



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 14/2024 z dnia 19 lutego 2024 roku
w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamid) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10:
C61)”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid), tabl. powł., 40 mg, 112 szt., GTIN: 05909991415242 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i zaleca jego pogłębienie do poziomu zapewniającego efektywność kosztową dla wszystkich komparatorów.

Uwagi do projektu programu lekowego Rada zawarła w odpowiedzi na pytania MZ do treści przedłożonych programów lekowych. Zdaniem Rady, uwzględniając te uwagi, zasadne jest przeprowadzenie pogłębionej analizy ekonomicznej uwzględniającej proponowane przez niektórych ekspertów usunięcie zapisu dot. wymogu (dla enzalutamidu) udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu w populacji high volume oraz ujednolicenie zapisów dotyczących kryteriów włączenia do programu.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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 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.

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Xtandi jest wskazany w:

- leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) u dorosłych mężczyzn w połączeniu z leczeniem deprywacją 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 deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana;
- leczeniu CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby.

W proponowanym programie lekowym produkt Xtandi ma być finansowany:

- a) u chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o małym obciążeniu przerzutami (definiowanym jako występowanie ≥ 1 przerzutu do kości, jeśli jest ich ≥ 4 to zmiany muszą być ograniczone do kręgosłupa i miednicy) w badaniu scyntygraficznym, przy nieobecności przerzutów w narządach mięszkowych (dopuszczalne są przerzuty w węzłach chłonnych). Brak jest wymogu przeciwwskazań do zastosowania docetakselu;
- b) u chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o dużym obciążeniu przerzutami z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania octanu abirateronu;

W rekomendacji nr 46/2022 z dnia 23 maja 2022 roku Prezes Agencji nie rekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C61) na zaproponowanych warunkach.

W stanowisku nr 48/2022 z dnia 23 maja 2022 Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid). Jednocześnie, Rada stała 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.

Dowody naukowe

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca odnalazł dwa badania pierwotne dla enzalutamidu

- 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);

oraz trzy badania pierwotne dla komparatorów (abirateron +ADT, apalutamid +ADT, radioterapia +ADT). Odnaleziono także szereg opracowań wtórnych dla enzalutamidu.

W badaniu ARCHES 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 (low volume disease) i HVD (high volume disease). Obserwowano też redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o 75% (HR=0,25) w subpopulacji LVD oraz o 57% (HR=0,43) w subpopulacji HVD. U chorych włączonych do badania (docetaksel) stosowano u 18% chorych: korzyść w zakresie przeżyć całkowitych była większa u chorych, u których nie stosowano chemioterapii (HR 0.64; 95% CI 0.51 - 0.81) w porównaniu do chorych, u których stosowano chemioterapię (HR 0.74, 95% CI 0.46 to 1.20 –w podgrupie tej nie odnotowano znamienności statystycznej – Armstrong 2022).

W badaniu ENZAMET odnotowano znamienne korzyść w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej w zakresie PFS (HR=0.45) i OS (HR=0.70). Korzyść ta była większa w podgrupie chorych LVD (HR=0.54) w porównaniu z podgrupą HVD (HR=0.79). W populacji docelowej zgodnej z zapisami programu przedstawiono wyniki skorygowane OS całkowita populacja: 0,60 (0,47; 0,78), OS LVD: 0,51 (0,35; 0,75), OS HVD 0,69 (0,49; 0,97). Korzyść w zakresie OS wśród ogółu chorych była też większa w podgrupie chorych, u których nie stosowano chemioterapii (HR=0.60, 95% CI 0.47–0.78) w porównaniu z podgrupą u której był stosowany docetaksel (HR=0.82, CI 0.63–1.06, brak znamienności statystycznej, Sweeney 2023). Rada zwraca uwagę na to, że chemioterapia docetakselem nie jest, generalnie, zalecana w grupie „low volume” stąd wymóg dla stosowania docetakselu w tej grupie nie byłby uzasadniony.

Tolerancja leczenia enzalutamidem jest zadowalająca: 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.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi ENZ+ADT jest zalecany u pacjentów, którzy nie są chemo - fit oraz u pacjentów z mHSPC LVD. W wytycznych wskazuje się, że u pacjentów z mHSPC HVD, którzy nie są chemo - fit zalecany jest także abirateron + ADT i apalutamid + ADT. 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.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami CUA Wnioskodawcy wprowadzenie do refundacji schematu ENZ+ADT jest droższe i bardziej skuteczne w porównaniu do ADT z perspektywy NFZ. Oszacowana wartość ICUR, po uwzględnieniu RSS, znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Oszacowane wartości ICUR dla porównania ENZ+ADT vs ABI+ADT i RT+ADT znajdują się, zarazem, powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji co oznacza, że zastosowanie ENZ+ADT zamiast ABI+ADT i RT+ADT nie jest efektywne kosztowo, pomimo uwzględnienia proponowanego RSS. Objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi w populacji wnioskowanej będzie związane ze znaczącym wzrostem nakładów dla płatnika publicznego ([redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku) przy uwzględnieniu RSS.

