



## Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### **Cabazitaxel Accord (kabazytaksel) we wskazaniu:**

**W skojarzeniu z prednizonem  
lub prednizolonem do leczenia pacjentów  
dorosłych z opornym na kastrację rakiem  
gruczołu krokowego z przerzutami,  
leczonych wcześniej schematem  
chemioterapii zawierającym docetaksel**

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.2021

---

## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>2</b>
<b>WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW</b> .....	<b>3</b>
<b>KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b> .....	<b>4</b>
PRZEDMIOT ANALIZY .....	4
OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ .....	4
OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ.....	4
OCENA SIŁY INTERWENCJI .....	4
OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH .....	4
OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	5
PODSUMOWANIE .....	5
<b>1 PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>6</b>
1.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.....	6
1.2 Dodatkowe informacje.....	7
<b>2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>7</b>
2.1 Opis stanu klinicznego .....	7
2.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD .....	8
2.3 Technologie alternatywne .....	9
2.3.1. Technologie alternatywne wg EMA.....	10
2.3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej .....	10
2.3.3. Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.....	11
5.3.1. Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce .....	11
<b>3. OCENA POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>11</b>
<b>4. OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	<b>12</b>
4.1 Ocena jakości badań włączonych do analizy .....	12
4.2 Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych .....	12
<b>5. OCENA SIŁY INTERWENCJI</b> .....	<b>13</b>
<b>6. SZACOWANIE LYG</b> .....	<b>17</b>
<b>7. ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE</b> .....	<b>17</b>
<b>8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA</b> .....	<b>18</b>
<b>9. DODATKOWE INFORMACJE</b> .....	<b>19</b>
<b>10. PIŚMIENNICTWO</b> .....	<b>19</b>

## WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej
<b>BSC</b>	Najlepsza opieka podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>DALY</b>	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>EUR</b>	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
<b>GBD</b>	<i>Global Burden of Disease</i>
<b>HRQoL</b>	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
<b>IHME</b>	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
<b>LZ</b>	Lecznictwo zamknięte
<b>LYG</b>	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
<b>QALYG</b>	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> )
<b>RCT</b>	Badanie z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RDTL</b>	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
<b>RoB 2.0</b>	Cochrane Risk of Bias Tool 2.0
<b>RMST</b>	ang. <i>restricted mean survival time</i>
<b>Rpz</b>	Kategoria dostępności produktu leczniczego: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
<b>YLL</b>	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i> )
<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )

---

## KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

### PRZEDMIOT ANALIZY

Cabazitaxel Accord (kabazytaksel) we wskazaniu: w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

### OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Obciążenie chorobowe w 2019 roku to wg DALY (liczba bezwzględna): 112 704,77; DALY/100 tys. (wsk. surowy): 605,66.

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%. Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest jednoznaczna z chorobą uogólnioną – 10-letnie przeżycie swoiste dla raka stercza w zależności od zaawansowania nowotworu według RTOG waha się od 34% do 75%. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo, leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, chorzy z rozsiewem – 1-3 lat.

Odnaleziono dwa dokumenty dotyczące pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, które rekomendują u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami u których doszło do progresji po docetakselu, abirateron+prednizon, enzalutamid lub kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem. Opcje terapeutyczne rekomendowane w wytycznych są finansowane w Polsce w ramach Obwieszczenie MZ.

### OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano na 9996 pacjentów, przyrost populacji w skali roku na 1149 pacjentów.

### OCENA SIŁY INTERWENCJI

Całkowite przeżycie (I-rzędowy punkt końcowy badania) było znamienne dłuższe u pacjentów przyjmujących kabazytaksel w porównaniu do mitoksantronu z 30% zmniejszeniem ryzyka zgonu w porównaniu do mitoksantronu.

W grupie otrzymującej kabazytaksel odnotowano znamienne poprawę przeżycia bez progresji choroby (PFS), większy odsetek odpowiedzi guza, dłuższą medianę czasu progresji wg PSA, większy odsetek odpowiedzi według stężenia PSA w porównaniu do grupy otrzymującej mitoksantron.

Pomiędzy obiema grupami nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w progresji bólu i odpowiedzi bólowej.

W badaniu TROPIC w grupie przyjmującej kabazytaksel w porównaniu do grupy przyjmującej mitoksantron wykazano statystycznie istotne wyższe ryzyko wystąpienia: zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania leczenia.

### OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Ograniczenia badania TROPIC:

-Badanie miało charakter otwarty, co może wpływać na uzyskane wyniki. Uznano, iż brak zaślepienia nie miał dużego wpływu na wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było przeżycie całkowite.

-W badaniu TROPIC podawano maksymalnie 10 cykli leczenia. ChPL Cabazitaxel Accord nie wskazuje na maksymalną ilość możliwych do zastosowania cykli leczenia.

-Komparator zastosowany w badaniu TROPIC, tj. mitoksantron, wynikał z ówczesnej praktyki klinicznej i ograniczonej dostępności do innych interwencji. Natomiast od 2010 roku wykazano skuteczność nowych terapii systemowych w przedłużaniu przeżycia całkowitego pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację i obecna praktyka kliniczna różni się od tej mającej miejsce w czasie przeprowadzania badania TROPIC [AWA Jevtana (kabazytaksel) OT.4331.42.2018]. Mitoksantron zgonie z ChPL Mitoxantron Sandoz jest zarejestrowany „w leczeniu paliatywnym (np. łagodzeniu bólu) w związku z opornym

---

na kastrację, zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego” oraz w Polsce nie jest refundowany w leczeniu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego zgodnie z Obwieszczeniem MZ.

W ChPL Cabazitaxel Accord wskazano, że podgrupa 59 pacjentów otrzymywała wcześniej skumulowaną dawkę docetakselu <225 mg/m<sup>2</sup> pc. (29 pacjentów w grupie kabazytakselu, 30 pacjentów w grupie mitoksantronu). Nie odnotowano znamiennej różnicy w całkowitym przeżyciu dla wskazanych pacjentów.[HR (95%CI) 0,96 (0,49-1,86)]. EMA podkreśla, iż nie ma wystarczających dowodów, aby stwierdzić brak korzyści z leczenia w tej podgrupie pacjentów.

