



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Jevtana (kabazytaksel)
we wskazaniu:

Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka
gruczołu krokowego (ICD-10 C61)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.42.2018

Data ukończenia: 17 stycznia 2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Sanofi-Aventis 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ABI	Octan abirateronu
ADT	Terapia antyandrogenowa (ang. androgen deprivation therapy)
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
AR	Analiza racjonalizacyjna
ART	Leki nakierowane na receptor androgenowy (ang. androgen receptor-targeted agent)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUA	American Urological Association
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
bd	Brak danych
CAB	Kabazytaksel
CCO	Cancer Care Ontario Clinical
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CRPC	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. castration-resistant prostate cancer)
CTCAE	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CTH	Chemioterapia
CUP	Compassionate Use Programmes
CZN	Cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOC	Docetaksel
EAP	Expanded Access Programme
EAU	European Association of Urology
ECHO	Echokardiografia
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EKG	Elektroardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ENZ	Enzalutamid
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor)
GGN	Górna granica normy

HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
HTH	Hormonoterapia
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LHRH	Hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. luteinizing-hormone-releasing hormone)
mCRPC	Przerzutowy rak gruczoł krokowego oporny na kastrację (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MIT	Mitoksantron
MR	Rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCI-CTCAE	National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	Nie dotyczy
ne	Nie oszacowano (ang. not estimated)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pc	Powierzchnia ciała
PCWG	Prostate Cancer Working Group
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PKB	Produkt krajowy brutto
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PRE	Prednizon
PSA	Antygen specyficzny dla prostaty (ang. prostate specific antigen)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RAD	Dichlorek radu Ra-223
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
RGK	Rak gruczołu krokowego
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RTG	Rentgen
SD	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania leczenia (ang. treatment emergent adverse events)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	Tomografia komputerowa
TRUS	Ultrasonografia przezodbytnicza (ang. transrectal ultrasonography)
TTF	Czas do niepowodzenia terapii (ang. time to failure)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
USG	Ultrasonografia
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	39
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	39

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	40
4.3.	Komentarz Agencji	42
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	44
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	47
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	48
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	51
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	52
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	53
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	54
5.4.	Komentarz Agencji	55
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	56
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	56
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	60
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	63
6.4.	Komentarz Agencji	63
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	65
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	66
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	67
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	69
11.	Kluczowe informacje i wnioski	71
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	74
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	75
14.	Źródła.....	76
15.	Załączniki.....	82

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 14.11.2018
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.3314.2018.17.MN

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Jevtana, (kabazytaksel) koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg/1,5 ml, EAN: 5909990850501
 - Wnioskowane wskazanie:
„Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 Paris
Francja

Wnioskodawca

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 14.11.2018, znak PLR.4600.3314.2018.17.MN (data wpływu do AOTMiT 15.11.2018), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jevtana, (kabazytaksel) koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg/1,5 ml, EAN: 5909990850501

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 04.12.2018, znak OT.4331.42.2018.AKP.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.12.2018.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Jevtana stosowanego w leczeniu hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami, [REDACTED], Warszawa 2018
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Jevtana stosowanego w leczeniu hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami, [REDACTED], Warszawa 2018
- Analiza ekonomiczna dla leku Jevtana stosowanego w leczeniu hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami, [REDACTED], Warszawa 2018
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Jevtana stosowanego w leczeniu hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami, [REDACTED], Warszawa 2018
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Jevtana stosowanego w leczeniu hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami, [REDACTED], Warszawa 2018
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Jevtana (kabazytaksel) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4331.42.2018.AKP.2

