w skojarzeniu z prednizolonem i ADT (dla pacjentów z przerzutami odległymi (stoper M1) i dobrym stanem ogólnym (wg ECOG/WHO 0 do 1 lub Wskaźnik Karnofsky'ego $\geq 70\%$)).</p> <p>Rekomendacja pozytywna warunkowa. Enzalutamid w skojarzeniu z ADT jest zalecany, w ramach wskazania zgodnym z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia mHSPC u dorosłych. Lek jest zalecany tylko wtedy, gdy firma dostarczy enzalutamid zgodnie z ustaleniami handlowymi. Uzasadnienie: Obecne leczenie mHSPC w ramach NHS obejmuje ADT w monoterapii lub docetaksel w połączeniu z prednizolonem lub prednizolonem (dalej docetaksel) w połączeniu z ADT. Enzalutamid w skojarzeniu z ADT stanowiłoby kolejną opcję dla osób z mHSPC, szczególnie dla osób, które nie mogą przyjmować docetakselu. Lek przyjmuje się doustnie, jest to bardziej dogodny sposób przyjmowania leczenia, niż docetaksel podawany dożylnie. Wyniki badań sugerują, że w porównaniu z ADT w monoterapii, enzalutamid w skojarzeniu z ADT wydłuża czas do progresji nowotworu i wydłuża przeżycie. Pośrednie porównanie sugeruje również, że w porównaniu z docetaksem + ADT, enzalutamid i ADT wydłużają czas do progresji nowotworu. Nie jest jednak jasne, czy istnieje różnica dla ww. porównania pod względem przeżycia całkowitego. Szacunki opłacalności mieszczą się w zakresie uznawanym przez NICE za akceptowalny poziom wykorzystania zasobów NHS. Dlatego enzalutamid i ADT są zalecane w przypadku mHSPC.</p>
CADTH 2020	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa. Komitet Ekspertów pCODR (The CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review) warunkowo zaleca refundację enzalutamidu w skojarzeniu z ADT w leczeniu pacjentów z mHSPC, 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. nie mogli wcześniej stosować ADT w przypadku przerzutów lub w ciągu sześciu miesięcy od rozpoczęcia ADT), mieć dobry stan sprawności i nie mieć czynników ryzyka wystąpienia drgawek. Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby.</p> <p>pERC wydał tę rekomendację, ponieważ był przekonany, że enzalutamid w skojarzeniu z ADT zapewnia korzyść kliniczną w porównaniu z samym ADT lub ADT w skojarzeniu z niesteroidowym antyandrogenem (NSAA) w oparciu o statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę przeżycia wolnego od progresji radiologicznej (rPFS) i przeżycia całkowitego (OS), możliwy do kontrolowania profil toksyczności i brak negatywnego wpływu na jakość życia (QoL).</p> <p>pERC stwierdził również, że enzalutamid w skojarzeniu z ADT jest zgodny z następującymi kwestiami istotnymi z punktu widzenia pacjentów: brak uszczerbku dla jakości życia, opóźnienie postępu choroby, opóźnienie wystąpienia objawów, opóźnienie konieczności zastosowania chemioterapii, możliwe do opanowania działania niepożądane oraz wybór dodatkowego leczenia.</p> <p>pERC stwierdził, że enzalutamid w skojarzeniu z ADT nie jest efektywny kosztowo przy przedstawionej cenie w porównaniu z odpowiednimi komparatorami i że konieczne będzie obniżenie ceny, aby poprawić jego opłacalność do akceptowalnego poziomu. pERC zauważył również, że bardziej dojrzałe dane dotyczące skuteczności klinicznej z badań ARCHES i ENZAMET pomogłyby zmniejszyć niepewność związaną z ekstrapolacją rPFS i OS oraz dostarczyłyby dalszych informacji na temat rzeczywistej efektywności kosztowej enzalutamidu w skojarzeniu z ADT. pERC zauważył, że wpływ enzalutamidu w skojarzeniu z ADT na budżet jest niedoszacowany, biorąc pod uwagę niski prognozowany udział firmy w rynku niedrogich alternatyw leczenia (tj. docetakselu w skojarzeniu z ADT i samego ADT).</p>

CADTH - Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health; HAS – Haute Autorité de Santé; IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NICE - National Institute for Health and Excellence PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC - Scottish Medicines Consortium

²⁰ https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5129/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_BAnz.pdf [dostęp: 17.01.2024 r.]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 07.12.2023 r., znak PLR.4500.1682.2023.18.MKO (data wpływu do AOTMiT 07.12.2023 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 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Xtandi (enzalutamid), tabl. powł., 40 mg, 112 szt., GTIN: 05909991415242;

w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Dodatkowo w piśmie z dnia 08.12.2023 r., PLR2.4504.731.2023.MK Minister Zdrowia wystosował prośbę o wydanie stanowiska oraz odpowiedź na wystosowane pytania do treści przedłożonych programów lekowych [zlecenia dot. pisma nr PLR.4500.1682.2023.18.MKO z 07.12.2023 r. dla leku Xtandi (enzalutamid) oraz PLR.4500.1833.2023.13.MKO z 07.12.2023 r. dla leku Nubeq (darolutamid)]. Odpowiedź na wskazane w piśmie kwestie zawarto w rozdz. 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (C61 Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) stanowi 20% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. W 2019 r. standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 48,9/100 000 (1. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 17 638 przypadków), a współczynnik umieralności 13,8/100 000 (5618 zgonów - 2. miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory u mężczyzn). Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50. r.ż. W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Częstość występowania postaci utajonej (wykrywanej autopsyjnie) jest zbliżona na całym świecie.

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem raka gruczołu krokowego zwykle nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości typowe dla łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (częstomocz, nykturia, nagłace parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu). Sporadycznie spotyka się krwinkomocz. W zaawansowanym stadium choroby mogą wystąpić objawy związane z obecnością przerzutów (najczęściej ból kostny).

