



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

## Opinia Rady Przejrzystości

nr 54/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną abirateronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. leczenie dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną abirateronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: leczenie dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej, u których:*

*a) występują przerzuty w węzłach chłonnych (cecha N/+/) lub*

*b) nie występują przerzuty w węzłach chłonnych (cecha N/-/), ale występują przynajmniej 2 z 3 czynników: cecha T3-4, wskaźnik Gleasona 8-10, stężenie PSA równe lub większe niż 40 ng/ml,*

*w ramach katalogu chemioterapii, załącznik C.87.b. octan abirateronu.*

*Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną abirateronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: leczenie dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej, u których wystąpił nawrót choroby po prostatektomii z czasem podwojenia stężenia PSA mniejszym niż 6 miesięcy lub stężeniem PSA powyżej 20 ng/ml lub z przerzutami w węzłach chłonnych.*

### Uzasadnienie

#### Problem zdrowotny

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

Rak powstaje w 70% przypadków w obwodowej części gruczołu krokowego, często wielogniskowo. 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 okołonерwowych. 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.

Przedmiotem opinii Rady było objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną abirateronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, a zdefiniowanych przez Ministra Zdrowia jako:

„leczenie dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej, u których:

a) występują przerzuty w węzłach chłonnych (cecha N+/+) lub

b) nie występują przerzuty w węzłach chłonnych (cecha N/-/), ale występują przynajmniej 2 z 3 czynników: cecha T3-4, wskaźnik Gleasona 8-10, stężenie PSA równe lub większe niż 40 ng/ml lub

c) wystąpił nawrót choroby po prostatektomii z czasem podwojenia stężenia PSA mniejszym niż 6 miesięcy lub stężeniem PSA powyżej 20 ng/ml lub z przerzutami w węzłach chłonnych”.

Jednocześnie zgodnie z przedstawionym zleceniem, we wskazanych powyższej przypadkach: a) oraz b) – octan abirateronu należałoby stosować przez pierwsze 2 lata uzupełniającej terapii supresji androgenowej (ADT), zaś we wskazanym powyżej przypadku c) – octan abirateronu należałoby stosować do wystąpienia progresji choroby lub nieskuteczności leczenia.

#### Alternatywne technologie medyczne

Alternatywną technologią medyczną jest terapia ADT.

#### Rekomendacje i wytyczne kliniczne:

Polskie wytyczne PTOK/PTU 2023 rekomendują skojarzenie abirateronu (ABI) i ADT po radioterapii w grupie pacjentów bardzo wysokiego ryzyka progresji (N+; N- z co najmniej 2 cechami: T3/T4; Gleason 8-10; PSA  $\geq$  40 ng/ml).

Również NCCN 2021 zaleca skojarzenie ABI + ADT w grupie pacjentów po radioterapii (RT) z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych, przy czym u pacjentów bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i przerzutów odległych nie rekomenduje skojarzenia ADT z ABI, a jako jedną z opcji wymienia samo ADT.

Należy także wskazać, że wytyczne EAU/EANM/ESTRO/ESUR/ISUP/SIOG z 2024 r. w leczeniu adjuwantowym choroby pN0 i pN1 po radykalnej prostatektomii zalecają jedynie ADT ± RT, a przy wznowie terapię hormonalną, natomiast u pacjentów po leczeniu radykalnym z nowotworem M0 i wysokim ryzykiem wznowy biochemicznej zalecają enzalutamid ± ADT.

ASCO 2023 u pacjentów z biochemicznie nawrotowym rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów po radykalnej prostatektomii (RP) i/lub RT zaleca stosowanie ADT, natomiast ADT w połączeniu z abirateronem i prednizolonem zalecane jest u pacjentów z niepoddanym kastracji miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów.

Ponadto pozyskano opinię eksperta, który pozytywnie ocenił leczenie octanem abirateronu dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej, u których występują przerzuty w węzłach chłonnych (cecha N/+). Należy przy tym zauważyć, że dwa pozostałe wskazania, których dotyczy niniejsza opinia, nie były przedmiotem analizy dokonanej przez eksperta.

#### Wyniki oceny skuteczności klinicznej:

W odnalezionych badaniach populacja pacjentów nie była w pełni zgodna z definicją populacji obejmującą proponowane wskazania pozarejestacyjne dla abirateronu. W szczególności nie odnaleziono badań uwzględniających populację pacjentów po radykalnej radioterapii i z nawrotem po prostatektomii.

Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy II/III badanie STAMPEDE dotyczyło porównania ABI + ADT vs ADT (±PLC) i uwzględniało m.in. populację chorych z gruczolakorakiem prostaty po radykalnej prostatektomii lub radioterapii, u których wystąpił nawrót choroby z cechami wysokiego ryzyka (z PSA  $\geq 4$  ng/ml z czasem podwojenia PSA krótszym niż 6 miesięcy lub PSA  $\geq 20$  ng/ml, z przerzutami N+ lub M+).