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Jevtana, 60 mg, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg, 1 fiol. 1,5 ml kod EAN 5909990850501
Kod ATC	L01CD04 Leki przeciwnowotworowe, taksany
Substancja czynna	Kabazytaksel
Wnioskowane wskazanie	Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61) w ramach programu lekowego.
Dawkowanie	<p>Produkt Jevtana jest przeznaczony do stosowania w oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.</p> <p>W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia działań niepożądanych zaleca się premedykację, która składa się z: leku przeciwhistaminowego, kortykosteroidu oraz antagonisty receptora H₂. Zaleca się profilaktyczne leki przeciwwymiotne oraz odpowiednie nawodnienie pacjenta w czasie trwania leczenia.</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Jevtana wynosi 25 mg/m² 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.</p> <p>Należy zmniejszyć dawkę leku w przypadku wystąpienia takich działań niepożądanych jak: długotrwała (powyżej 1 tygodnia) neutropenia stopnia $\geq 3^*$, gorączka neutropeniczna lub zakażenie w przebiegu neutropenii, biegunka stopnia $\geq 3^*$ (lub utrzymująca się pomimo zastosowanego leczenia), obwodowa neuropatia stopnia ≥ 2. Jeśli u pacjenta pomimo zmniejszonej dawki nadal występuje którekolwiek z wymienionych działań niepożądanych należy rozważyć dalsze zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.</p> <p><u>Specjalne grupy pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Kabazytaksel jest intensywnie metabolizowany w wątrobie. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawkę do 20 mg/m² pc, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami do 15 mg/m² pc, natomiast pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy podawać leku Jevtana. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i dokładnie monitorować bezpieczeństwo stosowania podczas podawania kabazytakselu. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Kabazytaksel jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki. Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek niewymagających hemodializy. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ze względu na ograniczone dane należy zachować szczególną ostrożność i monitorować ich w trakcie leczenia. Pacjenci w podeszłym wieku: brak specjalnych zaleceń. Dzieci i młodzież: nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego. <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi będącymi silnymi induktorami lub inhibitorami CYP3A. Jednak jeśli istnieje konieczność jednoczesnego stosowania silnego inhibitora CYP3A oraz Jevtana, należy podać mniejszą dawkę od zalecanej.</p>
Droga podania	Jevtana, 60 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji – podanie dożylnie (po ostatecznym rozcieńczeniu).
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kabazytaksel jest lekiem przeciwnowotworowym działającym przez zakłócenie sieci połączeń mikrotubul w komórkach. Kabazytaksel wiąże się z tubuliną i pobudza proces odkładania się tubuliny do mikrotubul, hamując równocześnie ich rozpad. Prowadzi to do stabilizacji mikrotubul, co powoduje zahamowanie mitotycznych i interfazowych podziałów komórki.

Źródło: ChPL Jevtana

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Jevtana, 60 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji EU/1/11/676/001 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 marca 2011 r., EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2015 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Jevtana w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak*

* Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków

Źródło: ChPL Jevtana

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Jevtana był przedmiotem oceny AOTMiT. W tabeli poniżej przedstawiono rekomendację Prezesa AOTMiT i stanowisko Rady Przejrzystości (RP) z 2012 roku dotyczące usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej kabazytakselu stosowanego w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej z schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

Tabela 3. Stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r.	Rada uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel”. <u>Uzasadnienie:</u> Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem wykazuje skuteczność kliniczną w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, który uległ progresji w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Jednakże z powodu wartości wskaźników efektywności/użyteczności kosztowej powyżej przyjętego w Polsce progu opłacalności, należy uznać terapię kabazytaksem za kosztowo nieefektywną.
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 28/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r.	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie , z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Jedyne dostępne badania kliniczne (niezaślepienie) dowodzące skuteczności kabazytakselu wykazało wydłużenie mediany przeżycia całkowitego, ale także wysoki odsetek występowania działań niepożądanych. Wyniki analiz ekonomicznej i wpływu na budżet wskazują na wysokie koszty ich leczenia ¹ . Niewielkie wydłużenie wskaźników przeżycia wobec wysokiego ryzyka działań niepożądanych (powikłania o znacznym nasileniu i stanowiące zagrożenie życia) oraz wysoki koszt terapii uzasadniają usunięcie przedmiotowej technologii medycznej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Również (...) nie widzi podstaw do finansowania ze środków publicznych przedmiotowej technologii, podkreślając niski profil bezpieczeństwa terapii kabazytaksem oraz brak udokumentowania korzystnego wpływu kabazytakselu na wskaźniki jakości życia chorych. Ponadto odnalezione, opublikowane rekomendacje finansowe poszczególnych krajów w większości są negatywne z powodu braku efektywności kosztowej przedmiotowej terapii.