Przeżycie chorych zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70–85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50–75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18–36 mies. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem – 3–5 lat lub dłużej.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator w populacji HVD mHSPC z przeciwwskazaniami docetakselu i octanu abirateronu przyjęto monoterapię ADT. W przypadku populacji LVD mHSPC za komparator uznano apalutamid, octan abirateronu oraz radioterapię. Wskazane technologie są rekomendowane w odnalezionych wytycznych klinicznych oraz finansowane ze środków publicznych w Polsce.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej dla leku Xtandi (enzalutamid, ENZ) 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.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi ENZ+ADT jest zalecany u pacjentów z mHSPC HVD, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii oraz u pacjentów z mHSPC LVD. W wytycznych wskazuje się, że u pacjentów z mHSPC HVD, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii zalecany jest także abirateron + ADT i apalutamid + ADT. Natomiast obok ENZ+ADT u pacjentów z mHSPC LVD zalecany jest octan abirateronu + prednizon + ADT i apalutamid + ADT, a u wybranych pacjentów ADT w połączeniu z radioterapią. W rekomendacjach podkreślono, że ADT w monoterapii nie jest zalecane w przypadku przerzutowej choroby wrażliwej na kastrację chyba, że istnieją wyraźne przeciwwskazania do terapii skojarzonej.

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca ostatecznie odnalazł:

- Badania pierwotne dla ENZ:
 - ARCHES - badanie RCT, podwójne zaślepienie fazy III (5 publikacji - Armstrong 2022, Azad 2021, Iguchi 2021, Stenzl 2020, Armstrong 2019);
 - ENZAMET - badanie RCT, otwarte, fazy III (3 publikacje - Sweeney 2023, Davis 2019, Stockler 2022).
- Badania pierwotne dla komparatorów – porównanie pośrednie (NMA):
 - ABI + ADT vs ADT: badanie RCT STAMPEDE-2 (2 publikacje - Attard 2023, Hoyle 2019); badanie RCT LATITUDE (2 publikacje - Fizazi 2019, Fizazi 2017);
 - APA + ADT vs ADT: badanie RCT TITAN (2 publikacje - Chi 2021, Chi 2019);
 - RT + ADT vs ADT: badanie RCT STAMPEDE-4 (2 publikacje - Parker 2022, Parker 2018); badanie RCT HORRAD (publikacja Boevé 2019).
- Opracowania wtórne dla ENZ (13 publikacji): Mutlu 2023, Jian 2023, Mandel 2023, Hoeh 2023, Wang 2023, Riaz 2023, Yanagisawa 2022, Menges 2022, Mori 2022, Wenzel 2022, Chen 2020, Sathianathen 2020, Wang 2020.

Ponadto w związku z uwagami zawartymi w piśmie ws. wymagań minimalnych z dnia 04.01.2024 r., znak OT.423.1.45.2023.14.DR Wnioskodawca uzupełnił analizę o dwa dodatkowe opracowania wtórne dla ENZ tj. Lee 2023 oraz Zhou 2023.

W przypadku wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono wybrane wyniki uzyskane w ramach porównania bezpośredniego dla enzalutamidu (badania ARCHES i ENZAMET) oraz wybrane wyniki dotyczące skuteczności z przeprowadzonego porównania pośredniego dla poszczególnych komparatorów (APA – badania STAMPEDE-2 i LATITUDE; ABI – badanie TITAN; RT – badania STAMPEDE-4 i HORRAD).

Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie (ENZ+ADT vs ADT)

Kończącą analizę pierwszorzędowego punktu końcowego dot. wolnego przeżycia od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS) w badaniu ARCHES przeprowadzono dla daty odcięcia 14.10.2018. W badaniu obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia rPFS wg BICR w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz w subpopulacjach LVD i HVD. W badaniu obserwowano redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o 75% [HR=0,25 (95%CI: 0,14; 0,46)] w subpopulacji LVD oraz o 57% [HR=0,43 (95% CI: 0,33; 0,57)] w subpopulacji HVD. Dla dłuższej daty odcięcia (28.05.2021) zaprezentowano wyniki dla rPFS wg IA w populacji całkowitej. W dłuższym horyzoncie czasowym również obserwowano istotnie statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia zdarzenia rPFS w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT [HR=0,63 (95% CI: 0,52; 0,76)]. Mediana czasu przeżycia była o około 10 miesięcy dłuższa w grupie ENZ+ADT vs ADT (49,8 vs 38,9 mies.).

Metaanalizę wyników dla OS przeprowadzono dla najdłuższej dostępnej daty odcięcia z badań ARCHES (28.05.2021, analiza końcowa OS) oraz ENZAMET (19.01.2022). Metaanaliza wyników z badań ARCHES i ENZAMET wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz w subpopulacjach LVD i HVD. W grupie ENZ+ADT vs ADT obserwowano redukcję ryzyka zgonu o 43% [HR=0,5 (95% CI: 0,42; 0,77)] w subpopulacji LVD oraz o 33% [HR=0,67 (95% CI: 0,55; 0,81)] w subpopulacji HVD. W wariancie dodatkowym metaanalizy uwzględniono OS z badania ARCHES, który skorygowano o efekt zmiany leczenia w ramieniu komparatora. W badaniu ARCHES po analizie pierwotnej (data odcięcia: 14.10.2018) zaślepienie w badaniu zostało zniesione, a chorzy w grupie ADT mogli rozpocząć leczenie ENZ. Łącznie ok. 31% chorych w grupie ADT rozpoczęło leczenie ENZ. Metaanaliza wyników w wariancie dodatkowym również wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu w grupie ENZ+ADT vs ADT w populacji całkowitej oraz w subpopulacjach LVD i HVD. W wariancie dodatkowym w grupie ENZ+ADT vs ADT obserwowano redukcję ryzyka zgonu o 44% [HR=0,56 (95% CI: 0,46; 0,67)] w subpopulacji LVD oraz o 40% [HR=0,60 (95% CI: 0,50; 0,72)] w subpopulacji HVD.