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; oraz 4 rekomendacje pozytywne warunkowo (PBAC 2023, SMC 2022, NICE 2021 i CADTH 2020). Produkt leczniczy Xtandi (enzalutamid) jest refundowany w 27 krajach UE i EFTA w tym w 6 krajach o zbliżonym PKB do Polski.

Główne argumenty decyzji

- Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie ENZ+ADT u pacjentów z mHSPC HVD, którzy nie są chemo - fit oraz u pacjentów z mHSPC LVD.
- Zastosowanie ENZ+ADT zamiast ABI+ADT i RT+ADT nie jest efektywne kosztowo, pomimo uwzględnienia proponowanego RSS, co uzasadnia jego pogłębienie.
- Zapisy programu wymagają ujednolicenia (w tym np. usunięcia zapisów dotyczących udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania

docetakselu w populacji low volume). Proponowana przez niektórych ekspertów zmiana zapisu dot. przeciwwskazań do DOC i ABI w populacji high volume wymaga dokonania pogłębionej analizy ekonomicznej. Rada zwraca uwagę na to, że korzyść kliniczna ze stosowania ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT, jest mniejsza u chorych, u których stosowano chemioterapię.

Odpowiedź na wystosowane pytania do treści przedłożonych programów lekowych

Pyt 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”?

Ad 1. Zdaniem Rady, zgodnie z opinią Eksperta, w przypadku pacjentów „low-volume” należy usunąć zapis „udokumentowane przeciwwskazania do zastosowania docetakselu” gdyż z założenia nie jest to terapia zalecana u chorych „low-volume”.

Pyt 2. Czy przedłożone zapisy dla enzalutamidu o „udokumentowanych przeciwwskazaniach 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 sprawiać wrażenie, że jest ona zawężona? Jakie to miałyby być przeciwwskazania kliniczne? Eksperti wskazali, że medycznie nie ma to uzasadnienia.

Ad 2. Eksperti wymienieni w piśmie PLR2.4504.731.2023.MK (zawierającym prośbę o wydanie stanowiska w związku ze wskazanymi w piśmie obszarami niepewności oraz o próbę odpowiedzi na dodatkowe pytania) negatywnie ocenili zaproponowane zapisy programu lekowego, w szczególności podział populacji pacjentów na populację low - volume, jak i high -volume. Eksperti uznali też za nieuzasadnione klinicznie zaproponowane zawężenie populacji pacjentów dla enzalutamidu w populacji high – volume poprzez wprowadzenie wymogu udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu. Analitycy AOTMiT nie odnaleźli jednolitej definicji pacjenta Chemo-FIT, kwalifikującego się do chemioterapii.

Zdaniem Rady zapisy o „udokumentowanych przeciwwskazaniach do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu” budzą kontrowersje. Rada uważa, że precyzyjne zdefiniowanie przeciwwskazań do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu jest trudne, zwłaszcza, że jednym z takich przeciwwskazań

może być np. brak zgody chorego na zastosowanie docetakselu. Rada zwraca uwagę na to, że 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 co wymagałoby uzupełnień. Zmiana ta także prowadziłaby do rozszerzenia liczebności populacji docelowej. Ponadto, zdaniem Rady, sformułowanie „przeciwwskazania do stosowania docetakselu” powinno być usunięte lub zastąpione zapisem „decyzja lekarza o odstąpieniu od stosowania docetakselu”.

Pyt 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)?

Ad 3. 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. W odnalezionych wytycznych 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. Są to, w znacznym odsetku, chorzy „low volume” (patrz Ad 1). 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. Jednocześnie należy zaznaczyć, iż nie zbadano formalnie efektywności klinicznej, efektywności kosztowej i wpływu na budżet płatnika rozszerzenia zakresu wskazań rejestracyjnych dla apalutamidu. Ponadto, należy wziąć pod uwagę to, że zdefiniowanie przeciwwskazań do chemioterapii jest trudne (patrz Ad 2), a w grupach chorych „high volume”, u których może być stosowana chemioterapia, terapia trójlekowa (z udziałem chemioterapii) może być bardziej skuteczna niż terapia dwulekowa.

Analicyści Agencji zwracają też uwagę, że 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)”.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.45.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)«”; data ukończenia: 8 lutego 2024 r.

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

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.