

Opinia nr 143/2020

z dnia 6 listopada 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Zytiga (octan abirateronu), we wskazaniu: rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i kości, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Zytiga (octan abirateronu), tabletki powlekane á 500 mg, we wskazaniu: rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i kości, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za **niezasadne** finansowanie ze środków publicznych Zytiga (octan abirateronu), tabletki powlekane á 500 mg, we wskazaniu: rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i kości, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Należy zaznaczyć, że nie odnaleziono badań klinicznych oceniających skuteczność octanu abirateronu u pacjentów po niepowodzeniu leczenia enzalutamidem oraz docetakselem. Dostępne są dane pochodzą ze zidentyfikowanych badań retrospektywnych (Noonan 2013, Lorient 2013, Caffo 2014), które stanowią dowody naukowe o niższej wiarygodności.

Zgodnie z wynikami badania Caffo zastosowanie kabazytakselu po niepowodzeniu enzalutamidu w porównaniu z octanem abirateronu wiąże się z większą odpowiedzią biochemiczną (25 vs 8%) oraz z identycznym przeżyciem bez progresji (4 m-ce).

Wyniki pozostałych badań wskazują na słabą do umiarkowanej odpowiedź na leczenie octanem abirateronu w przypadku oporności na enzalutamid, ocenianą obniżeniem poziomu PSA.

Należy zaznaczyć, że w przypadku stosowania środków o działaniu anty-androgenowym, takich jak octan abirateronu oraz enzalutamid, istnieje ryzyko wystąpienia oporności

krzyżowej. Ponadto, istnieją też doniesienia, że sekwencyjne stosowanie leków anty-androgenowych w pacjentów z przerzutowym raku stercza opornym na kastrację przynosi istotną korzyść tylko podczas zastosowania sekwencji octan abirateronu enzalutamid, a nie w przypadku sekwencji odwrotnej.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi ESMO 2020 stosowanie drugiego inhibitora receptorów androgenowych (abirateron po enzalutamidzie lub odwrotnie) nie jest rekomendowane [poziom dowodów II, D].

Tym samym finansowanie wnioskowanej technologii uznaje się za niezasadne.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Zytiga (octan abirateronu), tabletki powlekane á 500 mg, we wskazaniu: rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i kości, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 rak gruczołu krokowego przypisany jest do kodu C61: nowotwór złośliwy gruczołu krokowego.

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC, ang. *castration-resistant prostate cancer*) to typ raka prostaty, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Rak ten występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi <50 ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie: wyników badań laboratoryjnych (trzy następujące po sobie wzrosty stężenia antygenu gruczołu krokowego PSA (ang. *prostate-specific antigen*) lub badań radiologicznych (pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Złośliwość raka gruczołu krokowego określa się według skali Gleasona, która jest sumą 2 stopni złośliwości dominujących w badanym materiale tkankowym z biopsji, oznaczonych w zakresie 1–5, przy czym Gleason poniżej 6 odpowiada złośliwości małej, 6–7 — umiarkowanej, a powyżej 7 — złośliwości dużej.

Rak gruczołu krokowego stanowi 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. Ryzyko zachorowania wzrasta gwałtownie od szóstej dekady życia osiągając maksimum po 75 roku życia. W 2014 roku współczynnik zachorowalności wyniósł 39/100 000, a współczynnik umieralności 12,63/100 000 (4440 zgonów). Zachorowalność na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce jest niższa o około 45% niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej - w 2010 roku współczynnik umieralności wynosił 32,3/100 000, natomiast średnia dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 roku) – 69,5/100 000.

Przeżycie chorych jest zależne od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo, leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, chorzy z rozsiewem 1-3 lat.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w ocenianym wskazaniu można zastosować oprócz ocenianej technologii lekowej: kabazytaksel, rad-223 i enzalutamid.

Zdaniem eksperta aktualnie brak jest możliwości terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych.

Oceniany wniosek dotyczy raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i kość. Jako wcześniejsze leczenie wskazano: MAB (aLHRH + Flutamid), 6x Docetaxel + prednizon, radioterapia paliatywna 10 fr, dc = 30 Gy, kwas zoledronowy, enzalutmid (11 cykli).

W niniejszym wskazaniu finansowane ze środków publicznych są kwas zoledronowy oraz dichlorek radu-223.