¹ Zgodnie z analizami podmiotu odpowiedzialnego przekazanych do ocenianego raportu (AOTM-OT-431-17/2011) ówczesna cena zbytu netto dla kabazytakselu wynosiła [] od obecnie zaproponowanej.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61).
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]

<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Premedykacja</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Badania przy kwalifikacji przed pierwszym cyklem leczenia kabazytakselem</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia zawsze w przypadku wskazań klinicznych</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Monitorowanie skuteczności leczenia</p>	<p>[Redacted]</p>

Skróty: CTCAE – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); ECHO – echokardiografia; EKG – elektrokardiografia; G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*); GGN – górna granica normy; LHRH – hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. *luteinizing-hormone-releasing hormone*); MR – rezonans magnetyczny; PSA – antygen specyficzny dla prostaty (ang. *prostate specific antigen*); RTG – rentgen; TK – tomografia komputerowa; USG – ultrasonografia; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Jevtana jest analogiczne do wskazania rejestracyjnego. Zgodnie z ChPL, lek Jevtana w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

Grupa limitowa

Wnioskodawca założył, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Jevtana (kabazytaksel) będzie on finansowany w ramach [redacted]. Biorąc pod uwagę zapisy ustawy refundacyjnej do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek *posiadający tę samą nazwę międzynarodową lub inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania (...) przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności* (art. 15 ust. 2). Do technologii lekových o tym samym wskazaniu i przeznaczeniu kwalifikują się wszystkie leki modyfikujące przebieg choroby refundowane w ramach programu lekowego B.56, aczkolwiek według wnioskodawcy odnaleziono dowody kliniczne nie pozwalają na wiarygodne porównanie skuteczności i bezpieczeństwa kabazytakselu z refundowanymi obecnie w ramach programu lekowego octanem abirateronu, enzalutamidem, dichlorkiem radu Ra-223. Zdaniem analityków Agencji [redacted] dla wnioskowanego produktu leczniczego jest uzasadnione.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Jevtana ma być dostępny w ramach programu lekowego. W świetle zapisów ustawy o refundacji (art. 14 ust. 1 pkt 1), poziom odpłatności leków stosowanych w ramach programów lekowych określony jest jako lek wydawany bezpłatnie (Dz.U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.).

[redacted] Analitycy Agencji nie mają uwag do struktury

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC, ang. *castration-resistant prostate cancer*) to typ raka prostaty, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Rak ten występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi < 50 ng/ml (lub $1,7$ nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie:

- wyników badań laboratoryjnych – trzy następujące po sobie wzrosty stężenia PSA (ang. *prostate-specific antigen* – antygen gruczołu krokowego) z 1-tyg. przerwą, przy czym dwa wzrosty stężenia PSA o $>50\%$ ponad nadir (wartość wyjściową), gdzie $PSA >2$ ng/ml

lub

- badań radiologicznych – pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe).

Źródło: AWA Xtandi (nr OT.4331.15.2018), Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne 2004, <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/CaP.pdf> (data dostępu: 15.01.2019 r.)

Etiologia i patogenez

Etiologia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację nie została jeszcze dobrze poznana. Najbardziej istotnym czynnikiem ryzyka jest predyspozycja dziedziczna. U mężczyzn, których krewni pierwszego stopnia (ojciec lub brat) zachorowali na ten nowotwór, ryzyko zachorowania jest dwukrotnie większe od ryzyka występującego u mężczyzn, których krewni nie byli dotknięci tym nowotworem. Kolejnym czynnikiem ryzyka jest wiek – nowotwór ten najczęściej diagnozowany jest u osób po 65 r.ż.

Ważnym czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju raka prostaty może być duża zawartość tłuszczów zwierzęcych w diecie, a także małe spożycie witaminy E, lignanów oraz izoflawonoidów.