W grupie ABI+ADT odnotowano 184 zgony w porównaniu z 262 zgonami w grupie ADT, różnica w ocenie przeżycia całkowitego była IS (HR=0,63). Także w ocenie 3-letniego przeżycia całkowitego odnotowano różnice na korzyść ABI+ADT vs. ADT (HR= 0,63).

W całej populacji z badania odnotowano 248 przypadki niepowodzenia leczenia w grupie ABI-ADT w porównaniu z 535 niepowodzeniami leczenia w grupie otrzymującej ADT, różnica była na korzyść ABI+ADT (HR=0,29).

Należy przy tym zaznaczyć, że badanie STAMPEDE uwzględnia populację pacjentów szerszą niż wnioskowana. Jedynie 7% pacjentów otrzymujących ABI+ADT i 4% pacjentów otrzymujących ADT przeszło przed badaniem radykalną operacją lub radioterapię i wystąpił u nich nawrót choroby (z PSA  $\geq 4$  ng/ml z czasem podwojenia PSA krótszym niż 6 miesięcy lub PSA  $\geq 20$  ng/ml, z przerzutami N+ lub M+).

Randomizowane, otwarte badanie fazy II Spetsieris 2021 także dotyczyło porównania ABI + ADT vs ADT i oceniało wpływ dodania ABI do ADT na przeżycie wolne od wzrostu PSA u pacjentów z pierwotnym gruczolakorakiem prostaty po radykalnej prostatektomii i/lub radioterapii zewnętrznej z wznową biochemiczną. Mediana przeżycia wolnego od PSA wyniosła 27,0 miesięcy w grupie leczonej ABI w porównaniu z 19,9 miesiąca w grupie leczonej ADT: HR=0,64 (95%). Przy czym badanie Spetsieris 2021 również uwzględnia populację pacjentów szerszą niż wnioskowana, w tym odmiennie określa wznową biochemiczną (wznowa biochemiczna określona przez co najmniej 2 kolejne pomiary PSA ( $\geq 0,2$  ng/ml po radykalnej prostatektomii lub nadir PSA  $\geq 2$  po wyłącznie radioterapii).

#### Bezpieczeństwo stosowania:

W analizie działań niepożądanych połączonych danych z badań fazy 3 produktu leczniczego ZYTIGA, działania niepożądane, które stwierdzono u  $\geq 10\%$  pacjentów to: obrzęk obwodowy, hipokaliemia, nadciśnienie, infekcje dróg moczowych i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

W badaniu STAMPEDE działania niepożądane od 3. do 5. stopnia nasilenia w całej populacji pacjentów badania wystąpiły u 47% pacjentów w grupie ABI+ADT (w tym zdarzenia niepożądane o 5. stopniu nasilenia wystąpiły u 9 pacjentów: 2 przypadki zapalenia płuc, w tym posocznica, 2 przypadki udaru, duszność, infekcja dolnych dróg oddechowych, niewydolność wątroby, krwotok z płuc i infekcja klatki piersiowej) i u 33% pacjentów w grupie otrzymującej wyłącznie ADT (w tym zdarzenia o 5. stopniu nasilenia wystąpiły u 3 pacjentów: 2 przypadki zawału mięśnia sercowego i odoskrzelowe zapalenie płuc).

#### Szacunkowy wpływ na budżet płatnika:

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania octanu abirateronu we wskazaniach pozarejestacyjnych.

Uproszczona analiza wpływu na budżet płatnika wykazała, że roczny koszt leczenia schematem ABI+ADT jednego pacjenta dla płatnika publicznego wyniesie ok. 15 tys. zł natomiast koszt dwuletni: ok. 30 tys. zł.

Przy uwzględnieniu maksymalnej liczebności populacji wskazanej przez eksperta (500 pacjentów łącznie): maksymalny koszt rocznej terapii ABI+ADT w pozytywnie zaopiniowanych wskazaniach pozarejestacyjnych wyniesie ok. 7,5 mln zł, koszt dwuletniej terapii wyniesie ok. 15 mln zł.

#### Główne argumenty decyzji:

- znalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne oraz pozyskana opinia eksperta dla dwóch pierwszych wskazań;

- z pozyskanych analiz nie wynika skuteczność zastosowania octanu abirateronu u dorosłych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej, u których nastąpił nawrót choroby po radykalnej prostatektomii. Brak jest wytycznych klinicznych, a także dowodów naukowych oceniających efektywność kliniczną stosowania ABI w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej w ww. wskazaniu. Brak jest zatem pozytywnego bilansu między skutecznością, a ryzykiem stosowania ABI w powyższym wskazaniu.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem raportu nr: OT.422.1.15.2024; „Octan abirateronu we wskazaniach: innych niż określone w ChPL”; data ukończenia 19.04.2024 r.