



Warszawa, 21 grudnia 2018r.

Szanowny Pan
Roman Topór-Mądry
Prezes
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ul. Karolkowa 30
01-207 Warszawa

Dotyczy: *uzupełnienia analiz dla wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Jevtana, Cabazitaxelum, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg/1,5 ml, 1, fiol. 15 ml (EAN: 5909990850501) znak sprawy: PLR.4600.3314.2018 względem wymagań minimalnych*

Szanowny Panie Prezesie,

Bardzo dziękujemy za spotkanie w dniu 18 grudnia br. w Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz możliwość bezpośredniego odniesienia się do uwag wskazanych przez Agencję w piśmie znak: OT.4331.42.2018.AKP.2 z dnia 5 grudnia 2018r. dotyczących niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego

- **Jevtana, Cabazitaxelum, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg/1,5 ml, 1, fiol. 15 ml (EAN: 5909990850501) znak sprawy: PLR.4600.3314.2018** w ramach programu lekowego „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61),

względem „minimalnych wymagań” Agencji określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U.2012.388).

Poniżej przedstawiamy finalne stanowisko Wnioskodawcy.

UWAGA 1: DOTYCZĄCA AKTUALNOŚCI EUROPEJSKICH WYTYCZNYCH KLINICZNYCH EAU 2017 ORAZ AMERYKAŃSKICH WYTYCZNYCH AUA 2018

W ramach uzupełnienia przedstawiono poniżej kluczowe elementy zaktualizowanych wytycznych w kontekście stosowania kabazytakselu w leczeniu raka prostaty.

W wytycznych europejskich, autorzy pozostawiają wybór między **kabazytakselem, abirateron, enzalutamidem i radem-223** lekarzowi prowadzącemu w oparciu o ocenę stanu sprawności przed leczeniem, objawy choroby, preferencje pacjenta, choroby współistniejące czy też nasilenie choroby. Zatem podobnie jak we wcześniej zidentyfikowanych zaleceniach, zarówno zaktualizowane wytyczne europejskie jak i amerykańskie nie wskazują na jednoznacznie preferowaną opcję leczenia chorych po docetakselu.

Tab. 1. Wytyczne postępowania w CRPC.

Wytyczne	Zalecenia
<i>European Association of Urology, EAU 2018ⁱ</i>	<p>Silne zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy leczyć chorych z mCRPC lekami przedłużającymi przeżycie. Podstawą wyboru leczenia pierwszego rzutu jest stan sprawności, objawy, choroby współistniejące, lokalizacja i nasilenie choroby (możliwe leki w porządku alfabetycznym: abirateron, docetaksel, enzalutamid, rad-223, sipuleucel-T). W przypadku chorych mCRPC kwalifikujących się do terapii cytotoksycznej, należy stosować docetaksel w dawce 75 mg/m² co 3 tyg. U pacjentów z mCRPC i progresją po chemioterapii docetakselem należy oferować terapię przedłużającą opcje leczenia przedłużającego życie, takie jak abirateron, kabazytaksel, enzalutamid i rad-223. Decyzja dotycząca leczenia mCRPC w leczeniu drugiego rzutu powinna być oparta na stanie sprawności przed leczeniem, objawach, preferencji pacjenta, chorobach współistniejących i nasileniu choroby. <p><u>Wymienia opcje leczenia w ramach drugiej linii leczenia mCRPC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kabazytaksel, abirateron, enzalutamid, rad 223. <p>Wybór <u>kolejnej linii leczenia</u> mCRPC, tj. po DOC i jednej linii leczenia hormonalnego, jest jeszcze nieokreślony. Właściwymi opcjami wydają się zarówno rad 223 i kabazytaksel.</p>
<i>American Urological Association, AUA 2018ⁱⁱ</i>	<p>Zalecenia dotyczące chorego z mCRPC z objawami choroby, w dobrym stanie sprawności i z wcześniejszą chemioterapią docetakselem:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lekarze powinni oferować leczenie abirateronem z prednizonem, kabazytakselem lub enzalutamidem u pacjentów z mCRPC o dobrym stanie sprawności, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię docetakselem. Jeśli pacjent otrzymywał abirateron plus prednizon przed chemioterapią docetakselem, należy mu podać kabazytaksel lub