W ocenianym wniosku terapia kwasem zoledronowym została już zastosowana. Ponadto nie można zastosować terapii dichlorekiem radu-223 z uwagi na brak spełnienia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego ze względu na obecność zmian przerzutowych w węzłach chłonnych miednicy powyżej 3cm.

Aktualnie, produkt leczniczy Zytiga jest refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.56. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61). Możliwe jest jego finansowanie w dwóch przypadkach: przed zastosowaniem chemioterapii (zgodnie z wnioskiem zastosowano wcześniej chemioterapię) oraz z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu (zgodnie z wnioskiem zastosowano chemioterapię z docetaksem). Jednak kryterium uniemożliwiającym włączenie do programu leczenia octanem abirateronu w tym przypadku jest m.in. wcześniejsze leczenie enzalutamidem.

W przypadku leków tej samej klasy możliwe jest wystąpienie oporności krzyżowej na leczenie. Dostępne dane kliniczne pochodzące z badań retrospektywnych wskazują na istnienie oporności krzyżowej między lekami skierowanymi na receptor antyandrogenowy, tj. między enzalutamidem, a octanem abirateronu (Shore 2017, Lombard 2018). Eksperci kliniczni, których stanowiska wykorzystano w analizie weryfikacyjnej Agencji dotyczącej ocny leku Xtandi wskazują na niskie prawdopodobieństwo (wg jednego z ekspertów poniżej 30%) uzyskania odpowiedzi klinicznej/biochemicznej po zastosowaniu enzalutamidu po wcześniejszym użyciu abirateronu w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Jednakże istnieją doniesienia naukowe wskazując, iż mimo zjawiska oporności krzyżowej, niektórzy pacjenci mogą odnieść kliniczną korzyść z zastosowania drugiej terapii antyandrogenowej (Shore 2017).

Podsumowując, mając na uwadze fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) oraz uwzględnijac odnalezione wytyczne kliniczne, opinię eksperta klinicznego, aktualny stan refundacyjny w Polsce jak również dotychczasowy przebieg leczenia można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej alternatywną technologią, aktualnie nierefundowaną w Polsce w ocenianym wskazaniu jest kabazytaksel.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Octan abirateronu (ZYTIGA) jest zamieniany in vivo do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 α -hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17 α -hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lek Zytiga jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia:

- nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami (ang. *metastatic hormone sensitive prostate cancer*, mHSPC) u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. *Androgen Deprivation Therapy*, ADT),

- opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC) u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie,
- mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

Biorąc pod uwagę wskazanie rejestracyjne i brak zawężenia odnośnie linii leczenia, wydaje się, że oceniane wskazanie jest wskazaniem on-label. Niemniej należy zaznaczyć, że w badaniu, na podstawie którego zarejestrowano lek Zytiga we wnioskowanym wskazaniu, brali udział pacjenci z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem. Zatem w badaniu oceniano lek w II linii leczenia, natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy III linii leczenia.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności klinicznej octanu abirateronu we wnioskowanej populacji. Badanie, na podstawie którego zarejestrowano produkt leczniczy Zytiga nie spełniało kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego z uwagi na fakt, iż w badaniu rejestracyjnym octan abirateronu stosowany był bezpośrednio po niepowodzeniu docetakselu, bez wcześniejszego zastosowania enzalutamidu.

Zidentyfikowano 3 badania dotyczące m.in. oceny skuteczności praktycznej stosowania wnioskowanej technologii (octan abirateronu, ABI) i komparatora (kabazytaksel, KAB) w populacjach odpowiadających wnioskowanej:

- Caffo 2015 – retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące skuteczności stosowania kabazytakselu, abirateronu lub enzalutamidu w III linii leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, po niepowodzeniu leczenia docetakselem (DOC) w I linii i kabazytaksel, abirateronem lub enzalutamidem (ENZ) w II linii leczenia. Do badania włączono pacjentów leczonych w okresie styczeń 2012 r. – grudzień 2013 r. Liczba pacjentów ogółem w III linii leczenia: N=260 os., w tym stosujących sekwencję ENZ → ABI: N=12 os., ENZ → KAB: N=16 os.,
- Noonan 2013 – retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu wśród pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, leczonych wcześniej docetakselem i enzalutamidem (w ramach RCT AFFIRM). Liczba pacjentów: 30 os.,
- Lorient 2013 – retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu wśród pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, leczonych wcześniej docetakselem i enzalutamidem (w ramach RCT AFFIRM). Do badania włączono pacjentów leczonych pomiędzy styczniem 2010 r. i lutym 2012 roku. W momencie analizy (lipiec 2012 roku) spośród 95 pacjentów, którzy przegrali leczenie ENZ, 38 osób otrzymało leczenie ABI + prednizon.

Ponadto odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą – Maines 2015, analizujący przeżycie całkowite wśród pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, stosujących różne schematy terapeutyczne m.in. abirateron lub kabazytaksel w III linii leczenia (m.in. po docetakselu i enzalutamidzie). Ocenę schematów leczenia odpowiadających wnioskowanemu przeprowadzono na podstawie ww. badań retrospektywnych, w przypadku sekwencji ENZ → ABI uwzględniono badania: Noonan 2013, Lorient 2013, Caffo 2014, w przypadku sekwencji ENZ → KAB włączono badanie Caffo

2014. Okres objęty wyszukiwaniem: 01.2012 r. – 03.2015 r. Liczba pacjentów: ogółem: N=944 os. w tym w grupie ENZ → ABI: N=80 os., w grupie ENZ → KAB: N=16 os.

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności klinicznej octanu abirateronu we wnioskowanej populacji. Badanie, na podstawie którego zarejestrowano produkt leczniczy Zytiga nie spełniało kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego z uwagi na fakt, iż w badaniu rejestracyjnym octan abirateronu stosowany był bezpośrednio po niepowodzeniu docetakselu, bez wcześniejszego zastosowania enzalutamidu.

Skuteczność praktyczna

Przegląd systematyczny z metaanalizą Maines 2015

Zgodnie z wynikami przeglądu mediana 12-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniosła wśród osób stosujących po DOC sekwencję ENZ → ABI około 55%, natomiast wśród osób stosujących po DOC sekwencję ENZ → KAB około 88%.

Badanie Caffo 2015

W badaniu biochemiczna odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako spadek poziomu PSA o co najmniej 50% względem wartości wyjściowej.

U pacjentów leczonych sekwencją ENZ → ABI odsetek pacjentów z biochemiczną odpowiedzią na leczenie wyniósł 8%, w porównaniu do 25% osób z grupy pacjentów leczonych sekwencją ENZ → KAB.

U pacjentów leczonych sekwencją ENZ → ABI nie odnotowano obiektywnej odpowiedzi na leczenie, natomiast wśród pacjentów leczonych sekwencją ENZ → KAB odsetek ten wyniósł 12%.

Przeżycie wolne od progresji choroby wyniosło 4 (3; 5) miesiące w grupie leczonej sekwencją ENZ → ABI oraz 4 (2; 6) miesiące w grupie leczonej sekwencją ENZ → KAB.

Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta wśród pacjentów leczonych sekwencją ENZ → ABI, a wśród pacjentów leczonych sekwencją ENZ → KAB wyniosła 8 miesięcy.

Badanie Noonan 2013

Zgodnie z wynikami badania spośród osób przyjmujących ABI odpowiednio 0%, 3% i 11% osiągnęło najlepszą odpowiedź w zakresie poziomu PSA wynoszącą co najmniej 90%, 50% i 30% spadku względem wartości wyjściowej.

Mediana procentowej zmiany PSA u pacjentów leczonych ABI wzrosła o 18% względem wartości wyjściowej. Spośród trzech pacjentów ze spadkiem PSA względem wartości wyjściowej o co najmniej 30%, po 29 tygodniach obserwacji jeden pacjent dalej reagował na leczenie, podczas gdy u dwóch pozostałych pacjentów czas do progresji biochemicznej w zakresie PSA wyniósł 18 i 21 tygodni.

Spośród 21 pacjentów ze spadkiem PSA podczas leczenia ENZ wynoszącym co najmniej 30%, jeden pacjent (5%) miał spadek PSA podczas leczenia ABI większy niż 30%.

Spośród 9 pacjentów ze spadkiem PSA mniejszym niż 30% lub wzrostem PSA, podczas leczenia ENZ, dwóch pacjentów (22%) miało spadek PSA podczas leczenia ABI większy niż 30%.

Mediana przeżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych ABI (licząc od momentu rozpoczęcia jego podawania do zgonu pacjenta) wyniosła 50,1 tygodnia [95%CI: 28,3; 72,0], natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji PSA, zdefiniowana w badaniu jako czas, który upłynął od momentu rozpoczęcia podawania ABI do progresji biochemicznej w zakresie PSA, widocznej w badaniach radiologicznych lub objawowej, wyniosła 15,4 tygodnia [95%CI: 10,7; 20,2].

Pacjenci, u których odnotowano spadek poziomu PSA podczas leczenia ABI mieli dłuższy czas przeżycia wolny od progresji choroby w porównaniu do pacjentów, którzy nie uzyskali spadku poziomu PSA

podczas leczenia ABI, odpowiednio: mediana PFS=28,1 tygodni [95%CI: 19,8; 36,5] vs 12,5 tygodni [95%CI: 7,5; 16,8], różnica była istotna statystycznie, wskazano wartość parametru p-value, p=0,002.

Przeżycie całkowite wyniosło odpowiednio, 48,7 tygodni [95%CI: 16,0; 81,4] vs 50,1 tygodni [95%CI: 10,8; 89,5], jednak różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

Badanie Loriot 2013

Zgodnie z wynikami badania spadek poziomu PSA podczas leczenia ABI o co najmniej 50% był obserwowany u 3 pacjentów (8%), [95%CI: 2; 21]. Spadek poziomu PSA podczas leczenia ABI o co najmniej 30% był obserwowany u 7 pacjentów (18%) [95%CI: 8; 34].

Spośród 38 pacjentów, 31 miało progresję choroby w trakcie analizy. U 27 pacjentów wystąpiła progresja biochemiczna związana z poziomem PSA, u 19 pacjentów wystąpiła progresja kliniczna, u 13 pacjentów wystąpiła progresją związaną ze zmianami w kościach, a u 8 pacjentów zaobserwowano chorobę postępującą wg kryteriów RECIST. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 2,7 miesiąca [95%CI: 2,3; 4,1], natomiast mediana przeżycia całkowitego wyniosła 7,2 miesiące [95%CI: 5,0; n.o.].

Spośród 17 pacjentów (45%), u których nie udało się osiągnąć spadku poziomu PSA o co najmniej 50% podczas leczenia ENZ, u jednego udało się osiągnąć później spadek poziomu PSA o co najmniej 50% podczas leczenia ABI (6%, [95%CI: 0; 29]).

Spośród pozostałych 21 pacjentów (55%), u których udało się osiągnąć spadek poziomu PSA o co najmniej 50% podczas leczenia ENZ, u dwóch udało się osiągnąć później spadek poziomu PSA o co najmniej 50% podczas leczenia ABI (10%, [95%CI: 1; 30]), a u 19 pacjentów (90%) nie udało się tego osiągnąć.

Różnica w odpowiedzi na leczenie związana ze spadkiem poziomu PSA o co najmniej 50% nie była istotna statystycznie pomiędzy tymi grupami (1/17, 6% vs 2/21, 10%).

Spośród pacjentów leczonych placebo, 16 osób (36%) otrzymało ABI. Przeżycie wolne od progresji choroby wyniosło 6,5 miesiąca [95%CI: 3,7; 19,4], a przeżycie całkowite wyniosło 11,4 miesiąca [95%CI: 7,3; n.o.].

Spadek poziomu PSA o co najmniej 30% i o co najmniej 50% był obserwowany odpowiednio u 5 pacjentów (36%) i u 4 pacjentów (29%) spośród 14 ocenianych.

Bezpieczeństwo

Przegląd systematyczny z metaanalizą Maines 2015

W przeglądzie Maines 2015 nie odniesiono się do bezpieczeństwa stosowanych terapii.

Badanie Caffo 2015

W badaniu Caffo 2015 nie odniesiono się do bezpieczeństwa stosowanych terapii.

Badanie Noonan 2013

Zgodnie z wynikami badania żaden z pacjentów nie przerwał leczenia ABI z powodu toksyczności i u żadnego pacjenta nie było konieczności redukcji dawki ABI.

Badanie Loriot 2013

Zgodnie z wynikami badania leczenie ABI było ogólnie dobrze tolerowane, bez wystąpienia niespodziewanej toksyczności. Większość zgłaszanych skutków ubocznych (ang. *side-effects*) była 1 lub 2 stopnia ciężkości. U 1 pacjenta odnotowano uderzenia gorąca 2 stopnia ciężkości, u 1 pacjenta raportowano utratę pamięci 1 stopnia ciężkości, u 1 pacjenta nastąpiła konieczność dyskontynuacji terapii ABI z prednizonem w związku z obrzękami i hipokaliemią.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według ChPL Zytiga do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci: infekcja dróg moczowych,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci: hipokaliemia,
- zaburzenia naczyniowe w postaci: nadciśnienie tętnicze krwi,
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci: biegunka,
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: obrzęk obwodowy.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Zytiga (mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez European Medicines Agency (EMA) na etapie rejestracji. Zatem, w związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenie wpływające na wiarygodność wnioskowania jest związane z faktem, że nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności klinicznej octanu abirateronu we wnioskowanej populacji. Badanie, na podstawie którego zarejestrowano produkt leczniczy Zytiga nie spełniało kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego z uwagi na fakt, iż w badaniu rejestracyjnym octan abirateronu stosowany był bezpośrednio po niepowodzeniu docetakselu, bez wcześniejszego zastosowania enzalutamidu.

Odnaleziono natomiast 3 badania retrospektywne (Noonan 2013, Lorient 2013, Caffo 2014), dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii. Należy jednak podkreślić, iż wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa leku jest ograniczone, gdyż zidentyfikowane badania stanowią dowody naukowe o niższej wiarygodności.

Zidentyfikowano także przegląd systematyczny z metaanalizą (Maines 2015) w zakresie oceny przeżycia całkowitego po zastosowaniu różnych schematów terapeutycznych wśród pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, przy czym ocena dotycząca wnioskowanej technologii opiera się ww. 3 badaniach retrospektywnych.

Efektywność technologii alternatywnych

Mając na uwadze fakt, że badanie, na podstawie którego zarejestrowano produkt leczniczy Jevtana (we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel), dotyczyło pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację leczonych kabazytakselem w II linii, po niepowodzeniu terapii docetakselem, w niniejszej analizie odstąpiono od przedstawienia jego wyników analogicznie jak w przypadku badania rejestracyjnego dla wnioskowanej technologii.

Ocena konkurencyjności cenowej

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne oraz przedstawioną historię leczenia w ocenianym wskazaniu jako komparator przyjęto kabozytaksel. Zatem w ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono koszty stosowania wnioskowanego leku i komparatora.

Produkt leczniczy Zytiga jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.56 Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – przy czym w analizowanym wniosku

pacjent nie może być zakwalifikowany do terapii octanem abiretaronu w programie lekowym, ponieważ kryterium uniemożliwiającym włączenie do programu jest wcześniejsza terapia enzalutamidem, co miało miejsce w ocenianym wniosku.

Warto zauważyć, że zgodnie z ChPL Zytiga (octan abiretaronu) i ChPL Jevtana (kabozytaksel) leki te mają być podawane w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (10 mg na dobę). Dodatkowo, zgodnie z ChPL Jevtana jego podanie wiąże się z dodatkową premedykacją stosowaną w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji nadwrażliwości. Wskazano, że zalecany schemat premedykacji powinien być wykonany przynajmniej 30 minut przed każdym podaniem produktu leczniczego Jevtana poprzez dożylną podanie następujących produktów leczniczych: lek przeciwhistaminowy, kortykosteroid oraz antagonistę receptora H2. W analizie weryfikacyjnej Agencji dla leku Jevtana z 2018 r. wskazano również, że stosowanie kabozytakselu w porównaniu do octanu abiretaronu wiąże się z dodatkowymi kosztami związanymi z profilaktyką G-CSF.

Koszt stosowania octanu abiretaronu oszacowano na podstawie otrzymanego zlecenia Ministra Zdrowia oraz w oparciu o obwieszczenie Ministra Zdrowia. Koszt stosowania kabozytakselu wyliczono w oparciu o cenę leku pochodzącą z AWA Jevtana. Dawkowanie leków przyjęto na podstawie ChPL Zytiga (octan abiretaronu) i ChPL Jevtana (kabozytaksel).

Podsumowując, zgodnie z wnioskiem koszt 3 cykli terapii (90 dni) octanem abiretaronu wynosi [REDACTED]. Koszt ten jest [REDACTED] niż ten wyliczony na podstawie Obwieszczenia MZ (42 184,80 zł brutto). Natomiast koszt 90 dni terapii kabozytakselem wynosi: [REDACTED]

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leków (w tym RSS).

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

W opracowaniu Agencji z 2019 r., dotyczącym oceny leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych wskazano, że należy zwrócić uwagę, że zgodnie z obecnymi zapisami programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61), pacjent wcześniej leczony octanem abirateronu nie może być zakwalifikowany do leczenia enzalutamidem. Potwierdzają to dane NFZ, zgodnie z którymi do października 2018 r., spośród 3498 pacjentów leczonych octanem abirateronu w ramach wspomnianego programu lekowego, tylko 1 pacjent leczony był także enzalutamidem. Powyższe ograniczenia wynikają z podobnego mechanizmu działania wspomnianych leków i związanego z tym występowania oporności krzyżowej, co znacznie zmniejsza prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej. W związku z tym, wydaje się, że liczba pacjentów, którzy byliby uprzednio leczeni octanem abirateronu, a następnie enzalutamidem, będzie niewielka.

Analogiczna sytuacja dotyczy aktualnie rozpatrywanego problemu decyzyjnego, w związku powyższym także przyjęto, że liczba pacjentów, którzy byliby uprzednio leczeni enzalutamidem, a następnie octanem abiretaronu, będzie niewielka.

Należy również zaznaczyć, że brak jest danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

W związku z powyższym odstąpiono od oszacowań wydatków płatnika publicznego w zakresie finansowania wnioskowanej technologii.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- europejskie European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020,

- europejskie European Association of Urology / European Association of Nuclear Medicine / European Society for Radiotherapy & Oncology / European Society of Urogenital Radiology / International Society of Geriatric Oncology (EAU / EANM / ESTRO / ESUR / SIOG) 2020,
- amerykańskie National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020,
- polskie Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013,

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że w przypadku przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację:

- u pacjentów, u których stosowano wcześniej docetaksel, abirateron, enzalutamid i kabazytaksel są rekomendowanymi opcjami leczenia (wytyczne europejskie ESMO z 2020 roku) – w rekomendacji nie wskazano wprost, czy odnosi się tylko do II linii leczenia, czy również do kolejnych, natomiast zamieszczono rekomendację wskazującą, że zastosowanie drugiego inhibitora receptorów androgenowych (abirateron po enzalutamidzie lub odwrotnie) nie jest rekomendowane (wytyczne europejskie ESMO z 2020 roku). W wytycznych ESMO wskazano również, że rad-223 jest rekomendowany dla mężczyzn z objawowym, głównie ze strony kośćca, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, bez przerzutów trzewnych – nie odniesiono się do linii leczenia,
- pacjentom z progresją po chemioterapii z docetakselem, należy zaproponować dalsze opcje leczenia przedłużającego przeżycie. Obejmuje ono: abirateron, kabazytaksel, enzalutamid i rad-223 (wytyczne europejskie EAU / EANM / ESTRO / ESUR / SIOG z 2020 roku) – w rekomendacji nie wskazano wprost, czy odnosi się tylko do II linii leczenia, czy również do kolejnych, natomiast zamieszczono rekomendację wskazującą, że pacjentom wcześniej leczonym docetakselem oraz z progresją choroby w ciągu 12 miesięcy podczas leczenia abirateronem lub enzalutamidem zaoferuj leczenie kabazytakselem (wytyczne europejskie EAU / EANM / ESTRO / ESUR / SIOG z 2020 roku),
- gruczolakoraka, w kolejnych, po II linii leczenia, preferowanymi schematami leczenia są: abirateron, kabazytaksel, ponowne leczenie docetakselem, enzalutamid (wytyczne amerykańskie NCCN z 2020 roku). W wytycznych tych nie odniesiono się w sposób bezpośredni do sekwencyjnego stosowania inhibitorów receptorów androgenowych. Niemniej jednak wydaje się, że postępowanie takie nie jest wykluczane. Przykładowo, w drugiej linii leczenia, w przypadku kiedy w pierwszej linii stosowany był abirateron lub enzalutamid, jako inne schematy możliwe do zastosowania wymienia się m.in. abirateron oraz enzalutamid.

Zgodnie z wytycznymi PTOK 2013 chorzy z opornym na kastrację przerzutowym rakiem gruczołu krokowego mogą odnieść korzyść z zastosowania nowych leków hormonalnych (abirateron, enzalutamid).

Podsumowując, zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w ocenianym wskazaniu można zastosować: octan abirateronu, kabazytaksel, enzalutamid i rad-223.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.10.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1921.2020.1.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Zytiga (octan abirateronu), tabletki powlekane á 500 mg,

we wskazaniu: rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i kości, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 289/2020 z dnia 2 listopada 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Zytiga (octan abirateronu) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i kości oraz raportu nr OT.422.134.2020 „Zytiga (octan abirateronu) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i kości”. Data ukończenia: 28.10.2020 r.