Wyniki dla czasu przeżycia wolnego od klinicznych cech progresji choroby lub zgonu (cPFS) dla chorych wyodrębnionych ze względu na objętość choroby przedstawiono z datą odcięcia 28.02.2019. W subpopulacjach LVD i HVD zaobserwowano istotną statystycznie przewagę ENZ+ADT vs ADT, o czym świadczy redukcja ryzyka progresji klinicznej lub zgonu o 72% [HR=0,28 (95% CI: 0,18; 0,42)] w subpopulacji LVD oraz o 62% [HR=0,38 (95% CI: 0,27; 0,55)] w subpopulacji HVD. W badaniu ENZAMET nie oceniano radiologicznej progresji choroby, przy czym kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była progresja kliniczna. Wyniki dla dłuższej

daty odcięcia tj. 19.01.2022 zaprezentowano jedynie dla populacji całkowitej. Wartość parametru HR wskazuje na utrzymujący się korzystny wpływ ENZ+ADT w zakresie opóźnienia czasu do progresji klinicznej lub zgonu w porównaniu z ADT [HR=0,40 (95% CI: 0,32; 0,50)].

Czas do progresji PSA (TPSA) w subpopulacjach LVD i HVD przedstawiono w publikacji ARCHES dla daty odcięcia 14.10.2018. W grupie ENZ+ADT vs ADT obserwowano redukcję ryzyka progresji PSA o 92% [HR=0,08 (95%CI: 0,03; 0,20)] w subpopulacji LVD oraz o 78% [HR=0,22 (95% CI: 0,16; 0,32)] w subpopulacji HVD. Dla dłuższej daty odcięcia z badań ARCHES (28.05.2021) i ENZAMET (19.01.2022) możliwe było przeprowadzenie metaanalizy wyników dla progresji PSA w populacji całkowitej. Metaanaliza wyników z badań ARCHES i ENZAMET wykazała istotną statystycznie redukcję (o 66%) ryzyka progresji PSA w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT [HR=0,34 (95% CI: 0,24; 0,47)] w populacji całkowitej.

Wyniki z badania ARCHES (data odcięcia 14.10.2018) wskazują na istotne statystycznie wydłużenie czasu do zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego (TINAT) w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz subpopulacjach LVD i HVD. W populacji docelowej w grupie ENZ+ADT vs ADT obserwowano redukcję ryzyka zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego o 61% [HR=0,39 (95%CI: 0,18; 0,82)] w subpopulacji LVD oraz o 73% [HR=0,27 (95%CI: 0,18; 0,40)] w subpopulacji HVD. Wyniki dla dłuższej daty odcięcia tj. 28.05.2021 r. zaprezentowano jedynie dla populacji całkowitej. Wartość parametru HR wskazuje na utrzymywanie się korzystnego wpływu ENZ+ADT w zakresie opóźnienia czasu do zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego w porównaniu z ADT [HR=0,38 (95% CI: 0,31; 0,48)]. Mediana czasu TINAT nie została osiągnięta w grupie ENZ+ADT, a w grupie ADT wyniosła 40,5 miesiąca.

Wyniki z badania ARCHES (data odcięcia 14.10.2018) wskazują na istotne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia oporności na kastrację (TCR) w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz subpopulacjach LVD i HVD. W grupie ENZ+ADT vs ADT obserwowano redukcję ryzyka wystąpienia oporności na kastrację o 82% [HR=0,18 (95%CI: 0,10; 0,32)] w subpopulacji LVD oraz o 68% [HR=0,32 (95%CI: 0,24; 0,41)] w subpopulacji HVD. Wyniki dla dłuższej daty odcięcia tj. 28.05.2021 r. zaprezentowano jedynie dla populacji całkowitej. Wartość parametru HR wskazuje na utrzymywanie się korzystnego wpływu ENZ+ADT w zakresie opóźnienia TSSE w porównaniu z ADT [HR=0,39 (95% CI: 0,33; 0,47)]. Mediana TSSE nie została osiągnięta w grupie ENZ+ADT, a w grupie ADT wyniosła 14,0 mies.

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 definiowano jako redukcję wyniku ogólnego o ≥ 10 pkt. w porównaniu z wartością początkową. Dla najdłuższej daty odcięcia (28.05.2021) obserwowano zbliżoną medianę czasu do pogorszenia się jakości życia w grupie ENZ+ADT oraz ADT wg kwestionariusza FACT-P, która wyniosła 11,3 miesiąca w grupie ENZ+ADT oraz 11,1 miesiąca w grupie ADT. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie [HR=0,92 (95% CI: 0,80; 1,07)]. Autorzy badania nie przedstawili wyników dla subpopulacji LVD i HVD w odniesieniu do pogorszenia jakości życia wg FACT-P.

Pogorszenie się objawów ze strony układu moczowego definiowano jako wzrost wyniku w podskali objawów ze strony układu moczowego o $\geq 50\%$ wartości odchylenia standardowego obserwowanego w podskali objawów ze strony układu moczowego odnotowanego na początku badania (tj. Q31-Q33). W przypadku omawianego punktu końcowego dla najdłuższej daty odcięcia tj. 28.05.2021 r. różnica między grupami nie była istotna statystycznie [HR=0,88 (95% CI: 0,73; 1,05)]. Autorzy badania nie przedstawili wyników dla chorych LVD i HVD w odniesieniu do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25 końcowego.

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.