Wytyczne	Zalecenia
	<p>enzalutamid (standard postępowania; poziom wiarygodności: stopień A [abirateron plus prednizon i enzalutamid] / B [kabazytaksel]).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekarze mogą oferować ketokonazol i steroidy pacjentom z mCRPC o dobrym stanie sprawności, którzy otrzymali wcześniej docetaksel, jeśli abirateron z prednizonem, kabazytaksel lub enzalutamid są niedostępne. (opcja; poziom wiarygodności: stopień C). • Lekarze mogą oferować ponowne leczenie docetakselem pacjentom z mCRPC o dobrym stanie sprawności, którzy odnosili korzyści w momencie przerwania leczenia (ze względu na odwracalne działania niepożądane) chemioterapii docetakselem (opcja; poziom wiarygodności: stopień C). • Lekarze powinni oferować rad-223 pacjentom z objawami przerzutów kostnych z mCRPC o dobrym stanie sprawności, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię docetakselem i bez choroby trzewnej. (standard postępowania; poziom wiarygodności: stopień B). <p>Zalecenia dotyczące chorego z mCRPC z objawami choroby, w słabym stanie sprawności i z wcześniejszą chemioterapią docetakselem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekarze powinni oferować opiekę paliatywną pacjentom z mCRPC o słabym stanie sprawności, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię docetakselem. Alternatywnie, dla wybranych pacjentów, klinicyści mogą oferować leczenie abirateronem z prednizonem, enzalutamidem, ketokonazolem i steroidami lub terapią radionuklidami (opinia eksperta). • Lekarze nie powinni proponować systemowej chemioterapii lub immunoterapii u pacjentów z mCRPC o słabym stanie sprawności, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię docetakselem (opinia eksperta).

UWAGA NR 2 DOTYCZĄCA BRAKU W ANALIZIE KLINICZNEJ (AKL) OPISU PROBLEMU ZDROWOTNEGO UWZGLĘDNIAJĄCEGO PRZEGLĄD DOSTĘPNYCH W LITERATURZE NAUKOWEJ WSKAŹNIKÓW EPIDEMIOLOGICZNYCH (W TYM WSKAŹNIKA ROZPOWSZECHNIENIA CHOROBOWOŚCI)

Wskaźniki chorobowości zostały przedstawione w analizie problemu decyzyjnego w rozdziale 2.4 (*Epidemiologia i obciążenie chorobą*) na stronie 20.ⁱⁱⁱ

Współczynniki epidemiologiczne dla Polski zostały opracowane wg danych KRN za 2015 rok oraz danych NFZ za 2017.

Zachorowalność:

- **76,37 na 100 000** (współczynniki surowy); 14 211 zachorowania.

Chorobowość:

Zgodnie z danymi NFZ raportowanymi w analizie weryfikacyjnej dla leku Xtandi, enzalutamidum, kapsułka miękka, 40 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991080938, we wskazaniu: w ramach programu lekowego: "Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10: C61)" w 2017 roku liczba chorych z rozpoznaniem C61 wyniosła 123 652.^{iv}

Przyjmując populację Polski na poziomie 38 433 558 (dane GUS za 2017 rok^v), współczynniki chorobowości można oszacować na poziomie 321,73 na 100 000.

Umieralność:

- **26,20 na 100 000** (współczynniki surowy); 4 876 zgony w 2015 r.

UWAGA NR 3 DOTYCZĄCA PRZYJĘCIA W ANALIZACH EKONOMICZNEJ ORAZ WPLYWU NA BUDŻET RÓŻNEGO CZASU AKTYWNEGO LECZENIA DLA OCENIANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w przypadku porównywalnej skuteczności terapii (brak możliwości wykazania przewag którejkolwiek z analizowanych technologii medycznych) przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów dla kabazytakselu i hormonoterapii (abirateron, enzalutamid).

W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono wszystkie koszty różnicujące, biorąc pod uwagę różne średnie czasy aktywnego leczenia (szacowany jako średni czas trwania terapii w badaniach) dla ocenianej interwencji i komparatorów

Do oceny kosztów związanych z uzyskaniem korzyści klinicznych, zarówno w analizie ekonomicznej jak i analizie wpływu na budżet, to właśnie raportowany średni czas trwania leczenia jest najbardziej wiarygodnym parametrem. Jest to wiarygodny parametr do oceny zużycia zasobów medycznych, a w konsekwencji kosztów terapii z uwagi na to, że oprócz czasu do progresji choroby odzwierciedla również m.in. aspekty związane z przerwaniem leczenia, przestrzeganiem zaleceń lekarskich lub tolerancją leczenia.

