



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 67/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r.

w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel”

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia „Podanie octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel” (II linia leczenia po docetaxelu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do poziomu zapewniającego nieprzekroczenie progu koszt-efektywności.*

**Uzasadnienie**

*Leczenie chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego w II linii jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, obarczone jest jednak znaczną częstością występowania działań niepożądanych. Docelowym modelem finansowania tej technologii medycznej powinien być program lekowy dedykowany zdefiniowanej grupie pacjentów z określonym algorytmem monitorowania stanu pacjenta. Ze względu na wskaźnik efektywności kosztowej terapii wielokrotnie przekraczający przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej warunkiem finansowania technologii w tym wskazaniu jest obniżenie ceny do wartości gwarantujących uzyskanie efektywności kosztowej.*

**Przedmiot zlecenia**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej, obejmującego podanie octanu abirateronu we wskazaniu leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

**Problem zdrowotny**

Rak gruczołu krokowego to złośliwy nowotwór wywodzący się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. W Polsce plasuje się on na 2. miejscu wśród zachorowań na nowotwory złośliwe i stanowi 12,7% wszystkich nowotworów.



## Opis ocenianego świadczenia

Octan abirateronu (preparat Zytiga 250 mg tabl.) jest zamieniany in vivo w abirateron, inhibitor biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17, który jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. Leczenie produktem leczniczym zawierającym octan abirateronu zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowane z agonistami LHRH (ang. *Luteinizing hormone – realizing hormone*) lub orchidektomią.

## Alternatywne świadczenia

Jako alternatywne świadczenia dla octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel, wskazuje się: objawowe postępowanie paliatywne, docetaksel – powtórna terapia w skojarzeniu ze steroidami, kabazytaksel w skojarzeniu ze steroidami oraz mitoksantron w skojarzeniu ze steroidami.

## Skuteczność kliniczna

Ocenę efektywności klinicznej octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel oparto na ocenionej w AOTM analizie klinicznej (AKL) przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny, a także przeprowadzonych w AOTM dwóch aktualizujących wyszukiwaniach.

Do niniejszej oceny włączono 7 opracowań wtórnych: Agarwal 2012, Cersosimo 2012, Nandha 2012, Beltran 2011, Sonpavde 2011, Pagliarulo 2012 (przeglądy systematyczne) oraz Connock 2011 (raport przygotowany na potrzeby brytyjskiego systemu opieki zdrowotnej NHS) dotyczące stosowania octanu abirateronu u chorych z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację. W AKL podmiotu odpowiedzialnego uwzględniono także badania pierwotne, tj.: COU-AA-301 (1 RCT) oceniające abirateron w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z placebo w skojarzeniu z prednizonem, a w celu wykonania porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa) pomiędzy abirateronem a kabazytaksem, a również badania: TROPIC (1 RCT) oceniające kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z mitoksantronem w skojarzeniu z prednizonem, Berry 2002, Tannock 1996, CALGB 9182 (3 RCT) oceniające mitoksantron w skojarzeniu z kortykosteroidami w porównaniu z samymi kortykosteroidami. Ponadto włączono badania: Danila 2010 i Efstathiou 2012 (badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej).

W związku z faktem, iż przeglądy systematyczne oparto głównie na danych z badania RCT COU-AA-301 (III fazy), ich wyniki i wnioski są zgodne ze sobą oraz z wnioskami autorów AKL podmiotu odpowiedzialnego.

W badaniu COU-AA-301 w trakcie obserwacji zarówno dla okresu 12,8 miesiący, jak i 20,2 miesiący (mediana) wykazano, że zastosowanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do placebo z prednizonem istotnie statystycznie wydłuża medianę: przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby (potwierdzonej radiologicznie), czasu do wystąpienia: progresji PSA (swoisty antygen sterczowy), pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym, progresji nasilenia bólu, progresji wpływu bólu na codzienną aktywność, czasu trwania paliacji (rozumianej jako zmniejszenie intensywności objawów) objawów bólowych oraz zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia: odpowiedzi PSA (ogólnej i potwierdzonej w kolejnym pomiarze), odpowiedzi obiektywnej (wg RECIST: ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* – kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych), odpowiedzi w ocenie objawów bólowych (paliacji objawów bólowych i paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność, a także skraca medianę czasu do wystąpienia: paliacji nasilenia bólu i paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność. Dodatkowo w dłuższym okresie obserwacji (mediana 20,2 miesiąca) wykazano, że oceniana interwencja w porównaniu z kontrolą znamienne statystycznie zmniejsza medianę do wystąpienia poprawy w nasileniu zmęczenia i wydłuża medianę do wystąpienia progresji nasilenia zmęczenia i progresji

wpływu zmęczenia na codzienną aktywność. Pomiędzy ww. grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic czasu do poprawy we wpływie zmęczenia na codzienną aktywność.