Porównanie pośrednie (ENZ vs ABI, APA, RT – NMA Wnioskodawcy)

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa ENZ+ADT względem ADT przeprowadzono na podstawie badania ARCHES (publikacje Iguchi 2021 i Armstrong 2019) oraz ENZAMET (publikacja Davis 2019) względem następujących punktów końcowych: zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem oraz ciężkie zdarzenia niepożądane. W badaniu ARCHES mediana czasu trwania leczenia wyniosła 12,8 miesiąca (zakres: 0,2; 26,6) w grupie ENZ+ADT oraz 11,6 miesiąca (zakres: 0,2; 24,6) w grupie ADT.

Spośród wszystkich AE prowadzących do zgonu w grupie ENZ+ADT żaden ze zgonów nie został oceniony przez autorów publikacji jako związany z leczeniem. W grupie kontrolnej jedno zdarzenie (ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego) zostało ocenione jako związane z leczeniem. Zdarzenia te wystąpiły u 14 (2,4%) chorych w grupie ENZ+ADT oraz u 10 (1,7%) chorych w grupie ADT. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Różnicę istotną statystycznie między grupami odnotowano wyłącznie w przypadku AE związanych z badanym lekiem (ENZ+ADT – 53,0% chorych vs ADT – 46,7% chorych) oraz AE prowadzących do redukcji dawki badanego leku (ENZ+ADT – 4,4% chorych vs ADT – 1,9% chorych).

W badaniu ARCHES (data odcięcia: 14.10.2018) 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 ADT były to uderzenia gorąca (22,3%), zmęczenie (15,3%) i ból pleców (10,8%). Dla żadnego ze zdarzeń niepożądanych (w ocenie uwzględniono te zdarzenia, które wystąpiły u $\geq 5\%$ chorych w którejkolwiek grupie) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Najczęściej występujące AESI o dowolnym stopniu nasilenia zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej obejmowały: zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego (26,4% w grupie ENZ+ADT i 27,7% w grupie ADT), zmęczenie (24,1% w grupie ENZ+ADT i 19,5% w grupie ADT) oraz nadciśnienie (8,6% w grupie ENZ+ADT i 6,3% w grupie ADT). Dla poszczególnych AESI różnicę istotną statystycznie między grupami stwierdzono jedynie w przypadku zdarzeń o dowolnym nasileniu, tj. obrzęku naczynioruchowego, zaburzeń funkcji poznawczych/pamięci oraz utraty przytomności. Odnotowana różnica świadczy na niekorzyść enzalutamidu.

W badaniu ENZAMET w ramach zdarzeń niepożądanych ocenie poddane zostały także AESI zaistniałe w czasie 6-miesięcy leczenia. Do najczęściej obserwowanych kategorii AESI w grupie ENZ+ADT i ADT należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (57,6% vs 40,4%), zaburzenia żołądka i jelit (21,4% vs 10,6%) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (14,2% vs 13,5%). Różnicę istotną statystycznie dla głównych kategorii AESI odnotowano dla zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, a także zaburzeń żołądka i jelit. Dla większości poszczególnych AESI różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Różnicę znamiennej statystycznie odnotowano jedynie w przypadku zmęczenia oraz nudności.

Zgodnie z informacją zamieszczoną w dokumencie EPAR 2021²¹ ogólny profil bezpieczeństwa ENZ w leczeniu dorosłych mężczyzn z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami jest zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa ENZ ocenianym w ramach pozostałych wskazań. Nie stwierdzono żadnych nowych oraz nieoczekiwanych wyników.

²¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0047-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
[dostęp: 08.02.2024 r.]

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL Xtandi najczęstszymi działaniami niepożądanymi są astenia/zmęczenie, uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze, złamania i przewracanie się. Inne ważne działania niepożądane obejmują chorobę niedokrwienną serca i napady drgawkowe.

Do głównych ograniczeń AKL Wnioskodawcy należy brak badań bezpośrednio porównujących ENZ z poszczególnymi komparatorami (tj. ABI, APA oraz RT) w subpopulacji LVD, brak dostępnych wyników oceniających bezpieczeństwo stosowania ENZ wyodrębnionych dla subpopulacji HVD i LVD, niezastosowanie zaślepienia w poszczególnych badaniach zwiększające ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (badania ENZAMET, STAMPEDE-2, STAMPEDE-4 oraz HORRAD) oraz niejednakowa stratyfikacja randomizacji nieuwzględniająca w poszczególnych badaniach kryterium objętości choroby (badania STAMPEDE-2, LATITUDE, TITAN, STAMPEDE-4 oraz HORRAD). Ponadto z uwagi na brak wyników dla poszczególnych subpopulacji HVD i LVD w ramach porównania pośredniego Wnioskodawca odstąpił od oceny profilu bezpieczeństwa ENZ, podczas gdy dla wyników dotyczących skuteczności terapii

całkowitej. Nie przedstawiono również wartości parametrów I^2 determinujących wykorzystanie modelu efektów stałych i losowych oraz rankingu interwencji, biorąc pod uwagę oszacowane efekty leczenia i ich niepewność. Biorąc powyższe pod uwagę, wyniki przeprowadzonej NMA należy interpretować z ostrożnością.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie użyteczności kosztowej stosowania w Polsce enzalutamidu (Xtandi) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami z dużą objętością choroby z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu oraz hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami z małą objętością choroby.

Przeprowadzono analizę ekonomiczną w postaci analizy kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA). Technikę tę uzasadniono wykazanymi istotnymi statystycznie różnicami pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a ADT oraz możliwością wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY).

W ramach CUA, interwencję – ENZ+ADT porównano ze stosowaniem ADT w populacji pacjentów chorych na mHSPC HVD z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu oraz porównano z ABI+ADT, APA+ADT i RT+ADT w populacji pacjentów chorych na mHSPC LVD.