Co więcej, średni czas trwania leczenia kabazytakselom jest inny niż średni czas leczenia hormonoterapią (a nawet w przypadku różnych produktów stosowanych w hormonoterapii mamy różne czasy bez progresji), który był raportowany w odpowiednich badaniach i został potwierdzony w badaniach obserwacyjnych. Specyfika leczenia chemioterapeutykami i hormonami powoduje, że długość stosowania leczenia wynika z różnic w tolerancji leczenia i preferencji chorych w związku z podaniem dożylnym.

Stąd przyjęty wariant podstawowy (w analizach AE i BIA) z uwzględnieniem różnic w czasie trwania leczenia jest merytorycznie uzasadniony. Tym samym wyznaczenie ceny progowej jest zgodne z zapisami art. 13 ustawy o refundacji.

1. Porównywalna skuteczność analizowanych terapii

Ze względu na brak zidentyfikowanych badań dotyczących stosowania **kabazytakselu w porównaniu z abirateronem, enzalutamidem, radem-223** w docelowej populacji chorych, ani badań ze wspólnym komparatorem, nie jest możliwe przeprowadzenie ilościowego porównania ich skuteczności i bezpieczeństwa z kabazytakselom, a próby porównania jakościowego są obciążone istotnymi ograniczeniami. W związku z powyższym przedstawiono zestawienie wyników badań RCT (w formie tabelarycznej i opisowej). Biorąc pod uwagę ograniczenia porównania badań między sobą (istotne różnice w projektach badań oraz włączanych do nich populacji pacjentów), wydaje się, że nie jest możliwe wykazanie przewag jednej technologii nad drugą. Tym samym przyjęcie założenia o porównywalnej skuteczności jest uzasadnione.

Podobnie autorzy rekomendacji klinicznych (m.in. EAU 2018¹) nie wskazują opcji preferowanych u chorych po leczeniu docetakselom, a decyzja dotycząca leczenia mCRPC w leczeniu drugiego rzutu powinna być oparta na stanie sprawności przed leczeniem, objawach, preferencji pacjenta, chorobach współistniejących i nasileniu choroby.

Zestawienie porównywalnych wyników dla CAB, ABI, ENZ i RAD w kontekście przeżycia całkowitego przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Zestawienie wyników dla CAB, ABI, ENZ i RAD dla przeżycia całkowitego na podstawie badań RCT.

TROPIC	COU-AA-301	AFFIRM	ALSYMPCA
CAB vs MIT (aktywne leczenie)	ABI vs placebo	ENZ vs placebo	RAD vs placebo*
CAB 15,1 mies. MIT 12,7 mies. CAB vs MIT, HR=0,72	ABI 15,8 mies. vs PLA 11,2 mies. ABI vs PLA, HR=0,74	ENZ 18,4 mies. PLA 13,6 mies. ENZ vs PLA, HR=0,63	RAD: 14,4 PLA: 11,3 RAD vs PLA: HR=0,70

* subpopulacja chorych leczonych wcześniej DOC.

2. Analiza minimalizacji kosztów i ocena kosztów całkowitych terapii jest zgodna z wytycznymi AOTMiT

W związku z powyższym wykonano analizę minimalizacji kosztów, która zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych „(...) jest przedstawiana, jeśli wiarygodne dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych programów zdrowotnych) są równe. W takim przypadku analiza polega tylko na porównaniu kosztów.”, które to są jedynym elementem różnicującym w przypadku takiej analizy.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem **wszystkich istotnych kosztów różnicujących koszty całkowite terapii**, tj.:

- kosztów nabycia substancji czynnych w średnim okresie trwania terapii,
- podania leków,
- leczenia skojarzonego prednizonem/prednizolonem,
- profilaktyki czynnikami stymulującymi wzrost kolonii granulocytarnych,
- kwalifikacji do programu i monitorowania w programie,
- oraz kosztów po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego

występujących w średnim czasie trwania terapii poszczególnymi lekami.