Dla wszystkich domen ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie, z wyjątkiem domeny zaślepienie badaczy i pacjentów, gdzie ryzyko oceniono jako umiarkowane, ze względu na otwarty charakter badania. Uznano, iż brak zaślepienie nie miał dużego wpływu na wyniki pierwszorzędownego punktu końcowego - jakim było przeżycie całkowite.

## OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Należy uwzględnić ograniczenia przedstawione powyżej w rozdziale 2.5 „OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH”.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability): dystrybucja rasowa wynosiła 83,9% osób rasy kaukaskiej, 6,9% rasy azjatyckiej i (lub) orientalnej, 5,3% rasy czarnej i 4% innej.

## PODSUMOWANIE

Lek nie spełnia kryteriów oceny w ramach TLI. Lek generyczny. Referencyjnym produktem leczniczym jest preparat Jevtana (kabazytaksel). W ocenianym wskazaniu substancja czynna kabazytaksel była pozytywnie oceniana przez Agencję. Dla kabazytakselu w ocenianym wskazaniu było dostępne badanie z grupą kontrolną, badanie RCT, w którym oceniono punkty końcowe związane z przeżyciem.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kabazytakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oceniano w międzynarodowym, wielośrodkowym badaniu III fazy (badanie EFC6193), prowadzonym z randomizacją, metodą otwartej próby, w grupie pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem leczenia zawierającym docetaksel.

W badaniu brało udział 775 pacjentów (378 pacjentów w ramieniu kabazytaksel + prednizon oraz 377 pacjentów w ramieniu mitoksantron + prednizon).

Całkowite przeżycie (I-rzędowy punkt końcowy badania) było znamienne dłuższe u pacjentów przyjmujących kabazytaksel w porównaniu do mitoksantronu z 30% zmniejszeniem ryzyka zgonu w porównaniu do mitoksantronu.

W badaniu oceniano m.in.: przeżycie całkowite, przeżycia bez progresji choroby, odsetek odpowiedzi guza, czas do progresji wg PSA, odsetek odpowiedzi według stężenia PSA, odpowiedź bólowa oraz bezpieczeństwo.

## 1 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

### 1.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa</b>	Cabazitaxel Accord
<b>Substancja czynna</b>	Kabazytaksel
<b>Kod ATC</b>	L01CD04
<b>Data dopuszczenia do obrotu przez EMA</b>	2020-08-28
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	W skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.
<b>Oceniane wskazanie</b>	W skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Accord Healthcare S.L.U., World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, Barcelona, 08039, Hiszpania
<b>Postać farmaceutyczna</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
<b>Droga podania</b>	Podanie dożylnie
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka kabazytakselu wynosi 25 mg/m <sup>2</sup> pc., podawana w 1-godzinnej infuzji dożylniej co 3 tygodnie, w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg podawanym codziennie podczas leczenia.
<b>Schemat leczenia</b>	Co 3 tygodnie, w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg podawanym codziennie. Premedykacja W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji nadwrażliwości, zalecany schemat premedykacji powinien być wykonany przynajmniej 30 minut przed każdym podaniem kabazytakselu poprzez dożylnie podanie następujących produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"><li>• lek przeciwhistaminowy (5 mg dekschlorfeniraminu lub 25 mg difenhydraminy albo lek o równoważnej sile działania)</li><li>• kortykosteroid (8 mg deksametazonu albo lek o równoważnej sile działania) oraz</li><li>• antagonistę receptora H<sub>2</sub> (ranitydyna albo lek o równoważnej sile działania).</li></ul> Zaleca się stosować profilaktycznie leki przeciwwymiotne, które można podawać doustnie lub dożylnie, w zależności od potrzeby. Podczas leczenia należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta, aby zapobiec powikłaniom, takim jak niewydolność nerek.
<b>Czas leczenia</b>	Terapia ciągła
<b>Szczegółowe warunki stosowania</b>	Kabazytaksel należy stosować wyłącznie w oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. Produkt leczniczy można podawać jedynie

	w przypadku dysponowania odpowiednimi pomieszczeniami i wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia ciężkich reakcji nadwrażliwości, takich jak niedociśnienie i skurcz oskrzeli.
<b>Badania diagnostyczne</b>	Badania w kierunku wykluczenia przeciwwskazań do stosowania leku: -Liczba neutrofilów poniżej 1500/mm <sup>3</sup> ; -Umiarkowane i ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej >1,5 × GGN).
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	Stężenie bilirubiny całkowitej; Aktywność aminotransferazy asparaginowej; Klirens kreatyniny, stężenie kreatyniny w surowicy; Liczba neutrofilów; Kontrola wartość hemoglobiny i hematokrytu.
<b>Badania przy monitorowaniu</b>	Wykonywanie badań pełnej morfologii krwi, badanie stężenia kreatyniny, co tydzień podczas 1. cyklu leczenia oraz przed każdym kolejnym cyklem.

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Cabazitaxel Accord]

## 1.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

**Tabela 2 Dodatkowe informacje na podstawie EPAR**

<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Lek stosowany w onkologii</b>	TAK
<b>Lek biopodobny</b>	NIE
<b>Lek generyczny</b>	TAK

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR ]

## 2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

### 2.1 Opis stanu klinicznego

Kod ICD-10: C61

Obszar terapeutyczny: Onkologia

Opis problemu zdrowotnego

Rak gruczołu krokowego występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi <50 ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie badań laboratoryjnych lub radiologicznych. 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.

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%. Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest jednoznaczna z chorobą uogólnioną – 10-letnie przeżycie swoiste dla raka stercza w zależności od zaawansowania nowotworu według RTOG waha się od 34% do 75%. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo, leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, chorzy z rozsiewem – 1-3 lat.

## 2.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Cabazitaxel Accord stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Rak gruczołu krokowego C61-C61.9, Z12.5, Z80.42, Z85.46 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii C61. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 32,5 (20,6 - 41,9) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 213,3 (137,2 - 279,8) na 100 tys. ludności.