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej CUA dla porównania ENZ+ADT z ADT (populacja HVD), oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Xtandi, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou²², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

Z uwagi na przedstawione w analizie klinicznej badania randomizowane dowodzące przewagi schematu ENZ+ADT nad ADT w populacji pacjentów z HVD mHSPC **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.**

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej CUA dla porównania ENZ+ADT z ABI+ADT, APA+ADT i RT+ ADT (populacja LVD), oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Xtandi, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

²² 190 380 PLN/QALY

Wnioskodawca uwzględnił koszt APA na poziomie 1,09 PLN/mg (na podstawie opublikowanych danych).

Z uwagi na brak przedstawienia w analizie klinicznej badania randomizowanego dowodzące przewagi schematu ENZ+ADT nad refundowanym komparatorem w populacji pacjentów z LVD mHSPC w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji**. Wnioskodawca nie przedłożył kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Biorąc pod uwagę ograniczenia analizy klinicznej (przeprowadzonej NMA) oraz wskazane ograniczenia modelowania wyniki dot. użyteczności kosztowej ENZ+ADT w populacji LVD w porównaniu przyjętymi komparatorami należy interpretować z ostrożnością.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xtandi (enzalutamid) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na hormonowrażliwą postać raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC ang. metastatic hormone sensitive prostate cancer):

- HVD z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu;
- LVD;

w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Xtandi dotyczącym leczenia dorosłych mężczyzn z mHSPC. Biorąc pod uwagę złożone kryteria włączenia pacjentów do UPL, populacja docelowa obejmuje węższą populację niż zarejestrowana i określona w ChPL Xtandi.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od lipca 2024 r. do końca czerwca 2026 r. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie ocenianej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej 1168,0, *Enzalutamid*, z uwagi na wystąpienie tej samej nazwy międzynarodowej.

Szacunki dotyczące liczebności populacji oparto na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego, literatury oraz danych dotyczących liczby chorych obecnie leczonych w ramach programu lekowego B.56.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi w populacji wnioskowanej:

- będzie związane [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy NFZ w wariacie z uwzględnieniem RSS;
- będzie związane [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z wariacie bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie Xtandi (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu) w pierwszych dwóch latach refundacji w wariacie z RSS wyniosą [redacted], natomiast w wariacie bez RSS odpowiednio [redacted]

Wyniki analizy w wariacie minimalnym i maksymalnym były [redacted] co do kierunku z wynikami analizy w wariacie najbardziej prawdopodobnym. Objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi w populacji docelowej z perspektywy płatnika publicznego wiązało się [redacted]

Realizacja poszczególnych wariantów analizy [redacted] – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się [redacted]

Biorąc pod uwagę oszacowania populacyjne na podstawie alternatywnych danych KRN, przejmowanie udziałów ABI i APA przez ENZ w populacji LVD na podstawie opinii eksperta pozyskanej w toku prac analitycznych, brak odniesienia się do chorobowości oraz zbyt krótki horyzont czasowy analizy, który nie jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku, oszacowania wpływu na budżet Wnioskodawcy cechuje ryzyko niedoszacowania kosztów decyzji o objęciu finansowaniem produktu leczniczego Xtandi.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert kliniczny, prof. dr hab. n. med. Jakub Kucharz, którego opinię otrzymano w toku prac analitycznych, nie zgłosił uwag do treści uzgodnionego programu lekowego.

Uwagi analityków Agencji do zapisów programu lekowego dotyczą zmiany porządkowej związanej z poprawną numeracją kryteriów wyłączenia z programu oraz uwzględnienia dodatkowych danych, by w pełni określić kwestie dot. przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji choroby w ramach monitorowania skuteczności leczenia.

W odpowiedziach na dodatkowe pytania MZ dot. zapisów wnioskowanego programu lekowego wzięto pod uwagę treść ChPL poszczególnych substancji czynnych będących przedmiotem pytań MZ, odnalezione wytyczne kliniczne dotyczące odpowiednich ścieżek terapeutycznych w leczeniu raka gruczołu krokowego oraz opinię eksperta klinicznego uzyskaną w toku prac analitycznych.

W przypadku pytania dotyczącego możliwości zastosowania docetakselu podczas leczenia enzalutamidem w populacji LVD (proponowany zapis) lub apalutamidem, zapisy wytycznych klinicznych potwierdzają opinię eksperta klinicznego, który wskazał, że należy usunąć zapis „udokumentowane przeciwwskazania do zastosowania docetakselu” w przypadku leczenia apalutamidem gdyż z założenia nie jest to terapia zalecana u chorych „low-volume. Dokumenty ChPL omawianych produktów leczniczych nie odnoszą się do wskazanego problemu.

Kolejne pytanie dotyczyło zasadności przyjęcia zapisu uwzględniającego przeciwwskazania do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu w populacji HVD leczonej enzalutamidem względem faktycznego zawężenia populacji HVD. W odnalezionych wytycznych proponowana ścieżka terapeutyczna dla pacjentów z mHSPC HVD bierze pod uwagę występowanie przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii. Tym samym zapis ten precyzuje populację zgodnie z rekomendacjami klinicznymi. W ChPL docetakselu i octanu abirateronu wśród przeciwwskazań do rozpoczęcia terapii ww. substancjami czynnymi nie odniesiono się do wskazanego problemu. W opinii eksperta zapis ten powinien być usunięty.

