



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 34/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.

w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie 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”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

Uzasadnienie

Octan abirateronu, stosowany w połączeniu z prednizonem, wykazuje efektywność kliniczną w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, który uległ progresji w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Brak jest jednak wiarygodnych oszacowań efektywności kosztowej w Polsce. Dane brytyjskie (ok. 60 000 GBP/QALY) oraz cena leku w Polsce sugerują, że lek jest kosztowo nieefektywny.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy wydania stanowiska Rady Przejrzystości w przedmiocie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: „Podanie 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”. Zlecenie wydano na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (RGK) to złośliwy rozrost komórek gruczołu krokowego wywodzący się z obwodowej strefy gruczołu krokowego. W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór ograniczony jest do narządu i niemy klinicznie. Dopiero w fazie inwazyjnej rozprzestrzenia się poza gruczoł krokowy i nacieka sąsiednie struktury, takie jak: pęcherzyki nasienne, szyja pęcherza moczowego oraz mięśnie dźwigacze jąder. Znacznemu zaawansowaniu miejscowemu na ogół towarzyszy obecność przerzutów do węzłów chłonnych oraz przerzutów narządowych. Przerzuty RGK powstają w wyniku rozprzestrzenia komórek nowotworowych drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. W pierwszej kolejności zostają zajęte węzły chłonne zaślony oraz węzły



znajdujące się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Przerzuty krwiopochodne stwierdza się najczęściej w kościach, rzadziej w innych narządach (płuca, mózg, wątroba). Przerzuty do kości mają z reguły charakter osteoblastyczny lub osteoblastyczno-lityczny i występują zwykle w kręgosłupie, żebrach, kościach miednicy i czaszki oraz w nasadach kości długich. Przerzuty szerzą się w obręb przestrzeni wypełnionych przez szpik kostny i powodują zmniejszenie jego ilości z następującą niedokrwistością.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na RGK w 2009 r. w Polsce wyniosła 9 142, a liczba zgonów 4 042. Prognoza Zakładu Epidemiologii CO w Warszawie przewiduje 13 394 nowych zachorowań na RGK w 2015 roku oraz wzrost zapadalności w latach 2010-2015 na poziomie 6,7% rocznie.

Opis ocenianego świadczenia

Zytiga (Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne, Kod ATC: L02BX03) zawiera octan abirateronu, który jest zamieniany *in vivo* do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenie androgenów.

Produkt leczniczy Zytiga został dopuszczony do obrotu przez EMA we wrześniu 2011 r. Zalecana dawka wynosi 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z pokarmem. Przyjmowanie produktu leczniczego z pokarmem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron.

Zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym produkt leczniczy Zytiga jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Wskazanie rozpatrywane jest zatem szersze niż zarejestrowane (brak wymogu skojarzenia z prednizonem lub prednizolonem).

Aktualna cena zbytu w Polsce wynosi █████ zł za opakowanie 120 tabl.

Alternatywne świadczenia

Najczęściej wskazywanymi substancjami czynnymi według odnalezionych wytycznych oraz opinii ekspertów, które mogą być komparatorami dla octanu abirateronu we wnioskowanym wskazaniu, są: kabazytaksel, docetaksel (dalsze stosowanie), mitoksantron, podawane w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, oraz ketokonazol. W przedmiotowym wskazaniu stosuje się także radioterapię paliatywną.

Skuteczność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę kliniczną, która wpłynęła do Agencji w końcowym etapie prac nad analizą kliniczną przygotowaną przez Analityków. Nie zostały one zatem uwzględnione w procesie oceny octanu abirateronu. Po zapoznaniu się jednak z jej treścią stwierdzono, że zawiera ona opis tych samych badań, które zostały uwzględnione przez Analityków.

W wyniku przeprowadzonego przez Agencję wyszukiwania, do analizy skuteczności klinicznej włączono jedno podwójnie zaślepienie randomizowane badanie III fazy – de Bono 2011. Badanie przeprowadzono u 1 195 mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, po terapii docetaksem, których podzielono na grupy – przyjmujących octan abirateronu z prednizonem i przyjmujących placebo z prednizonem.

Mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 14,8 miesiąca w grupie octanu abirateronu i 10,9 miesiąca w grupie placebo. Leczenie octanem abirateronu z prednizonem zmniejszyło ryzyko zgonu o 35,4% w porównaniu z obserwowanym w grupie placebo z prednizonem (HR 0,65; [95%CI: 0,54 0,77], $p < 0,001$). W populacji ITT zmarło ogółem 552 chorych: 333 w grupie octanu abirateronu (42%) i 219 w grupie placebo (55%). Zaktualizowane dane dotyczące przeżycia całkowitego zamieszczono w doniesieniu konferencyjnym Scher 2011. Mediana okresu obserwacji wyniosła 20,2 mies. W grupie octanu abirateronu mediana OS wyniosła 15,8 mies., a w grupie placebo 11,2 mies. Różnica median OS wyniosła 4,6 mies. i była istotą statystycznie, HR=0,74 ($p < 0,0001$).

Bezpieczeństwo stosowania

Do analizy bezpieczeństwa włączono jedno badanie III fazy RCT – de Bono 2011 oraz 4 odnalezione badania I i II fazy.