3. Średni czas trwania terapii wynika wprost z danych klinicznych

Czas do progresji choroby nie jest dobrym parametrem do określenia średniego czasu trwania terapii, szczególnie w kontekście chemioterapii, ponieważ nie uwzględnia przerywania leczenia pomimo braku progresji, ze względu na działania niepożądane, nietolerancję czy preferencje chorych (dożylne podanie kabazytakselu). Tym samym będąc kluczowym parametrem skuteczności, jego wykorzystanie w analizie ekonomicznej dla chemioterapeutyków powoduje przeszacowanie rzeczywistego zużycia leków i kosztów terapii.

Ponadto porównanie wyników dotyczących progresji dla CAB z ABI, ENZ i RAD jest mocno ograniczone ze względu na różne definicje progresji w badaniach. Przeżycie wolne od progresji choroby jako złożony punkt końcowy z progresji nowotworu, progresji PSA, progresji bólu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny raportowano jedynie w badaniu TROPIC. Definicja PFS w badaniu TROPIC była szersza niż w pozostałych badaniach, w związku z czym w pozostałych badaniach dużo łatwiej osiągnąć dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby.

Dobrym parametrem wydaje się być czas stosowania leczenia (DOT, ang. *days of therapy*) albo mediana (średnia) liczba cykli stosowania leku. Oba parametry oprócz czasu do progresji choroby biorą pod uwagę m.in. przerywanie leczenia w związku brakiem skuteczności, przestrzeganiem zaleceń lekarskich lub tolerancją leczenia. Stąd do oceny kosztów związanych z uzyskaniem korzyści klinicznych to właśnie raportowany czas stosowania leczenia jest najbardziej wiarygodnym parametrem do oceny zużycia zasobów medycznych, a w konsekwencji kosztów terapii.

Warto podkreślić, że w opublikowanej w ostatnim czasie Analizie weryfikacyjnej AOTMiT w związku ze zleceniem MZ nr 008/2017 dotyczącym analizowanej jednostki chorobowej (wniosek o objęcie refundacją enzalutamidu w ramach

programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”) uwzględniono wartości długości leczenia abirateronem (5,6 miesiąca) i enzalutamidem (8,3 miesiąca), które **odpowiadają bezpośrednio czasom do progresji nowotworu w badaniach rejestracyjnych dla ABI i ENZ, tj. COU-AA-301 i AFFIRM..**^{vi}

Kierując się analogicznym podejściem, w analizie wpływu na budżet dla Jevtana uwzględniono długość leczenia dla kabazytakselu na podstawie raportowanej w publikacji mediany liczby cykli z badania TROPIC (tj. 6 cykli)^{vii}.

Co więcej, w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym **FLACBład! Nie zdefiniowano zakładki.** (europejskie badanie wielośrodkowe przeprowadzone w Polsce oraz Francji, Hiszpanii, UK, Grecji i Turcji, potwierdzono wyniki z badania randomizowanego, gdzie mediana czasu leczenia w podgrupie chorych leczonych kabazytakselem po docetakselu wyniosła właśnie **6 cykli**).

W związku z tym, w analizach - ekonomicznej i wpływu na budżet wykorzystano dane wprost z badań klinicznych, w których raportowano medianę liczby cykli stosowania leku oraz tych przytaczanych w analizach weryfikacyjnych AOTMiT dotyczących oceny stosowania abirateronu, enzalutamidu i radu-223, w których weryfikowano długość terapii i co do których analitycy nie zgłaszali uwag. Poniżej w tabeli 3 przedstawiono uwzględnione w analizach długości terapii ocenianej interwencji oraz komparatorów.

Tab. 3. Długość terapii kabazytakselem, abirateronem, enzalutamidem, radem-223.

Lek	Liczba cykli/miesiące terapii	Liczba dni terapii	Źródło
Kabazytaksel	6 cykli 21-dniowych	126	badanie TROPIC
Abirateron	5,6 miesiąca	170	badanie COU-AA-301 (rPFS), Zlecenie MZ dla AOTMiT nr 008/2017
Enzalutamid	8,3 miesiąca	253	badanie AFFIRM (rPFS), Zlecenie MZ dla AOTMiT nr 008/2017
Ra-223	6 cykli 28-dniowych	168	badanie ALSYMPCA

Ponadto w zapisie wnioskowanego programu lekowego jest dopuszczona możliwość stosowania maksymalnie 10 cykli leczenia CAB, zgodnie z protokołem badania klinicznego TROPIC. Niemniej mediana cykli leczenia CAB wyniosła 6 cykli, co oznacza, że co najmniej połowa chorych była leczona CAB przez nie więcej niż 6 cykli, a druga połowa przez nie mniej niż 6 cykli, ale maksymalnie 10. Ponadto należy pamiętać, że chemioterapia może być wcześniej przerywana z powodu zdarzeń niepożądanych i niepełnej tolerancji leczenia, tj. następuje dyskontynuacja leczenia pomimo braku progresji choroby.