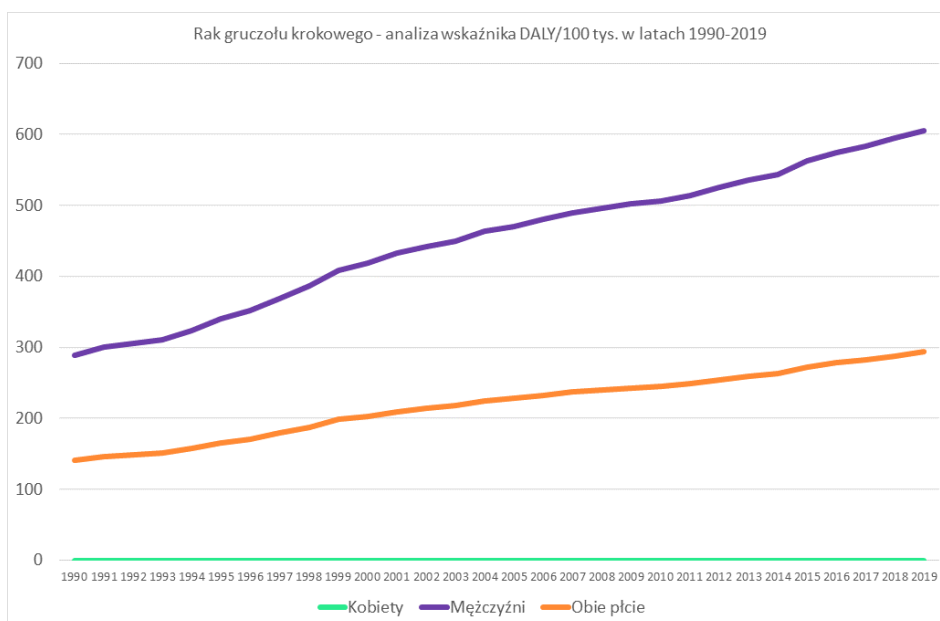
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 293,2 (184,3 - 370,1);
  - Kobiety: 0,0 (0,0 - 0,0);
  - Mężczyźni: 293,2 (184,3 - 370,1);

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 274,7 (171,9 - 351,2);
  - Kobiety: 0 (0-0);
  - Mężczyźni: 567,3 (725,3 - 355,0);

Wykres trendu dla DALY i YLL:





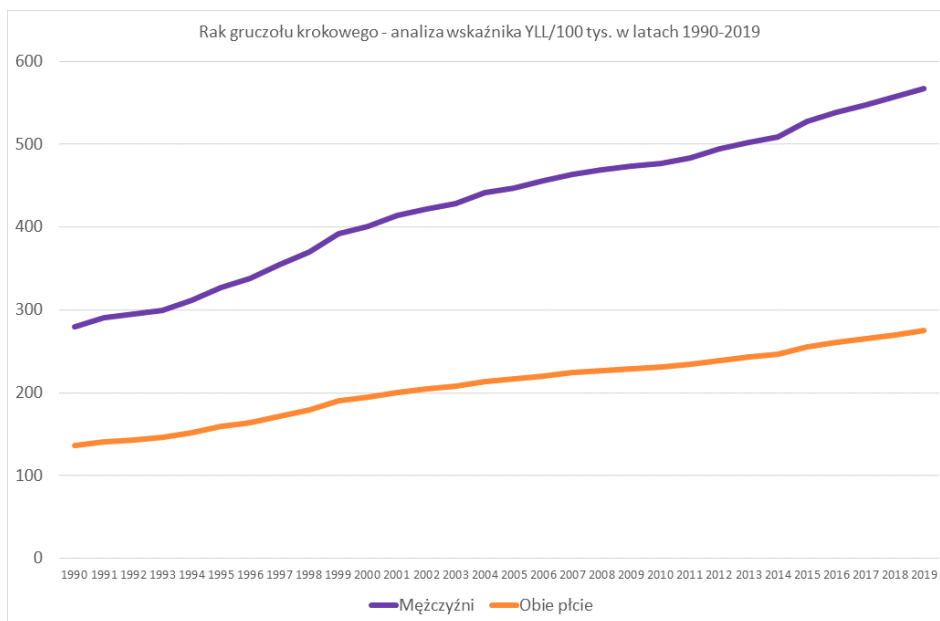


Tabela 3. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Rak gruczołu krokowego	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
Rak gruczołu krokowego	Nowotwór, przerzuty	pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
Rak gruczołu krokowego	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	pacjent znacząco traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
Rak gruczołu krokowego	Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.569 (0.389-0.727)
Rak gruczołu krokowego	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	łączone wagi	0.57 (0.391-0.727)
Rak gruczołu krokowego	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	łączone wagi	0.591 (0.414-0.743)
Rak gruczołu krokowego	Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	łączone wagi	0.631 (0.456-0.782)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

Tabela 4. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Rak gruczołu krokowego

Parametr	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	0,0 (0,0 - 0,0)	105 575,3 (134 963,9 - 66 061,2)	105 575,3 (66 061,2 - 134 963,9)
DALY	0,0 (0,0 - 0,0)	112 704,8 (70 836,1 - 142 245,5)	112 704,8 (70 836,1 - 142 245,5)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

## 2.3 Technologie alternatywne

Jednym z elementów oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej jest ocena dostępności technologii alternatywnych zalecanych i/lub stosowanych w ocenianym wskazaniu. Technologie alternatywne (komparatory) identyfikowano na podstawie analizy dokumentów EMA, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz przeglądu technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Opis komparatora uwzględni informacje o tym, czy w badaniach rejestracyjnych był stosowany komparator oraz czy komparator jest refundowany w Polsce. W przypadkach braku komparatora weryfikowana jest informacja czy brak komparatora może być uzasadniony. W przypadku niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oznacza to brak skutecznej opcji terapeutycznej.

### 2.3.1. Technologie alternatywne wg EMA

Podsumowanie opcji alternatywnych wg EMA

Europejska Agencja Leków uznała, że – zgodnie z wymogami UE – lek Cabazitaxel Accord jest porównywalny pod względem jakości i biorównoważności do leku Jevtana.

Lekiem referencyjnym dla leku Cabazitaxel Accord jest Jevtana.