Na podstawie wyników badań można stwierdzić, że lek posiada stosunkowo korzystny profil bezpieczeństwa. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. występujących u co najmniej 5% pacjentów należały: w badaniu RCT – zmęczenie (8%), anemia (6%), ból pleców (6%), ból kości (5%), a w pozostałych badaniach – zmęczenie (6%) i pojedyncze przypadki zaparć, hipokaliemii i nadciśnienia. 11% pacjentów w grupie octanu abirateronu oraz 13% w grupie placebo zmarło w ciągu 30 dni po podaniu ostatniej dawki leków, przeważnie jako rezultat progresji choroby. Odsetek pacjentów, u których zdarzenie niepożądane doprowadziło do zgonu, był mniejszy w grupie octanu abirateronu niż w grupie placebo (12% vs 15%). Z powodu zdarzeń niepożądanych leczenie zakończyło w grupie octanu abirateronu – 19%, a w grupie placebo – 23% pacjentów ($p=0,09$).

Zgodnie z ChPL do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 10\%$) zaliczono: obrzęki nóg lub stóp, niskie stężenie potasu we krwi, wysokie ciśnienie tętnicze, zakażenia dróg moczowych; często ($<10\%$ i $\geq 1\%$): wysokie stężenie lipidów we krwi, podwyższone wyniki testów czynnościowych wątroby, ból w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca, szybki rytm serca; niezbyt często ($<1\%$ i $>0,1\%$): zaburzenia czynności nadnerczy (związane z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej). Należy przerwać zażywanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent zauważy którykolwiek z objawów: osłabienie siły mięśni, drżenie (drgania) mięśni lub kołatanie serca (palpitacje). Mogą być to objawy niskiego stężenia potasu we krwi.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił analiz ekonomicznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. W celu oszacowania efektywności ekonomicznej zastosowania octanu abirateronu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi docetaxel, przeprowadzono przeszukanie w bazach danych, ukierunkowane na znalezienie opracowań ekonomicznych dla danego problemu decyzyjnego z innych państw. Ostatecznie włączono 2 publikacje.

Opracowanie Connock 2011 zawiera opis i krytyczną analizę oszacowania użyteczności kosztowej w warunkach brytyjskiego systemu ochrony zdrowia, które zostało przygotowane przez podmiot odpowiedzialny w ramach wniosku o objęcie finansowaniem. Zgodnie z informacjami z analizy, schemat leczenia zawierający octan abirateronu z prednizolonem był bardziej użyteczny, ale jednocześnie droższy niż schemat zawierający placebo z prednizolonem – szacowany współczynnik użyteczności kosztów ICER wyniósł ok. 60 000 GBP/QALY. Jednocześnie schemat leczenia octan abirateronu plus prednizolon był bardziej użyteczny i tańszy niż zastosowanie mitoksantronu (z lub bez prednizolonu).

W opracowaniu Nachtnebel 2011 dokonano jedynie oszacowania kosztów terapii, które w warunkach USA określono na ok. € 28 000 na pacjenta, natomiast w warunkach niemieckich oszacowano na ok. € 40 000 na pacjenta (całkowite średnie koszty leku).

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, należy pamiętać, że wyniki oszacowań ekonomicznych z innych państw należy interpretować z ostrożnością, mając w pamięci to, że dla warunków polskich mogą być one inne ze względu na inną organizację systemu ochrony zdrowia oraz inny poziom kosztów.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie otrzymano od podmiotu odpowiedzialnego analizy wpływu na system ochrony zdrowia. Nie otrzymano również danych NFZ w zakresie dotychczasowego zużycia lub też szacowanego przyszłego wykorzystania octanu abirateronu.

Do analizy wpływu na budżet posłużono się oszacowaniem populacji dostarczoną przez podmiot odpowiedzialny oraz aktualnie obowiązującą ceną wskazaną w piśmie podmiotu z dnia 4 maja 2012 r.

Po prostym przemnożeniu określono szacowany koszt dla budżetu NFZ na [REDAKTOWANE] zł rocznie. Należy jednak mieć na uwadze, że są to oszacowania obarczone potencjalnie dużym błędem, dotyczą jedynie ceny samego leku oraz nie uwzględniają oszczędności związanych ze zmniejszeniem zużycia konkurencyjnych technologii medycznych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

Spośród 5 odnalezionych rekomendacji klinicznych, w 3 (PUO 2011, NCCN 2012, EAU 2012) rekomendowane jest leczenie octanem abirateronu opornego na kastrację RGK po chemioterapii docetakselem. PTU 2011 określa octan abirateronu jako lek z dużym potencjałem do przyszłego leczenia opornego na kastrację RGK, zaś ESMO 2010 nie wymienia bezpośrednio wśród leków stosowanych w przedmiotowym wskazaniu octanu abirateronu.

Na 6 odnalezionych rekomendacji finansowych, 2 rekomendacje są negatywne: irlandzka NCP 2012 oraz szkocka SMC 2012. Pozytywne rekomendacje wydały: angielska NICE 2012, australijska PBAC 2012, walijska AWMSG 2012 i francuska HAS 2012.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Podmiot Odpowiedzialny, Zytiga jest obecnie refundowany w Austrii, Holandii, Hiszpanii, Szwajcarii i Walii. W krajach: Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Włochy, Portugalia, Szwecja i Anglia na chwilę obecną wdrożona jest refundacja na wnioski indywidualne. W tych, jak i pozostałych krajach UE i krajach EFTA, proces objęcia leku w pełni systemem refundacyjnym jest w toku.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada proponuje stworzenie programu lekowego po dokonaniu szczegółowej oceny efektywności kosztowej stosowania abirateronu w Polsce.

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

.....
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

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 ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr AOTM-OT-431-26/2011, „Podanie 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”, czerwiec 2012.