Ostatnie pytanie związane było z zasadnością podziału populacji mHSPC leczonej enzalutamidem na subpopulację LVD i HVD. Biorąc pod uwagę zapisy odnalezionych wytycznych klinicznych, uwzględnienie wśród pacjentów mHSPC podziału na populację LVD i HVD, jest jednym z czynników, które należy wziąć pod uwagę wybierając rodzaj terapii dla pacjenta. Nie ma przeciwwskazań, biorąc pod uwagę ChPL Erleada oraz wytyczne kliniczne, aby stosować apalutamid u pacjentów z HVD mHSPC (apalutamid + ADT jest zalecany u pacjentów z mHSPC HVD którzy nie kwalifikują się do chemioterapii).

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje francuskiej agencji HTA (HAS 2021 i HAS 2023), w których wskazano, iż enzalutamid w połączeniu z ADT zapewnia poprawę terapeutyczną w porównaniu z samym ADT w leczeniu mHSPC; 4 rekomendacje pozytywne warunkowo (PBAC 2023, SMC 2022, NICE 2021 i CADTH 2020) – warunkiem pozytywnej rekomendacji były kwestie związane z kosztem leku zapewniającym efektywność kosztową oraz dwie oceny korzyści przeprowadzone przez niemiecki IQWiG (IQWiG 2021 i IQWiG 2021 Addendum). W odnalezionych dokumentach nie uwzględniono podziału na populację LVD i HVD.

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 ostatnim etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 68. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera analizę podstawową (§5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: </p> <p>W związku z brakiem przedstawienia w AKL Wnioskodawcy randomizowanych badań klinicznych wskazujących na przewagę ENZ+ADT nad APA+ADT; ABI+ADT i RT+ADT, w opinii Agencji należy przeprowadzić oszacowania kosztu i kalkulacje urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji</p>	NIE	<p>Odpowiedni komentarz przedstawiono w rozdz. 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy” i 4.1.5. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”.</p>
W ramach analizy wpływu na budżet		
<p>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, są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§6 ust. 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach AWB przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Tym samym przyjęty horyzont czasowy nie jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) zgodnie z wytycznymi AOTMiT.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca wskazuje, iż „wiarygodne i miarodajne oszacowanie wydatków płatnika publicznego w AWB jest możliwe tylko w okresie obowiązywania decyzji administracyjnej o objęciu refundacją, która zgodnie z Ustawą o refundacji jest wydawana na okres 2 lat.”</p> <p>Odpowiedni komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”.</p>

13. Źródła

Badania pierwotne

- Armstrong 2019** Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. 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 Nov 10;37(32):2974-2986. doi: 10.1200/JCO.19.00799. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31329516; PMCID: PMC6839905. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31329516/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Armstrong 2022** Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2022 May 20;40(15):1616-1622. doi: 10.1200/JCO.22.00193. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35420921; PMCID: PMC9113211. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35420921/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Attard 2023** Attard G, Murphy L, Clarke NW, et al; STAMPEDE investigators. Abiraterone acetate plus prednisolone with or without enzalutamide for patients with metastatic prostate cancer starting androgen deprivation therapy: final results from two randomised phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet Oncol.* 2023 May;24(5):443-456. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00148-1. PMID: 37142371. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37142371/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Azad 2021** Azad AA, Armstrong AJ, Alcaraz A, et al. 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.* 2022 Feb;25(2):274-282. doi: 10.1038/s41391-021-00436-y. Epub 2021 Aug 21. PMID: 34420037. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34420037/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Boeve 2019** Boevé LMS, Hulshof MCM, Vis AN, et al. 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. *Eur Urol.* 2019 Mar;75(3):410-418. doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.008. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30266309. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266309/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Chi 2019** Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al; TITAN Investigators. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 4;381(1):13-24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307. Epub 2019 May 31. PMID: 31150574. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31150574/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Chi 2021** Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol.* 2021 Jul 10;39(20):2294-2303. doi: 10.1200/JCO.20.03488. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33914595. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33914595/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Davis 2019** Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 11;381(2):121-131. doi: 10.1056/NEJMoa1903835. Epub 2019 Jun 2. PMID: 31157964. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31157964/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Fizazi 2017** Fizazi K, Tran N, Fein L, et al; LATITUDE Investigators. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):352-360. doi: 10.1056/NEJMoa1704174. Epub 2017 Jun 4. PMID: 28578607. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578607/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Fizazi 2019** Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 May;20(5):686-700. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30987939. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30987939/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Hoyle 2019** Hoyle AP, Ali A, James ND, et al; STAMPEDE Investigators. Abiraterone in "High-" and "Low-risk" Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019 Dec;76(6):719-728. doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.006. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31447077. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31447077/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Iguchi 2021** Iguchi T, Kimura G, Fukasawa S, et al. 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 Jul;28(7):765-773. doi: 10.1111/iju.14568. Epub 2021 May 6. Erratum in: *Int J Urol.* 2021 Oct;28(10):1079. PMID: 33955599; PMCID: PMC8360194. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33955599/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Parker 2018** Parker CC, James ND, Brawley CD, et al; Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018 Dec 1;392(10162):2353-2366. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3. Epub 2018 Oct 21. PMID: 30355464; PMCID: PMC6269599. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30355464/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Parker 2022** Parker CC, James ND, Brawley CD, et al; STAMPEDE Trial Collaborative Group. Radiotherapy to the prostate for men with metastatic prostate cancer in the UK and Switzerland: Long-term results from the STAMPEDE randomised controlled trial. *PLoS Med.* 2022 Jun 7;19(6):e1003998. doi: 10.1371/journal.pmed.1003998. PMID: 35671327; PMCID: PMC9173627. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35671327/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Stenzl 2020** Stenzl A, Dunshee C, De Giorgi U, et al. 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 Oct;78(4):603-614. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.019. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32336645. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32336645/> [dostęp:30.01.2024 r.]