Standard leczenia pacjentów z mHRPC, u których nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu Taxotere jako standardowej terapii pierwszego rzutu, jest ewoluujący, a żadna terapia nie została zatwierdzona do leczenia takich pacjentów. U chorych na HRPC obserwowano efekt paliatywny w zakresie kontroli bólu po zastosowaniu samego kortykosteroidu [Tannock I i wsp. (1989) J Clin Oncol &(5):590-7] lub mitoksantronu podawanego z prednizonem lub hydrokortyzonem [Osoba D i wsp. (1999) J Clin Oncol 17(6): 1654-63, Kantoff PW i wsp. (1999) J Clin Oncol 17(8): 2506-13]. Obecnie stosuje się w tym przypadku leczenie wspomagające z użyciem różnych niezatwierdzonych leków o ograniczonej aktywności, a głównym celem terapii jest leczenie paliatywne [Colloca i wsp. (2010) Cancer Treat Rev 36(6):501-6].

Na podstawie dokumentu ChPL i EPAR oraz opisanych w nich badań rejestracyjnych zidentyfikowano następujące technologie, które są komparatorami wobec ocenianej technologii:

Docetaksel z prednizonem, mitoksantron z prednizonem, kabazitaksel, abirateron, enzalutamid, alfaradin.

### 2.3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dokonano przeszukania wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do ocenianego wskazania w celu odnalezienia rekomendacji postępowania terapeutycznego dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów rekomendowanych do stosowania w danym wskazaniu. Celem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej jest potwierdzenie uznania przez specjalistów, praktyków przydatności ocenianej technologii.

Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej

Odnaleziono 2 wytyczne NICE 2019 i SEOM 2020, które rekomendują u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami u których doszło do progresji po docetakselu, abirateron+prednizon, enzalutamid lub kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Lp.	Organizacja, rok, kraj/zasięg Rekomendowane interwencje
Wytyczna kliniczna 1	<p>Spanish Society of Medical Oncology, SEOM 2020, Europa <a href="https://seom.org/images/SEOM_CLINICAL_GUIDELINE_ADVANCED_PROSTATE_CANCER_2020.pdf">https://seom.org/images/SEOM_CLINICAL_GUIDELINE_ADVANCED_PROSTATE_CANCER_2020.pdf</a> Postępowanie w opornym na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Decyzję o leczeniu pierwszego rzutu należy podjąć z uwzględnieniem wcześniejszego leczenia i populacji pacjentów włączonych do dostępnych badań.</li><li>2. Docetaksel + prednizon powinien być pierwszą opcją dla pacjentów z objawami, którzy otrzymywali wyłącznie terapię deprywacji androgenów (ADT). U pacjentów bezobjawowych lub z łagodnymi objawami zaleca się docetaksel, abirateron+prednizon lub enzalutamid.</li><li>3. U pacjentów u których doszło do progresji po docetakselu, zaleca się abirateron+prednizon, enzalutamid lub kabazytaksel.</li><li>4. U pacjentów, u których doszło do progresji do terapii antyandrogenowej nowej generacji, zaleca się stosowanie docetaksel+prednizon.</li><li>5. Kabazytaksel jest wskazany jako trzecia linia po sekwencji docetakselu i inhibitora sygnalizacji receptora androgenowego.</li><li>6. U pacjentów z objawowymi przerzutami do kości i przeciwwskazaniami lub progresją po docetakselu można rozważyć rad-223.</li></ol>
Wytyczna kliniczna 2	<p>The National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2019, Wielka Brytania <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/resources/prostate-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141714312133">https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/resources/prostate-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141714312133</a> <a href="https://pathways.nice.org.uk/pathways/prostate-cancer/managing-localised-or-locally-advanced-prostate-cancer#content=view-node%3Anodes-treatment-options-after-chemotherapy-with-a-docetaxel-regimen=view%3A/pathways/prostate-cancer/treating-hormone-relapsed-metastatic-prostate-cancer.xml">https://pathways.nice.org.uk/pathways/prostate-cancer/managing-localised-or-locally-advanced-prostate-cancer#content=view-node%3Anodes-treatment-options-after-chemotherapy-with-a-docetaxel-regimen=view%3A/pathways/prostate-cancer/treating-hormone-relapsed-metastatic-prostate-cancer.xml</a> Postępowanie w raku gruczołu krokowego z przerzutami:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Opieka paliatywna.</li><li>2. U pacjentów z nowo zdiagnozowanym przerzutowym rakiem gruczołu krokowego można zaoferować chemioterapię docetakselem z lub bez prednizolonu u których nie występują istotne choroby współistniejące. Należy rozpocząć leczenie w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia terapii deprywacji androgenowej.</li></ol>

	<p>3. Należy zaproponować obustronną orchidektomię wszystkim osobom z przerzutowym rakiem prostaty jako alternatywę dla ciągłej terapii agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący.</p> <p>4. Nie należy proponować skojarzonej blokady androgenowej jako leczenia pierwszego rzutu dla osób z przerzutowym rakiem prostaty.</p> <p>5. Docetaksel jest zalecany, w ramach zarejestrowanych wskazań, jako opcja leczenia dla osób z hormonoopornym rakiem prostaty tylko wtedy, gdy ich wynik w stanie sprawności Karnofsky'ego wynosi 60% lub więcej.</p> <p>6. Możliwości leczenia po chemioterapii schematem z docetakselem:</p> <p>a. Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest zalecany jako opcja leczenia przerzutowego hormonoopornego raka gruczołu krokowego, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po chemioterapii docetakselem, tylko jeśli pacjent ma status wydolności ECOG 0 lub 1, otrzymywał 225 mg/m<sup>2</sup> lub więcej docetakselu. Leczenie kabazytakselom przerywa się, gdy choroba postępuje lub po maksymalnie 10 cyklach (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).</p> <p>b. Enzalutamid jest zalecany w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jako opcja w leczeniu nawrotowego raka gruczołu krokowego z przerzutami u osób dorosłych, u których choroba postępowała w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Wytyczne nie obejmują stosowania enzalutamidu w leczeniu nawrotowego raka gruczołu krokowego z przerzutami, wcześniej leczonego abirateronem.</p> <p>c. Abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest zalecany jako opcja w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych, tylko jeśli choroba rozwinęła się w trakcie lub po jednym schemacie chemioterapii zawierającym docetaksel.</p>
--	--

Na podstawie odnalezionych wytycznych zidentyfikowano następujące technologie alternatywne: abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem albo enzalutamid.

### 2.3.3. Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się do ocenianej technologii.

Wytyczne SEOM 2020 i NICE 2019 zalecają kabazytaksel jako trzecia linia po sekwencji docetakselu i inhibitora sygnalizacji receptora androgenowego u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

### 5.3.1. Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym zidentyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych<sup>1</sup> na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce są finansowane następujące technologie we wskazaniu: w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel:

Abirateron, enzalutamid – katalog B, gr. limitowa: 1121.0 - Octan abirateronu oraz 1168.0 - Enzalutamid Zał. B.56 (Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego ICD-10: C61)

W pierwszej kolejności komparatorów dla analizowanych interwencji poszukiwano na bazie informacji zawartych w EPAR. W przypadku braku wskazanych komparatorów w dokumentacji rejestracyjnej dostępne alternatywne interwencje weryfikowano w oparciu o „Interna Szczeklika” [red]. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna 2020. W dalszej kolejności komparatory dla analizowanej technologii weryfikowano w oparciu o najbardziej aktualne dane pochodzące z wytycznych praktyki klinicznej polskich towarzystw naukowych, następnie europejskich i amerykańskich towarzystw.

Opcje terapeutyczne rekomendowane w wytycznych są finansowane w Polsce w ramach Obwieszczenie MZ.

## 3. OCENA POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Jeśli technologia medyczna była przedmiotem oceny w Agencji, uwzględniono ponadto dane pochodzące z raportów (analiz weryfikacyjnych) opracowywanych przez AOTMiT.

<sup>1</sup> [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.](#)

**Tabela 6 Szacowanie wielkości populacji docelowej**

<b>Szacowanie populacji – opis</b>
Zgodnie z EPAR nieprzerzutowy rak prostaty oporny na kastrację z wysokim ryzykiem przerzutów stanowi 7% rozpoznań. Zgodnie z KRN w 2018 r kod ICD-10 C61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) przypisano 16414 pacjentom. Natomiast zgodnie z raportem dla Erleada Nr: OT.4231.21.2021 w 2019 r zidentyfikowano 142 805 chorych z rozpoznaniem ICD-10 C61.
<b>Populacja docelowa</b>
9996
<b>Zakres min-max</b>
-
<b>Zapadalność</b>
1149
<b>Źródła</b>
<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cabazitaxel-accord">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cabazitaxel-accord</a> <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/066/AWA/066_OT.4231.21.2021_Erleada_AWA_2021.05.28_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/066/AWA/066_OT.4231.21.2021_Erleada_AWA_2021.05.28_BIP_REOPTR.pdf</a> <a href="https://stat.gov.pl/index.php">https://stat.gov.pl/index.php</a>
<b>Ograniczenia</b>
Wielkość populacji docelowej oszacowano na 9996 pacjentów, przyrost populacji w skali roku na 1149 pacjentów. Nie uwzględniono stopnia zaawansowania choroby oraz uprzednio zastosowanej terapii.

## 4. OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

### 4.1 Ocena jakości badań włączonych do analizy

Badanie: TROPIC Study (EFC 6193)

Zastosowana skala oceny wg Cochrane RoB 2

**Tabela 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu alokacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	umiarkowane
Zaślepienie oceny wyników	niskie
Kompletność danych	niskie
Selektywne raportowanie wyników	niskie
Inne czynniki	niskie

### Podsumowanie oceny jakości badania

Dla wszystkich domen ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie, z wyjątkiem domeny zaślepienie badaczy i pacjentów, gdzie ryzyko oceniono jako umiarkowane, ze względu na otwarty charakter badania. Uznano, iż brak zaślepienie nie miał dużego wpływu na wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego - jakim było przeżycie całkowite.

### 4.2 Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych

Wiarygodność badania rejestracyjnego TROPIC (EFC 6193) oceniono według narzędzia [Risk of bias Tool 2.0].

Dla wszystkich domen ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie, z wyjątkiem domeny zaślepienie badaczy i pacjentów, gdzie ryzyko oceniono jako umiarkowane, ze względu na otwarty charakter badania. Uznano, iż brak zaślepienie nie miał dużego wpływu na wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego - jakim było przeżycie całkowite.

## 5. OCENA SIŁY INTERWENCJI

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę oraz kluczowe wyniki uwzględnionych badań.

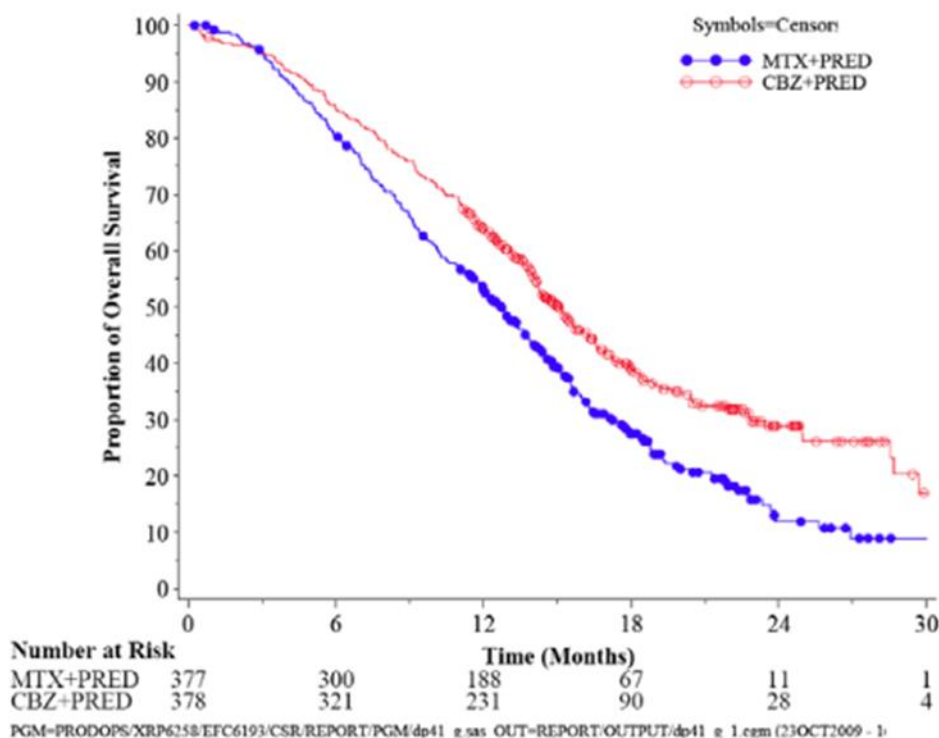
Badanie TROPIC			
Nazwa badania	TROPIC Study (EFC 6193)		
Ocena siły interwencji - typ badania	RCT, otwarte, I fazy, międzynarodowe, wieloośrodkowe.		
Charakterystyka badania	Komparator z badania	mitoksantron + prednizon (M+P)	
	Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji wyniosła 25,5 miesięcy.	
	Okres leczenia	Maksymalnie 10 cykli. Mediana liczby cykli wynosiła 6 w grupie kabazytakselu i 4 w grupie mitoksantronu. Liczba pacjentów, którzy ukończyli leczenie w ramach badania (10 cykli) wynosił odpowiednio 29,4% i 13,5%.	
	Liczba pacjentów	775 pacjentów [Interwencja, kabazytaksel + prednizon (K+P): 378 pacjentów; Komparator, mitoksantron + prednizon (M+P): 377 pacjentów].	
Punkty końcowe zastępcze / surogaty			
Punkt końcowy 1	Odpowiedź bólowa (ang. Pain response rate)		
	Drugorzędowy		
	Parametr statystyczny względny 1	RR	
	Wartość	1.19	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.59	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	2.39	
	Wartość p	p=0,63	
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 9.2	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 4.9	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 13.5	
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 7.7	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 3.7	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 11.8	
Opis	Wartość parametru w ramieniu interwencji i komparatora to odsetek pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy. Odpowiedź bólowa definiowana jako zmniejszenie nasilenia w porównaniu do wartości wyjściowych o ponad 2 punkty według PPI bez równoczesnego zwiększenia AS, albo zmniejszenie stosowanych leków przeciwbólowych o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości wyjściowych AS bez równoczesnego zwiększenia bólu.		
Punkt końcowy 2	Całkowity odsetek odpowiedzi guza (ang. Overall Tumor Response)		
	Drugorzędowy		
	Parametr statystyczny względny 1	RR	
	Wartość	3.27	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1.59	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	6.73	
	Wartość p	p=0,0005	
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 14.4	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 9.6	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 19.3	
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 4.4	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 1.6	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 7.2	

	Opis	Wartość parametru w ramieniu interwencji i komparatora to odsetek pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy. Odpowiedź definiowana jako wskaźnik odpowiedzi terapeutycznej ze strony guza wg klasyfikacji RECIST (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).
Punkt końcowy 3	Przeżycie wolne od progresji choroby	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.74
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.64
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.86
	Wartość p	p<0,0001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 2.8
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 2.4
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 3
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 1.4	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 1.4	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 1.7	
Opis	Wartość parametru w ramieniu interwencji i komparatora to mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyrażona w miesiącach. PFS definiowane jako czas od randomizacji do progresji guza, progresji wg stężenia swoistego antygeny sterczowego (PSA, ang. Prostatic Specific Antigen), progresji bólu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, bez względu na to, który pojawił się pierwszy.	
Punkt końcowy 4	Mediana czasu progresji wg PSA	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.75
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.63
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.9
	Wartość p	p=0,0010
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 6.4
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 5.1
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 7.3
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 3.1	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 2.2	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 4.4	
Opis	Wartość parametru w ramieniu interwencji i komparatora to mediana czasu progresji wg PSA wyrażona w miesiącach. Progresję wg PSA definiowano jako wzrost $\geq 25\%$ u pacjentów, u których początkowo nie stwierdzono spadku PSA lub $>50\%$ u pacjentów, u których stężenie antygeny zmniejszyło się.	
Przeżycie		
Punkt końcowy 1	Przeżycie całkowite	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.7
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.59
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.83
	Wartość p	p<0,0001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 15.1
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 14.1
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 16.3
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 12.7	

		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 11.6
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 13.7
	Opis	Wartość parametru w ramieniu interwencji i komparatora to mediana przeżycia wyrażona w miesiącach. HR oszacowany przy użyciu modelu Coxa; współczynnik ryzyka poniżej 1 przemawia na korzyść kabazytakselu. Liczba zgonów (%) w ramieniu K+P wyniosła 234 (61,9%); liczba zgonów w ramieniu M+P wyniosła 279 (74%).
Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem		
Punkt końcowy 1	Zdarzenia niepożądane $\geq 3$ stopnia	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	RR
	Wartość	1.46
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1.25
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1.7
	Wartość p	p<0,00001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 57
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 39
	Opis	Wartość parametru w ramieniu interwencji i komparatora to odsetek pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy.
Punkt końcowy 2	Ciężkie zdarzenia niepożądane	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	RR
	Wartość	1.88
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1.49
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	2.38
	Wartość p	p<0,00001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 39
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 21
	Opis	Wartość parametru w ramieniu interwencji i komparatora to odsetek pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy.
Punkt końcowy 3	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	RR
	Wartość	1.12
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.59
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	2.12
	Wartość p	Wynik nieistotny statystycznie.
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 5
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 5
	Opis	Wartość parametru w ramieniu interwencji i komparatora to odsetek pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy.
Punkt końcowy 4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	RR
	Wartość	2.09
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1.41
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	3.11
	Wartość p	p=000,3
Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 18	

	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 8
	Opis	Wartość parametru w ramieniu interwencji i komparatora to odsetek pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy.
Punkt końcowy 5	Zdarzenia niepożądane łącznie	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	RR
	Wartość	1.08
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1.04
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1.13
	Wartość p	p=0,0003
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 96
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 88
	Opis	Wartość parametru w ramieniu interwencji i komparatora to odsetek pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy.

Krzywe przeżycia całkowitego wg Kaplana i Meiera (EFC6193).



Profil bezpieczeństwa Kabazytakselu, stosowanego w leczeniu dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. oceniano na podstawie danych pochodzących z ChPL. Najczęstsze działania niepożądane przedstawiono w tabeli.

Bezpieczeństwo kabazytakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oceniano w badaniu klinicznym III fazy, prowadzonym z randomizacją metodą otwartej próby, z udziałem 371 pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, otrzymujących kabazytaksel w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> pc. co trzy tygodnie. Średni czas trwania leczenia kabazytakselom wynosił 6 cykli.

Najczęściej występującymi (≥10%) działaniami niepożądanymi wszystkich stopni były: niedokrwistość (97,3%), leukopenia (95,7%), neutropenia (93,5%), trombocytopenia (47,4%) i biegunka (46,6%). Najczęściej występującymi (≥5%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥3. w grupie otrzymującej kabazytaksel były: neutropenia (81,7%), leukopenia (68,2%), niedokrwistość (10,5%), gorączka neutropeniczna (7,5%), biegunka (6,2%).

U 68 pacjentów (18,3%) przerwano stosowanie kabazytakselu z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania stosowania kabazytakselu była neutropenia.



## Dodatkowe informacje dot. badania

Pomiędzy obiema grupami nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w progresji bólu i odpowiedzi bólowej.

W badaniu TROPIC w grupie przyjmujące kabazytaksel w porównaniu do grupy przyjmującej mitoksantron wykazano statystycznie istotne wyższe odsetki pacjentów, u których wystąpiły następujące zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia: neutropenia, neutropenia wymagająca interwencji medycznej, gorączka neutropeniczna, leukopenia, anemia, trombocytopenia, z czego najczęstszym hematologicznym zdarzeniem niepożądanym 3. lub 4. stopnia była neutropenia, która wystąpiła u ponad 80% pacjentów.

Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku powyżej 18 lat z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których choroba była mierzalna wg kryteriów RECIST lub niemierzalna, z równoczesnym wzrostem stężenia PSA albo pojawieniem się nowych zmian, i wskaźnikiem sprawności 0 do 2 wg skali ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group). Pacjenci musieli również spełnić następujące kryteria laboratoryjne: liczba neutrofilów >1500/mm<sup>3</sup>, płytek krwi >100 000/mm<sup>3</sup>, stężenie hemoglobiny >10 g/dl, kreatyniny <1,5 × GGN, całkowitej bilirubiny <1 × GGN, aktywność AspAT i AlAT <1,5 × GGN.

Do badania nie kwalifikowano pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, zawałem mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, pacjentów z nieleczonymi zaburzeniami rytmu serca, dusznicą bolesną i (lub) nadciśnieniem tętniczym.

Cechy demograficzne, w tym wiek, rasa i stan sprawności wg ECOG (0 do 2) były podobne w obydwu grupach. Średnia wieku w grupie pacjentów otrzymujących kabazytaksel wynosiła 68 lat, zakres (46–92) a dystrybucja rasowa wynosiła 83,9% osób rasy kaukaskiej, 6,9% rasy azjatyckiej i (lub) orientalnej, 5,3% rasy czarnej i 4% innej.

## 6. SZACOWANIE LYG

Dla ocenianej interwencji nie przeprowadzono analizy LYG.

## 7. ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE

W celu odnalezienia informacji na temat statusu refundacyjnego ocenianej technologii w innych krajach przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji finansowych następujących krajów i instytucji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne odnoszące się do ocenianej technologii: TAK  
Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 8. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne**

Organizacja, rok, zasięg/kraj, link	Wynik oceny	Uzasadnienie
NCPE, 2012, Irlandia <sup>2</sup>	negatywna	Kabazytaksel (Jevtana) w proponowanej cenie nie jest kosztowo-efektywny w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami wcześniej leczonych schematem leczenia zawierającym docetaksel.

<sup>2</sup> <http://www.ncpe.ie/drugs/carbazitaxel-jevtana-for-prostate-cancer/>

AWMSG, 2011, Walia <sup>3</sup>	odstępiono od oceny	Produkt leczniczy cabazitaxel (Jevtana) spełnił kryteria wykluczenia ze względu na oceną prowadzoną przez NICE.
PBAC, 2021, Australia <sup>4</sup>	pozytywna	PBAC zalecił umieszczenie preparatu Cabazitaxel Ever Pharma na liście do leczenia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami opornymi na kastrację, na takich samych warunkach jak Jevtana, obecnie znajdująca się na liście leków finansowanych.
SMC, 2016, Szkocja <sup>5</sup>	pozytywna warunkowa	Kabazytaksel (Jevtana) jest dopuszczony do ograniczonego użytku w ramach NHS Scotland w ramach ocenianego wskazania, lub stosowanie u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 225 mg/m <sup>2</sup> (trzy cykle) docetakselu i których stan sprawności wg ECOG wynosi 0 lub 1.
HAS, 2020, Francja <sup>6</sup>	pozytywna	Komitet uważa, że rzeczywista korzyść ze stosowania preparatu CABAZITAXEL ACCORD 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest ważna we wskazaniu zgodnym z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Komitet wydaje pozytywną opinię w sprawie umieszczenia na liście produktów leczniczych dopuszczonych do stosowania w szpitalu we wskazaniu i dawkach zgodnych z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Oceniany produkt leczniczy jest hybrydą, która nie zwiększa rzeczywistych korzyści porównaniu ze referencyjnym produktem leczniczym (JEVTANA).
NICE, 2016, Anglia <sup>7</sup>	pozytywna warunkowa	Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest zalecany jako opcja leczenia nawrotowego raka gruczołu krokowego z przerzutami u osób, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii docetakselem, tylko jeśli: -osoba ma status sprawności wg ECOG 0 lub 1;-osoba otrzymała 225 mg/m <sup>2</sup> lub więcej docetakselu; -leczenie kabazytakselem przerywa się, gdy choroba postępuje lub po maksymalnie 10 cyklach (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej). Ponadto kabazytaksel jest zalecany tylko wtedy, gdy firma zapewni kabazytaksel ze zniżką w programie dostępu pacjenta uzgodnioną z Departamentem Zdrowia.
IQWiG, 2012, Niemcy <sup>8</sup>	pozytywna	Na podstawie przedstawionych wyników i biorąc pod uwagę kategorie wyników i rozmiary skutków, zakres i prawdopodobieństwo dodatkowej korzyści ze składnika aktywnego kabazytakselu ocenia się w następujący sposób: -w przypadku pacjentów w wieku ≥ 65 lat, dla których dalsze leczenie docetakselem nie jest już możliwe (populacja z najlepszą opieką podtrzymującą), istnieje wskazanie na znaczną dodatkową korzyść kabazytakselu/prednizonu/BSC w porównaniu z mitoksantronem/prednizonem/BSC. -w przypadku pacjentów w wieku 65 lat, dla których ponowne leczenie docetakselem nie jest już opcją (populacja z najlepszą opieką podtrzymującą), istnieje wskazówka dotycząca dodatkowej korzyści (zakres niemierzalny, co najwyżej znaczący) kabazytakselu / prednizonu / BSC w porównaniu z mitoksantronem / prednizonem / BSC. Te ogólne stwierdzenia dotyczące zakresu dodatkowej korzyści opierają się na agregacji zakresu dodatkowej korzyści uzyskanej na poziomie wyniku. Dodatkowa korzyść kabazytakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w porównaniu z docetakselem w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem nie została udowodniona w przypadku pacjentów, u których istnieje możliwość ponownego leczenia docetakselem (populacja docetakselowa reterapeutyczna).