Źródło: AWA Xtandi (nr OT.4331.15.2018), Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne 2004, <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/CaP.pdf> (data dostępu: 15.01.2019 r.)

Rozpoznanie choroby

Zasadniczymi narzędziami służącymi do diagnostyki raka gruczołu krokowego są:

- badanie per rectum – przezodbytnicze badanie gruczołu krokowego (DRE, ang. *digital rectal examination*);
- oznaczenie stężenia PSA w surowicy;
- ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS, ang. *transrectal ultrasonography*)

PSA nie jest biologicznym znacznikiem (markerem) swoistym dla raka gruczołu krokowego, jest natomiast swoisty dla tkanki gruczołowej stercza – do zwiększenia stężenia PSA w surowicy może dojść u chorych na łagodny rozrost stercza, zapalenie stercza lub u mężczyzn, u których istnieją inne zmiany w gruczole krokowym, niemające charakteru nowotworu złośliwego.

Stężenie PSA, jako zmienna niezależna jest czynnikiem prognostycznym lepszym niż zmiany „podejrzane”, wykryte na podstawie DRE lub TRUS.

Potwierdzenia rozpoznania choroby dokonuje się na podstawie obecności gruczolakoraka w wycinkach gruczołu krokowego w metodzie biopsji rdzeniowej (ang. *biopsy cores*) lub w materiale cytologicznym uzyskanym w metodzie aspiracyjnej biopsji igłowej (ang. *aspiration needle cytology*).

Badanie histopatologiczne rdzeni tkankowych pozwala na określenie stopnia histologicznej złośliwości guza (ang. *grading*).

Oceny zaawansowania choroby i stwierdzenia ewentualnych przerzutów do innych narządów dokonuje się na podstawie scyntygrafii kości (wykrywającej obecność przerzutów do układu kostnego) oraz tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego.

Źródło: AWA Xtandi (nr OT.4331.15.2018), Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne 2004, <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/CaP.pdf> (data dostępu: 15.01.2019 r.)

Do oceny stanu sprawności pacjentów z chorobą nowotworową wykorzystywana jest skala ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), pozwala ona określić stan ogólny pacjenta i jakość jego życia związaną z chorobą.

Tabela 6. Skala ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	zgon

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem raka gruczołu krokowego zwykle nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości takie jak w łagodnym rozroście gruczołu krokowego (częstomocz, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu), czasem spotyka się

również krwinkomocz. W zaawansowanym stadium choroby mogą występować również objawy związane z obecnością przerzutów (najczęściej ból kostny).

Okolo 5-10% raków stercza wykrywanych jest w stadium zaawansowanym. Pierwszym objawem w tej grupie chorych są zwykle dolegliwości ze strony układu kostnego: ból, ucisk innych wrażliwych struktur, rzadziej złamania wywołane przez przerzuty.

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%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo, leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, chorzy z rozsiewem – 1-3 lat.

Źródła: AWA Xtandi (nr OT.4331.15.2018), Szczeklik 2017, PTOK 2013, KRN <http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/> (data dostępu: 15.01.2019 r.)

Epidemiologia

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

Źródło: AWA Xtandi (nr OT.4331.15.2018), KRN <http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/> (data dostępu: 15.01.2019)

Aktualne postępowanie medyczne

Wybór metody leczenia jest uzależniony od stopnia zaawansowania choroby, stanu ogólnego oraz wieku pacjenta. W grupie chorych o małym ryzyku możliwa jest sama obserwacja. Leczenie radykalne (operacyjne, radioterapia) ma zastosowanie u chorych na raka ograniczonego wyłącznie do gruczołu krokowego, przy spodziewanym czasie przeżycia naturalnego ≥ 10 lat.