- Stockler 2022** Stockler MR, Martin AJ, Davis ID, et al; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP). Health-Related Quality of Life in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer: ENZAMET (ANZUP 1304), an International, Randomized Phase III Trial Led by ANZUP. *J Clin Oncol.* 2022 Mar 10;40(8):837-846. doi: 10.1200/JCO.21.00941. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34928708; PMCID: PMC8906451. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34928708/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Sweeney 2023** Sweeney CJ, Martin AJ, Stockler MR, et al; ENZAMET trial investigators and Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Apr;24(4):323-334. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00063-3. PMID: 36990608. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36990608/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Badania wtórne**
- Chen 2020** Chen J, Ni Y, Sun G, et al. 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 Sep 18;10:519388. doi: 10.3389/fonc.2020.519388. PMID: 33072564; PMCID: PMC7531177. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33072564/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Hoeh 2023** Hoeh B, Garcia CC, Wenzel M, et al. Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Updated Network Meta-analysis Stratified by Disease Volume. *Eur Urol Focus.* 2023 Sep;9(5):838-842. doi: 10.1016/j.euf.2023.03.024. Epub 2023 Apr 11. PMID: 37055323. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37055323/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Jian 2023** Jian T, Zhan Y, Yu Y, et al. Combination therapy for high-volume versus low-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023 Apr 20;14:1148021. doi: 10.3389/fphar.2023.1148021. PMID: 37153773; PMCID: PMC10157498. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37153773/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Lee 2023** Lee YS, Kim SH, Tae JH, et al. Oral chemotherapeutic agents in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Prostate Int.* 2023 Sep;11(3):159-166. doi: 10.1016/j.pnil.2023.06.003. Epub 2023 Jul 4. PMID: 37745904; PMCID: PMC10513908. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37745904/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Mandel 2023** Mandel P, Hoeh B, Wenzel M, et al. Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Focus.* 2023 Jan;9(1):96-105. doi: 10.1016/j.euf.2022.08.007. Epub 2022 Sep 1. PMID: 36058809. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36058809/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Menges 2022** Menges D, Yebyo HG, Sivec-Muniz S, et al. Treatments for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review, Network Meta-analysis, and Benefit-harm assessment. *Eur Urol Oncol.* 2022 Dec;5(6):605-616. doi: 10.1016/j.euo.2022.04.007. Epub 2022 May 20. PMID: 35599144. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35599144/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Mori 2022** Mori K, Mostafaei H, Sari Motlagh R, et al. Systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: network meta-analysis. *BJU Int.* 2022 Apr;129(4):423-433. doi: 10.1111/bju.15507. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34171173; PMCID: PMC9291853. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34171173/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Mutlu 2023** Mutlu H, Bozcuk H. The optimal upfront therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* 2023 Jan-Mar;19(2):394-402. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_23_20. PMID: 37313915. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37313915/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Riaz 2023** Riaz IB, Naqvi SAA, He H, et al. First-line Systemic Treatment Options for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2023 May 1;9(5):635-645. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.7762. PMID: 36862387; PMCID: PMC9982744. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36862387/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Sathianathen 2020** Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, et al. 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. doi: 10.1016/j.eururo.2019.09.004. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31679970. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679970/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Wang 2020** Wang Y, Gui H, Wang J, et al. 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.* 2020 Oct 20;10:567616. doi: 10.3389/fonc.2020.567616. PMID: 33194648; PMCID: PMC7606969. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33194648/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Wang 2023** Wang L, Li C, Zhao Z, et al. Comparison of doublet and triplet therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Front Oncol.* 2023 Mar 7;13:1104242. doi: 10.3389/fonc.2023.1104242. PMID: 36959793; PMCID: PMC10028133. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36959793/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Wenzel 2022** Wenzel M, Würnschimmel C, Nocera L, et al. 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.* 2022 Mar;8(2):399-408. doi: 10.1016/j.euf.2021.04.003. Epub 2021 Apr 11. PMID: 33853754. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33853754/> [dostęp:30.01.2024 r.]
- Yanagisawa 2022** Yanagisawa T, Rajwa P, Thibault C, et al. Androgen Receptor Signaling Inhibitors in Addition to Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2022 Dec;82(6):584-598. doi: 10.1016/j.eururo.2022.08.002. Epub 2022 Aug 19. PMID: 35995644. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35995644/> [dostęp:30.01.2024 r.]

Zhou 2023 Zhou Z, Liu S, Mei J, et al. Systemic therapies for high-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis. *Acta Oncol.* 2023 Sep;62(9):1083-1090. doi: 10.1080/0284186X.2023.2241985. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37548225. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37548225/> [dostęp:30.01.2024 r.]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCO 2023 Virgo KS, Rumble RB, Talcott J. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2023 Jul 10;41(20):3652-3656.

AUA/SUO 2023 Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, et al. Updates to advanced prostate cancer: AUA/SUO guideline (2023). *J Urol.* 2023;209(6):1082-1090.

CADTH 2020 Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health. pCODR | PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW.Final Recommendation for Enzalutamide (Xtandi) for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer pERC Meeting: August 20, 2020; Early Conversion: September 23, 2020. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10209EnzalutamidemCSPC_fnRec_EarlyConv_RED_ACT_ApprovedbyChair_Post23Sep2020_final.pdf [dostęp: 17.01.2024 r.]

EAU 2023 EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6. https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-06-13-141145_owmj.pdf [dostęp: 19.01.2024 r.]

ESMO 2023 Fizazi K, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. *Ann Oncol.* 2023;34(6):557-563.

HAS 2021 Haute Autorité de Santé. TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY. 21 JULY 2021. Enzalutamide XTANDI 40 mg film-coated tablets. New indication. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/xtandi_210921_summary_ct19235.pdf [dostęp: 17.01.2024 r.]

HAS 2023 Haute Autorité de Santé. SYNTHÈSE enzalutamide. XTANDI 40 mg, comprimé pelliculé. Réévaluation Adopté par la Commission de la transparence le 15 février 2023. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/xtandi_15022023_synthese_ct19652.pdf [dostęp: 17.01.2024 r.]