W związku z powyższym, ze względu na różnice w definicji PFS oraz różny czas leczenia, a przede wszystkim inne mechanizmy działania kabazytakselu i leków hormonalnych uprawnione jest przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów z wykorzystaniem różnych czasów stosowania leków, pomimo że wszystkie analizowane technologie oferują podobne zmniejszenie ryzyka zgonu.

4. Zapisy wytycznych oceny technologii medycznych uzasadniają przyjętą strategię analityczną

Ponadto zgodnie z zapisami wytycznych należy przyjąć horyzont czasowy wystarczający, by wykazać trwałe różnice w kosztach i wynikach porównywanych strategii. Umożliwia to przyjęcie czasów, w których uzyskujemy efekty zdrowotne i w których są adresowane wszystkie koszty związane z leczeniem. Porównanie kosztów jednakowego czasu trwania terapii

dla ocenianej interwencji i komparatorów w praktyce oznaczające przyjęcie horyzontu 1 opakowania byłoby podejściem nieuzasadnionym w kontekście przytoczonych wyżej dowodów naukowych zarówno z badań randomizowanych, jak i obserwacyjnych.

5. Uwzględnienie średniego czasu trwania terapii w kalkulacji kosztów zostało już zaakceptowane podczas oceny kladrybiny, co zakończyło się wydaniem pozytywnej Rekomendacji Prezesa AOTMiT

Zaproponowana metoda liczenia kosztów CAB w analizie minimalizacji kosztów została już wcześniej zastosowana z sukcesem w przypadku oceny leków w leczeniu stwardnienia rozsianego.

W Zleceniu MZ nr 121/2018 dla kladrybiny w „*Leczeniu stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)*” wykorzystano technikę minimalizacji kosztów dla porównania kladrybiny z alemtuzumabem, natalizumabem i fingolimodem. Należy zauważyć, że w horyzoncie 4 lat (długość horyzontu sugerowana przez analityków AOTMiT) koszty zakupu kladrybiny i alemtuzumabu naliczane są jedynie w 1 i 2 roku analizy, podczas gdy koszty nabycia natalizumabu i fingolimodu przez wszystkie 4 lata analizy. Lek otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT.^{viii}

Przy lekach z innych grup terapeutycznych (inne mechanizmy działania i grupy farmakoterapeutyczne) odmienna długość leczenia wpływająca na rzeczywiste koszty całkowite terapii jest zjawiskiem naturalnym o czym dodatkowo wskazuje powyższy przykład pozytywnie oceniony przez AOTMiT.

Mamy nadzieję, że wyżej przedstawione wyjaśnienia i uzupełnienia w sposób wyczerpujący odpowiadają na Państwa wątpliwości w kontekście przygotowywanej analizy weryfikacyjnej oraz w dalszej kolejności, rekomendacji refundacyjnej dla produktu leczniczego Jevtana. W razie jakichkolwiek pytań pozostajemy do dyspozycji.

Z wyrazami szacunku,

Ewelina Bernaszuk
Kierownik ds. Ekonomiki Zdrowia
Sanofi – Aventis Sp. z o.o.

ⁱ EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>

ⁱⁱ Prostate Cancer: Castration-Resistant (2013; amended 2018). Lowrance WT, Murad MH, Oh WK, Jarrard DF, Resnick MJ, Cookson MS. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment 2018. J Urol. 2018 Aug 4. pii: S0022-5347(18)43671-3.

ⁱⁱⁱ Budka K, Wrona W, Niewada M. Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, sierpień 2018.

^{iv} Zlecenie 116/2018. Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5587-116-2018-zlc> [stan na 10.12.2018].

^v Główny Urząd Statystyczny. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/>.

^{vi} Zlecenie 008/2017. Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetaksemem. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4838-008-2017-zlc> [stan na 27.07.2018].



^{vii} De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.

^{viii} Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie MZ nr 121/2018. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5597-121-2018-zlc>