Wyniki porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa) wykazały brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy abirateronem a kabazytakselem odnośnie do przeżycia całkowitego. Należy mieć na uwadze, że 3 badania włączone do niniejszego porównania (Berry 2002, Tannock 1996, CALGB 9182) obejmowały populację, która nie do końca odpowiadała kryteriom ocenianego wskazania, ponieważ pacjenci nie przyjmowali wcześniej terapii docetakselem; ponadto charakteryzowały się niską jakością (1-2/5 punktów wg Jadad).

### **Skuteczność praktyczna**

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W badaniu COU-AA-301 w medianie obserwacji 12,8 miesięcy stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z placebo z prednizonem wiązało się ze znamienne statystycznie większą częstością występowania: zdarzeń niepożądanych związanych z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów ogółem, zatrzymania płynów i obrzęków w organizmie ogółem, hipokaliemii ogółem i 3 stopnia toksyczności, zakażeń dróg moczowych ogółem i 3 stopnia toksyczności, zwiększonej aktywności fosfatazy alkalicznej 3 lub 4 stopnia toksyczności, redukcji dawki leków ogółem i redukcji dawki leków z powodu zdarzeń niepożądanych lub toksyczności, a także mniejszą częstością występowania: bólu ogółem, bólu pleców 3 stopnia toksyczności i bólu w kończynach 3 stopnia toksyczności.

Pomiędzy grupami nie wykazano istotnie statystycznych różnic w zakresie: zgonów (w okresie 30 dni po podaniu ostatniej dawki leków, w wyniku zdarzeń niepożądanych lub z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z sercem), zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, a także zdarzeń występujących ogółem, w 3 i 4 stopniu toksyczności, tj.: zmęczenia, nudności, wymiotów, bólu kości, duszności, astenii, niedokrwistości, trombocytopenii, zaburzeń czynności wątroby, zaburzeń pracy serca, ogółem i w 3 stopniu toksyczności: zaparc, biegunki, bólów brzucha, zapalenia stawów, hematurii, gorączki, neutropenii, nadciśnienia tętniczego, ogółem i w 4 stopniu toksyczności: bólu pleców, bólu w kończynach, w 4 stopniu toksyczności: zwiększenia aktywności aminotransferaz, hipokaliemii, w 3 i 4 stopniu toksyczności: bólu, zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, zatrzymania płynów i obrzęków, leukopenii, w 1 i 2 stopniu toksyczności: tachykardii, w  $\leq 3$  stopniu toksyczności: migotania przedsionków, a także ucisku rdzenia kręgowego, redukcji dawki leków z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych lub hospitalizacji i wznowienia wyjściowego dawkowania po wcześniejszej redukcji dawek leków.

W medianie obserwacji 20,2 miesiąca stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z placebo z prednizonem wiązało się ze znamienne statystycznie większą częstością występowania: zapalenia stawów ogółem, biegunki ogółem, zakażeń dróg moczowych ogółem, zatrzymania płynów i obrzęków ogółem, hipokaliemii ogółem i 3 stopnia toksyczności i zaburzeń serca 3 stopnia toksyczności, a także mniejszą częstością występowania: zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Pomiędzy grupami nie wykazano istotnie statystycznych różnic odnośnie do: zgonów (w wyniku zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z sercem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem), zdarzeń niepożądanych ogółem, w 3 i 4 stopniu toksyczności, tj.: zmęczenia, bólu pleców, bólu kości, bólu, bólu w kończynach, nudności, wymiotów, duszności, astenii, niedokrwistości, trombocytopenii, zaburzeń czynności wątroby, ogółem i w 3 stopniu toksyczności: zaparc, bólu brzucha, hematurii, gorączki, neutropenii, nadciśnienia, ogółem i w 4 stopniu toksyczności: gorączki neutropenicznej, zaburzeń serca, w 3 stopniu toksyczności: zapalenia stawów, w 4 stopniu toksyczności: hipokaliemii, w 3 i 4 stopniu toksyczności: biegunki, zakażenia dróg moczowych, zatrzymania płynów i obrzęków oraz redukcji dawki leków z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych lub hospitalizacji.