IQWiG 2021 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A21-77. Version: 1.0. Stand: 30.08.2021. https://www.iqwig.de/download/a21-77_enzalutamid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp:17.01.2024 r.]

IQWiG 2021 Addendum Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Addendum zum Auftrag A21-77. Stand: 29.10.2021. https://www.iqwig.de/download/a21-132_enzalutamid_addendum-zum-auftrag-a21-77_v1-0.pdf [dostęp:17.01.2024 r.]

NCCN 2023 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer. Version 4.2023 — September 7, 2023.

NICE 2021 National Institute for Health and Excellence. Enzalutamide for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer. Technology appraisal guidance. Published: 7 July 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta712/resources/enzalutamide-for-treating-hormonesensitive-metastatic-prostate-cancer-pdf-82611130213573> [dostęp: 17.01.2024 r.]

PBAC 2023 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. ENZALUTAMIDE, Capsule 40 mg, Xtandi®, Astellas Pharma Australia Pty Ltd. Public Summary Document - March 2023 PBAC Meeting. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/files/enzalutamide-psd-03-2023.pdf> [dostęp: 17.01.2024 r.]

PTOK 2023 Wysocki P., Chłosta P., Antoniewicz A. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 2023.

SMC 2022 Scottish Medicines Consortium. enzalutamide 40mg film-coated tablets (Xtandi®) Astellas Pharma Ltd. SMC2400. Published 07 February 2022 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/enzalutamide-xtandi-full-smc2400/> [dostęp: 17.01.2024 r.]

Pozostałe publikacje

Alhanafy 2018 Alhanafy A.M., Zanaty F., Ibrahem R. i in., Prognostic Factors for Hormone Sensitive Metastatic Prostate Cancer: Impact of Disease Volume. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(4):1113-1118. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6031775/> [dostęp: 24.01.2024 r.]

BIA Erleada 2021 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erleada, 2021, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/066/AW/66_OT.4231.21.2021_Erleada_BIA.pdf [dostęp: 24.01.2024 r.]

ChPL Docetaxel Accord Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord. Data ostatniej aktualizacji: 14 września 2023 r. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 02.02.2024 r.]

ChPL Erleada Charakterystyka Produktu Leczniczego Erleada. Data ostatniej aktualizacji: 27 września 2023 r. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/erleada-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 02.02.2024 r.]

ChPL Xtandi Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi. Data ostatniej aktualizacji: 1 czerwca 2022 r. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 02.02.2024 r.]

JNCCN	Czasopismo Krajowej Sieci Ośrodków Onkologicznych w Stanach Zjednoczonych, https://jnccn360.org/prostate/jnccn-spotlights/docetaxel/ [dostęp: 24.01.2024 r.]
Kawahara 2020	Kawahara T., Yoneyama S., Ohno Y. i in., Prognostic Value of the LATITUDE and CHAARTED Risk Criteria for Predicting the Survival of Men with Bone Metastatic Hormone-Naïve Prostate Cancer Treated with Combined Androgen Blockade Therapy: Real-World Data from a Japanese Multi-Institutional Study. <i>Biomed Res Int.</i> 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352129/ [dostęp: 24.01.2024 r.]
Komunikat DGL	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2023 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8401.html [dostęp: 25.01.2024 r.]
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów http://onkologia.org.pl/ [dostęp: 24.01.2024 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.
raport NICE TA712	NICE technology appraisals [TA712], Enzalutamide for hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer, 2021, https://www.nice.org.uk/guidance/ta712 [dostęp: 24.01.2024 r.]
Raport Nowotowroy 2016	Wojciechowska U., Czaderny K., Ciuba A. i in. <i>Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku</i> , Warszawa 2016 https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2016.pdf [dostęp: 25.01.2024 r.]
Scailteux 2022	Scailteux L.M., Despas F., Balusson F. i in., Hospitalization for adverse events under abiraterone or enzalutamide exposure in real-world setting: A French population-based study on prostate cancer patients. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2022 Jan;88(1):336-346. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34224605/ [dostęp: 25.01.2024 r.]
Siegel 2020	Siegel D.A., O'Neil M.E., Richards T.B. i in., <i>Prostate Cancer Incidence and Survival, by Stage and Race/Ethnicity — United States, 2001–2017</i> , Centers for Disease Control and Prevention, 2020; 69(41): 1473:8. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33056955/ [dostęp: 25.01.2024 r.]
Svensson 2021	Svensson J., Lissbrant I.F., Gauffin O. i in., Time spent in hormone-sensitive and castration-resistant disease states in men with advanced prostate cancer, and its health economic impact: registry-based study in Sweden. <i>Scand J Urol.</i> 2021 Feb;55(1):1-8. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33300403/ [dostęp: 25.01.2024 r.]
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-572023dsoz.7643.html [dostęp: 25.01.2024 r.]
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie Nr 17/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-172022dgl.7488.html [dostęp: 25.01.2024 r.]
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 112/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 sierpnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1122023dgl.7685.html [dostęp: 25.01.2024 r.]
Zarządzenie rehabilitacja	Zarządzenie Nr 65/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 9 kwietnia 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-652021dsoz.7339.html [dostęp: 25.01.2024 r.]

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego. Xtandi (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Wersja 1.2. Warszawa, 23.01.2024 r.
- Zał. 2. Analiza kliniczna. Xtandi (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Wersja 1.2. Warszawa, 23.01.2024 r.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna. Xtandi (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Wersja 1.2. Warszawa, 11.09.2023 r.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Xtandi (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Wersja 1.2. Warszawa, 11.09.2023 r.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna. Xtandi (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Wersja 1.2. Warszawa, 11.09.2023 r.
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid).