



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 98/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku
w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamidum) w ramach programu
lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego
(ICD-10 C61)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Xtandi (enzalutamidum), kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kapsułek, EAN: 05909991080938*
- *Xtandi (enzalutamidum), tabletki powlekane, 40 mg, 112 tabl., EAN: 05909991415242,*

w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, pacjentom w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (ang. castration-resistant prostate cancer, CRPC) bez przerzutów, w ramach wspólnej grupy limitowej dla wszystkich lutamidów i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak gruczołu krokowego stanowi 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. W 2014 roku standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 39/100 000 (2. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 12 343 przypadki), a współczynnik umieralności 12,63/100 000 (4 440 zgonów). 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. Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację to typ nowotworu, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację bez przerzutów z wysokim ryzykiem przerzutów opisuje się jako brak dowodów na obecność przerzutów, utrzymywany kastracyjny poziom testosteronu oraz czas podwojenia PSA wynoszący poniżej 10 miesięcy.



Enzalutamid jest inhibitorem receptora androgenowego. Konkurencyjnie hamuje wiązanie androgenów z receptorem, translokację kompleksu receptora do jądra komórkowego i zależną od receptora transkrypcję. Leczenie inhibitorem receptora androgenowego zmniejsza proliferację komórek raka prostaty, wykazując silne działanie przeciwnowotworowe. Aktualnie jest refundowany w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii z przerzutami albo dla pacjentów z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu. Wnioskowane wskazanie dotyczy grupy pacjentów z opornym na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (ang. castrationresistant prostate cancer, CRPC) bez przerzutów.

Dowody naukowe

Nieprzerzutowy hormonowrażliwy, zaawansowany rak prostaty leczony jest deprivacją androgenową (ADT), w postaci zabiegu orchidektomii lub farmakoterapii agonistami/antagonistami gonadoliberyny takimi jak: goserelina, leuprorelina i tryptorelina, a także stosowany dla obniżenia stężenia testosteronu antagonistą gonadoliberyny – degareliksem. Powyższe formy terapii są refundowane ze środków publicznych.

Ocena efektywności enzalutamidu została przeprowadzona na podstawie podwójnie zaślepionego badania RCT III fazy (PROSPER). W grupie ENZ chorzy kontynuowali terapię ADT, natomiast w ramieniu komparatora do terapii ADT chorym podawano placebo (PLC).

Terapia z zastosowaniem enzalutamidu z ADT (ENZ+ADT) związana jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia progresji radiograficznej lub zgonu (MFS, przeżycie wolne od przerzutów) w porównaniu z PLC+ADT (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu) (HR = 0,292 [0,241; 0,352], $p < 0,001$; 36,6 vs 14,7 mies.). Częstość występowania przerzutów choroby lub zgonu bez oznak progresji radiograficznej była istotnie statystycznie mniejsza w grupie ENZ+ADT w porównaniu do PLC+ADT (23,5% vs 48,7%; OR = 0,32 [0,25; 0,41], NNT=4). Progresja radiograficzna (ogółem) wystąpiła u 20% pacjentów z grupy ENZ+ADT vs 47,9% z grupy PLC+ADT (istotna statycznie różnica między grupami: OR = 0,27 [0,21; 0,35]; NNT=4). Czas przeżycia całkowitego oceniano w ramach dwóch zaplanowanych analiz śródkresowych (brak istotnie statycznych różnic pomiędzy grupami) [Hussain 2018, EMA AR 2019] oraz w ramach analizy końcowej – dla populacji ogółem mediana OS była istotnie statystycznie dłuższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej i wynosiła odpowiednio 67 miesięcy i 56,3 miesiąca (HR = 0,73 [0,61; 0,89]; $p = 0,001$) [dane z publikacji Sternberg 2020]. W czasie 48 miesięcy obserwacji [Sternberg 2020] zgony ogółem odnotowano u 30,9% chorych stosujących ENZ i u 38% chorych w grupie kontrolnej (OR=0,73 [0,58; 0,92]; NNT=15). W grupie ENZ+ADT

wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji PSA w porównaniu grupy PLC+ADT. Mediana czasu do wystąpienia progresji PSA wyniosła 37,2 miesiąca w grupie badanej w porównaniu z 3,9 miesiąca w grupie kontrolnej (HR=0,07 [0,05; 0,08]; $p<0,001$). Odsetek chorych z progresją PSA był statystycznie niższy w grupie ENZ+ADT w porównaniu z PLC+ADT (odpowiednio 22,3% vs 69,2%; OR=0,13 [0,10; 0,16]; NNT=3). Odpowiedź PSA definiowana jako zmniejszenie stężenia początkowego PSA o $\geq 50\%$, $\geq 90\%$ lub do poziomu niewykrywalnego występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Odsetek chorych, u których po raz pierwszy zastosowano nowe leczenie przeciwnowotworowe oraz chemioterapię cytotoksyczną był istotnie statystycznie niższy w grupie badanej niż kontrolnej – zarówno w pierwszej (15,2% vs 48,3%; OR=0,19 [0,15; 0,25]; NNT=4), jak i drugiej analizie śródokresowej (24,8% vs 61,1%, OR=0,21 [0,17; 0,27]; NNT=3).

Wyniki skuteczności enzalutamidu były porównywalne z wynikami badań skuteczności dwóch pozostałych lutamidów: w badaniu ARAMIS – oceniano darolutamid, a w SPARNTAN – apalutamid. Stosowanie lutamidów jest zalecane w większości wytycznych klinicznych, dotyczących terapii opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.

Problem ekonomiczny

Cena leku, [REDAKTOWANE], nadal jest bardzo wysoka. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Objęcie wspólną grupą limitową analogicznych do enzalutamidu: duralutamidu i apalutamidu, zwiększyłoby konkurencję cenową pomiędzy tymi preparatami i obniżyłoby koszty terapii.

Główne argumenty decyzji

1. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi enzalutamidu.
2. Dowody naukowe wskazują na skuteczność enzalutamidu we wnioskowanym wskazaniu.
3. Lek jest skuteczny, ale bardzo drogi, co powoduje, że [REDAKTOWANE]. W przypadku leczenia chorych bez przerzutów, wspólna grupa limitowa powinna obejmować wszystkie lutamidy dostępne w tym wskazaniu.

Uwaga Rady

Rada zwraca uwagę, że w programie lekowym „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego”, w ramach wspólnej grupy limitowej, powinny się znaleźć wszystkie lutamidy.

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 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), 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 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.43.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leków Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego: »Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)«, data ukończenia: 16.12.2020 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 Astellas Pharma Sp. z o. o. 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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Astellas Pharma Sp. z o. o.