W badaniach obserwacyjnych po podaniu octanu abirateronu+prednizon raportowano występowanie działań niepożądanych związanych z układem pokarmowym (nudności, biegunki, zaparcia, wymioty), zaburzeniami wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej) oraz hipokaliemię, obrzęk obwodowy, nadciśnienie tętnicze, duszności, zmęczenie, ucisk rdzenia kręgowego w 1 i/lub 2 stopniu toksyczności oraz zmęczenie, hiperglikemię, hipokaliemię, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, nadciśnienie tętnicze w 3 stopniu toksyczności.

Bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 1/10$ ) wg ChPL Zytiga były: obrzęk obwodowy, hipokaliemia, nadciśnienie tętnicze i infekcje dróg moczowych.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy była ocena efektywności kosztów produktu leczniczego Zytiga (abirateron) stosowanego w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami po niepowodzeniu poprzedniej chemioterapii docetakselem, w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej w 10-letnim horyzoncie czasowym. Wykonano analizę użyteczności kosztów oraz dodatkowo analizę efektywności kosztów. Interwencją, do której porównywano lek Zytiga, było BSC (najlepsze leczenie wspomagające).

Koszty dodatkowego roku życia z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej są bardzo zbliżone, co wynika z bardzo niewielkiego udziału wydatków pacjenta w łącznych kosztach leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami.

Cena zbytu netto produktu leczniczego Zytiga (120 tabletek  $\times$  250 mg), przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY przy zastosowaniu abirateronu jako terapii dodanej do BSC jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto per capita (105 801 zł/QALY), wynosi: dla wariantu z perspektywy NFZ:

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet płatnika była ocena przyszłych wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych. Scenariusz istniejący zakładał finansowanie octanu abirateronu w ramach chemioterapii niestandardowej, natomiast scenariusz nowy zakładał jego usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych (brak finansowania ze środków publicznych).

Na podstawie opinii ekspertów oszacowano liczebność populacji docelowej na 775 osób w 2013 r. oraz [ ] w roku 2014. Prognozowana liczba leczonych octanem abirateronu w scenariuszu istniejącym wyniosła [ ] w 2013 i [ ] w 2014 roku. W scenariuszu nowym założono, iż przejęcie udziałów octanu abirateronu przez dotychczas stosowane w rozważanym wskazaniu metody leczenia nastąpi w proporcjach odpowiadających obecnemu podziałowi rynku.

## Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

Odnaleziono jedną rekomendację wydaną przez Polską Unię Onkologii w 2011 r. W odnalezionej rekomendacji octan abirateronu zalecany jest jako jedna z opcji leczenia w przedmiotowym wskazaniu, wskazuje się na pozytywne efekty dotyczące czasu przeżycia oraz jakości życia.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczące wnioskowanego leku (francuską, amerykańską oraz europejską). Każda z nich rekomenduje abirateron jako opcję w terapii w przedmiotowym wskazaniu. Prescrire (Francja) podkreśla przy tym konieczność utrzymywania stałej i dokładnej kontroli nad pacjentem w celu monitorowania skutków niepożądanych terapii. Aby je zredukować, zalecane jest skojarzenie abirateronu z prednizolonem.

Odnaleziono cztery rekomendacje zalecające finansowanie ze środków publicznych substancji czynnej octan abirateronu w przedmiotowym wskazaniu (australijską i 3 brytyjskie). Wszystkie organizacje rekomendują refundację wnioskowanego leku ze środków publicznych w drugiej linii leczenia. Decyzja jest uzasadniana wysoką skutecznością połączoną z istotnym wzrostem jakości życia chorego (dogodny sposób podania oraz minimalizacja zdarzeń niepożądanych).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

## Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu Agencji Oceny Technologii Medycznej ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr AOTM-OT-431-7-2013, „Podanie octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel”, Warszawa, kwiecień 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 29.04.2013r.