## 8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Cabazitaxel Accord Kabazytaksel) we wskazaniu: w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. zidentyfikowano następujące niepewności odnoszące się do metodyki materiału dowodowego i/lub przenoszalności wyników badania do warunków polskich (ang. *transferability*) i/lub innych danych wykorzystanych do szacowania populacji lub danych epidemiologicznych:

Badanie miało charakter otwarty, co może wpływać na uzyskane wyniki. Uznano, iż brak zaślepienie nie miał dużego wpływu na wyniki pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie całkowite.

W badaniu TROPIC podawano maksymalnie 10 cykli leczenia. ChPL Cabazitaxel Accord nie wskazuje na maksymalną ilość możliwych do zastosowania cykli leczenia.

Komparator zastosowany w badaniu TROPIC, tj. mitoksantron, wynikał z ówczesnej praktyki klinicznej i ograniczonej dostępności do innych interwencji. Natomiast od 2010 roku wykazano skuteczność nowych terapii systemowych w przedłużaniu przeżycia całkowitego pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację i obecna praktyka kliniczna różni się od tej mającej miejsce w czasie

<sup>3</sup><https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/cabazitaxel-jevtana/>

<sup>4</sup> <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/cabazitaxel-psd-mar-2021.pdf>

<sup>5</sup> [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1394/cabazitaxel\\_jevtana\\_2nd\\_resub\\_final\\_nov\\_2016\\_amended\\_081216\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1394/cabazitaxel_jevtana_2nd_resub_final_nov_2016_amended_081216_for_website.pdf)

<sup>6</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18819\\_CABAZITAXEL\\_ACCORD\\_PIS\\_INS\\_AvisDef\\_CT18819.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18819_CABAZITAXEL_ACCORD_PIS_INS_AvisDef_CT18819.pdf)

<sup>7</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta391/resources/cabazitaxel-for-hormonerelapsed-metastatic-prostate-cancer-treated-with-docetaxel-pdf-82602905134021>

<sup>8</sup>[https://www.iqwig.de/download/a11-24\\_cabazitaxel\\_kurzfassung\\_nutzenbewertung\\_35a\\_sgb\\_v.pdf](https://www.iqwig.de/download/a11-24_cabazitaxel_kurzfassung_nutzenbewertung_35a_sgb_v.pdf)

przeprowadzania badania TROPIC [AWA Jevtana (kabazytaksel) OT.4331.42.2018]<sup>9</sup>. Mitoksantron zgonie z ChPL Mitoxantron Sandoz<sup>10</sup> jest zarejestrowany „w leczeniu paliatywnym (np. łagodzeniu bólu) w związku z opornym na kastrację, zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego” oraz w Polsce nie jest refundowany w leczeniu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego zgodnie z Obwieszczeniem MZ.

W ChPL Cabazitaxel Accord wskazano, że podgrupa 59 pacjentów otrzymywała wcześniej skumulowaną dawkę docetakselu <225 mg/m<sup>2</sup> pc. (29 pacjentów w grupie kabazytakselu, 30 pacjentów w grupie mitoksantronu). Nie odnotowano znamiennej różnicy w całkowitym przeżyciu dla wskazanych pacjentów.[HR (95%CI) 0,96 (0,49-1,86)]. EMA podkreśla, iż nie ma wystarczających dowodów, aby stwierdzić brak korzyści z leczenia w tej podgrupie pacjentów.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability): dystrybucja rasowa wynosiła 83,9% osób rasy kaukaskiej, 6,9% rasy azjatyckiej i (lub) orientальной, 5,3% rasy czarnej i 4% innej.

Dla wszystkich domen ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie, z wyjątkiem domeny zaślepienie badaczy i pacjentów, gdzie ryzyko oceniono jako umiarkowane, ze względu na otwarty charakter badania. Uznano, iż brak zaślepienie nie miał dużego wpływu na wyniki pierwszorzędnego punktu końcowego - jakim było przeżycie całkowite.

## 9. DODATKOWE INFORMACJE

Na stronie internetowej amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) nie odnaleziono alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cabazitaxel Accord.

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) oraz europejskiej agencji leków EMA odnaleziono komunikat dot. ryzyka popełnienia błędu w przygotowaniu produktu Cabazitaxel Accord oraz pomyłki z produktem Jevtana (60 mg/1,5 ml) koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.<sup>11</sup>

## 10. PIŚMIENNICTWO

Tabela 9 Źródła danych/(Bibliografia

EMA: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cabazitaxel-accord">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cabazitaxel-accord</a>
Badanie TROPIC: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00417079">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00417079</a>

9 AWA Jevtana (kabazytaksel) OT.4331.42.2018:  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/210/AWA/OT.4331.42.2018\\_Jevtana\\_17.01.2019\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/210/AWA/OT.4331.42.2018_Jevtana_17.01.2019_BIP.pdf)

<sup>10</sup> ChPL Mitoxantron Sandoz: [https://www.sandoz.pl/sites/www.sandoz.pl/files/2019-08-25%20Mitoxantron%20Sandoz%20ChPL%20%28IB\\_39%29%20corr.pdf](https://www.sandoz.pl/sites/www.sandoz.pl/files/2019-08-25%20Mitoxantron%20Sandoz%20ChPL%20%28IB_39%29%20corr.pdf)

<sup>11</sup> <http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Cabazitaxel.pdf>