1. **Leczenie operacyjne** – prostatektomia radykalna polega na całkowitym usunięciu gruczołu krokowego wraz z pęcherzykami nasiennymi oraz węzłami chłonnymi znajdującymi się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych.
2. **Radioterapia** – można zastosować teleradioterapię lub brachyterapię.
3. **Leczenie hormonalne** – jest to podstawowa metoda leczenia zachowawczego. Jej celem jest wyeliminowanie endogennych androgenów i zablokowanie receptorów androgenowych u chorego. Hormonoterapia bywa stosowana przed leczeniem operacyjnym lub radioterapią w celu zwiększenia skuteczności tych metod, ale na ogół jest to metoda stosowana u chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego i ma charakter paliatywny. Najprostszą formą hormonoterapii (skuteczną i obciążoną małym ryzykiem powikłań) jest wycięcie jąder. Metoda ta jest jednak rzadko akceptowana przez pacjentów. Alternatywą jest kastracja farmakologiczna analogami LHRH, które zaburzają działanie osi hormonalnej podwzgórze-przysadka-jądra. Stosowanie tych leków prowadzi do obniżenia stężenia testosteronu do poziomu kastracyjnego.
4. **Inne metody** – u chorych w dobrym stanie ogólnym z odpornością na kastrację można zastosować chemioterapię (sama, lub w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym). Do kolejnych opcji leczenia raka gruczołu krokowego z przerzutami należą:
 - a) abirateron – wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP 17 i zmniejsza stężenie androgenów do poziomu niższego niż po kastracji chirurgicznej lub po zastosowaniu analogów LHRH
 - b) enzalutamid – kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, hamując przemieszczenie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w przypadku raka opornego na leczenie antyandrogenami.

Źródła: AWA Xtandi (nr OT.4331.15.2018), Szczeklik 2017, PTOK 2013

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi NFZ (pismo z dn. 3 stycznia 2019 r., znak: DGL.4450.2.2019 2019.389.PD) w latach 2014, 2015, 2016, 2017 i 2018² odnotowano odpowiednio 96 531, 105 029, 113 877, 123 647 i 127 208 pacjentów w wieku od 18 r.ż. z rozpoznaniem ICD-10 C61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego).

Pacjentów z rozpoznaniem C61 leczonych w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” było w latach 2014-2018 kolejno 513, 844, 1 070, 1 395 i 1 905.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu, jednak do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej.

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej						
NFZ	Pacjenci wg rozpoznania ICD-10: C61 – leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	2014	2015	2016	2017	2018* (dane niepełne)
	Liczba pacjentów ≥18 roku życia z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10 C61	96 531	105 029	113 877	123 647	127 208
	Liczba pacjentów ≥18 roku życia z rozpoznaniem głównym ICD-10 C61	92 777	101 063	109 346	118 387	121 132
	Liczba pacjentów ≥18 roku życia leczonych docetaksemem	1 484	1 739	2 193	2 560	2 433
	Liczba pacjentów ≥18 roku życia leczonych w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”	513	844	1 070	1 395	1 905

* Dane za rok 2018 obejmują okres od stycznia do października.

W kontekście otrzymanych danych z NFZ można stwierdzić, że łączna populacja docelowa skalkulowana przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet w liczbie [redacted] pacjentów rocznie w kolejnych latach refundacji wydaje się być poprawnie oszacowana (rozd. 6.2.), gdyż nie jest prawdopodobne, aby kabazytaksel przejął 100% populacji aktualnie leczonej w ramach programu lekowego B.6 (populacja zgodna z populacją docelową). Dodatkowo przewidywane przez wnioskodawcę przejęcie udziałów w rynku leków przez kabazytaksel kształtujące się na poziomie [redacted] (rozd. 6.1.2.) potwierdza wiarygodność oszacowanej liczebności populacji – uwzględniając powyższy odsetek dla danych NFZ dotyczących 2018 roku liczebność pacjentów wyniosłaby [redacted].

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);

² Dane za rok 2018 obejmują okres od stycznia do października.

- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnoswiatowych i amerykańskich towarzystw naukowych:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<https://www.ptok.pl/>)
 - Polskie Towarzystwo Urologiczne (<https://pturol.org.pl/>)
 - European Society for Medical Oncology (<https://www.esmo.org/>)
 - European Association of Urology (<http://uroweb.org/>)
 - National Comprehensive Cancer Network (<https://www.nccn.org/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 27-28.11.2018 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dziewięć wytycznych klinicznych: polskie PTOK 2013, ogólnoeuropejskie EAU 2018 i ESMO 2015, hiszpańskie SEOM 2017, brytyjskie NICE 2016, kanadyjskie CARE 2017, kanadyjsko-amerykańskie ASCO/CCO 2014, amerykańskie AUA 2018 i NCCN 2018

Wytyczne zalecają stosowanie kabazytakselu w leczeniu II linii pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację – po wcześniejszej terapii docetakselem. Kabazytaksel jest wymieniany wśród możliwych opcji terapeutycznych, do których należą również octan abirateronu, enzalutamid, dichlorek radu Ra-223. W wytycznych zwraca się uwagę na konieczność profilaktycznego stosowania G-CSF ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia neutropenii u pacjentów przyjmujących kabazytaksel. Część wytycznych wskazuje, że leczenie kabazytakselem powinno być ograniczone do pacjentów z dobrym stanem sprawności (ECOG: 0-1).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 8. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2013 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego</u></p> <p><u>Leczenie - ogólne zasady i rokowanie</u></p> <p><i>Wybór metody leczenia RGK zależy od stopnia jego zaawansowania oraz od oczekiwanej długości życia (wiek i choroby współistniejące). Leczenie radykalne (chirurgiczne) ma zastosowanie jedynie u chorych na raka ograniczonego do stercza (cT1–2 N0 M0), u których spodziewany czas przeżycia naturalnego nie jest krótszy niż 10 lat. Leczenie napromienianiem — teleterapia i/lub brachyterapia — ma zastosowanie u chorych na raka o zaawansowaniu cT1–T3 N0 M0 i w wybranych przypadkach T4 oraz N(+). Wybór metody radykalnej radioterapii (RTH) powinien być poprzedzony przedstawieniem choremu wad i zalet każdej z metod. Zasadniczą metodą postępowania zachowawczego w przypadku choroby zaawansowanej (brak możliwości leczenia radykalnego) jest hormonoterapia (HTH), polegająca na eliminowaniu androgenów endogennych lub blokowaniu receptorów androgenowych w komórkach raka. Podstawą tego leczenia jest androgenozależność RGK. Leczenie hormonalne ma zastosowanie u chorych, którzy nie kwalifikują się do terapii radykalnej — spowalnia rozwój choroby, ale nie prowadzi do wyleczenia. Hormonoterapia jest stosowana także w skojarzeniu z RTH radykalną, ponieważ zwiększa jej skuteczność. Niektórych chorych można początkowo objąć ścisłą obserwacją (oznaczanie stężenia PSA co 3 miesiące, ocena DRE nie rzadziej niż co 6 miesięcy) i zastosować u nich leczenie radykalne lub paliatywną HTH po stwierdzeniu progresji raka, co nie pogarsza rokowania i przyczynia się do poprawy jakości życia. Po uniezależnieniu się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny, określane obecnie mianem raka opornego na wytrzebiecie, czyli kastrację, castration-resistant) występuje hormonooporność — wówczas stosuje się paliatywną CTH, leki hormonalne nowej generacji (np. abirateron) i/lub RTH przerzutów. W przypadku powikłań zaawansowanego RGK (np. złamania patologiczne, wodonercze, niedokrwistość, ból) podejmuje się staranne leczenie objawowe.</i></p> <p><i>Wraz z rozpowszechnieniem oznaczania stężenia PSA u mężczyzn bez objawów choroby zwiększył się odsetek wykrywania raków mogących nie mieć znaczenia klinicznego (nowotworów, które niewykryte nie wpłynęłyby na skrócenie życia). W celu uniknięcia wdrażania potencjalnie niepotrzebnych i wiążącego się z powikłaniami leczenia u takich chorych można zastosować aktywną obserwację, a rozpoczęcie ewentualnej terapii radykalnej odroczyć. (...)</i></p> <p><u>Chemioterapija paliatywna</u></p> <p><i>Chemioterapia jest wykorzystywana wyłącznie u chorych z przerzutowym RGK opornym na kastrację. Przyjętą zasadą jest kontynuowanie — w trakcie CTH lub HTH z zastosowaniem nowych leków — wcześniej rozpoczętej ablacynnej HTH analogiem LHRH. Dostępne są 3 leki cytotoksyczne o udowodnionej skuteczności: mitoksantron, docetaksel i kabazytaksel. Cele paliatywnej CTH obejmują wydłużenie czasu przeżycia (docetaksel, kabazytaksel) i zmniejszenie dolegliwości bólowych (mitoksantron, docetaksel).</i></p> <p><i>Mitoksantron w dawce 12 mg/m² i.v. co 3 tygodnie w połączeniu z prednizonem w dawce 2 razy 5 mg p.o. na stałe był</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>pierwszym lekiem, dla którego wykazano efekt paliatywny w postaci zmniejszenia dolegliwości bólowych i poprawy jakości życia (jednak nie stwierdzono wpływu na czas przeżycia).</i></p> <p><i>Docetaksel stosowany co 3 tygodnie w dawce 75 mg/m² i.v. łącznie z prednizonem w dawce 2 razy 5 mg p.o. na stałe w porównaniu z mitoksantronem podawanym łącznie z prednizonem łagodzi dolegliwości bólowe u większej liczby chorych, częściej wpływa na poprawę jakości życia i wydłuża czas przeżycia ogólnego (mediany: 19 i 16 miesięcy). Leczenie docetakselem jest stosunkowo dobrze tolerowane — gorączka neutropeniczna występuje z częstością około 3%, a małopłytkowość 3. lub 4. stopnia — tylko 1%. Problemem klinicznym może być polineuropatia dotycząca około 30% chorych. Docetaksel stanowi obecnie standard leczenia opornego na kastrację przerzutowego RGK — o ile nie występuje progresja, podaje się zwykle nie więcej niż 6–8 cykli co 3 tygodnie.</i></p> <p><i>W drugiej linii leczenia u chorych wcześniej otrzymujących docetaksel można rozważyć stosowanie innego taksoidu, kabazytakselu, w dawce 25 mg/m² i.v. co 3 tygodnie, skojarzonego z prednizonem, co wydłuża czas przeżycia ogólnego w porównaniu z terapią mitoksantronem i prednizonem (mediany: 15 wobec 12 miesięcy). Lek nie jest jednak skuteczny u chorych, którzy wcześniej otrzymali mniej niż 225 mg/m² docetakselu (tzn. mniej niż 3 cykle).</i></p> <p><i>Objawy niepożądane występują częściej u chorych leczonych kabazytaksel — około 5% z nich umiera z powodu powikłań. Nie są dostępne dane dotyczące jakości życia chorych leczonych kabazytaksel.</i></p> <p>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p>
<p>EAU 2018 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące raka gruczołu krokowego</u> <u>Leczenie drugiej linii mCRPC</u></p> <p>U wszystkich pacjentów leczonych z powodu mCRPC ostatecznie nastąpi progresja choroby. Możliwe opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kabazytaksel: nowy taksan wykazujący aktywność w nowotworach opornych na leczenie docetakselem; w trakcie leczenia należy profilaktycznie stosować G-CFS, a kabazytaksel powinien być podawany przez lekarzy mających doświadczenie w postępowaniu w przypadku neutropenii i sepsy; - octan abirateronu - enzalutamid - dichlorek radu Ra-223 <p>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p>
<p>ESMO 2015 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego</u> <u>Leczenie raka gruczołu krokowego opornego na kastrację:</u></p> <p>Pacjentom z mCRPC, którzy byli wcześniej leczeni docetakselem, jako opcje terapeutyczne rekomenduje się: abirateron, enzalutamid, kabazytaksel i dichlorek radu Ra-223 (u pacjentów bez przerzutów do narządów trzewnych (poziom dowodów naukowych: I, siła rekomendacji: A)</p> <p>W badaniu TROPIC wykazano, że kabazytaksel w porównaniu z mitoksantronem wydłuża przeżycie całkowite pacjentów, jednakże jego stosowanie jest związane ze wzrostem częstości występowania mielosupresji, w tym gorączki neutropenicznej, oraz ze wzrostem częstości występowania biegunek.</p> <p>Poziom dowodów naukowych*: I - Dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (małe ryzyko błędu) lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych o jednorodnych grupach chorych; II - Dowody oparte na wynikach badań klinicznych z randomizacją małej liczby chorych lub dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii (bias) lub metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogennymi grupami chorych; III - Dowody oparte na wynikach prospektywnych badań kohortowych; IV - Dowody oparte na wynikach badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych; V - Dowody oparte na badaniach bez grup kontrolnych, opisach przypadków klinicznych, opinii ekspertów.</p> <p>Siła zaleceń: A - Silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie; B - Silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie; C - Niewystarczające dowody naukowe w zakresie skuteczności lub korzyści z postępowania mniejsze w porównaniu z ryzykiem lub jej powikłaniami, kosztami – stosować opcjonalnie; D - Dowody naukowe pośredniej jakości przemawiające przeciw postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania; E - Silne dowody naukowe przemawiające przeciwko postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania.</p>
<p>SEOM 2017 (Hiszpania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego z przerzutami</u> <u>Leczenie drugiej linii</u></p> <p>Dostępne jest kilka opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania po leczeniu docetakselem, po uwzględnieniu charakterystyki pacjentów i leczenia przyjmowanego przez docetakselem (obecnie wielu pacjentów otrzymuje w pierwszej linii leczenia CPCR abirateron lub enzalutamid):</p> <ul style="list-style-type: none"> - kabazytaksel (poziom dowodów naukowych: I, siła rekomendacji: A); - abirateron – u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej enzalutamidu (poziom dowodów naukowych: I, siła rekomendacji: A); u pacjentów przyjmujących wcześniej enzalutamid stosowanie abirateronu może być rozważone w wybranych przypadkach (poziom dowodów naukowych: IV, siła rekomendacji: D); - enzalutamid - u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej abirateronu (poziom dowodów naukowych: I, siła

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>rekomendacji: A); u pacjentów przyjmujących wcześniej abirateron stosowanie enzalutamidu może być rozważone w wybranych przypadkach (poziom dowodów naukowych: IV, siła rekomendacji: D); W wytycznych nie zdefiniowano przyjętych poziomów dowodów naukowych ani stopni rekomendacji.</p>
<p>NICE 2016 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia kabazytaksem przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po wcześniejszym leczeniu docetaksem</u> Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację u pacjentów, u których nastąpiła progresja w trakcie lub po chemioterapii docetaksem, jedynie w przypadku: - dobrego stanu sprawności (ECOG: 0-1) - wcześniejszego leczenia docetaksem w dawce 225 mg/m² lub większej - zaprzestania leczenia kabazytaksem w przypadku progresji choroby lub po 10 cyklach (w zależności od tego, co będzie miało miejsce wcześniej). W wytycznych nie określono poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p>
<p>CARE 2017 (Kanada) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego</u> Kabazytaksel jest półsyntetyczną pochodną taksanów zatwierdzoną w leczeniu mCRPC opornego na leczenie docetaksem. Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem może być oferowany pacjentom, którzy doświadczyli progresji po leczeniu docetaksem. Jest dobrze tolerowany i wpływa na poprawę jakości życia (korzyść: umiarkowana, szkodliwość: umiarkowana, siła dowodów: silne, siła rekomendacji: umiarkowana). Uwagi dla leczenia wspomagającego: zdarzenia niepożądane, na które należy zwrócić szczególną uwagę: neutropenia, reakcje nadwrażliwości, objawy żołądkowo-jelitowe, upośledzenie funkcji nerek. W wytycznych nie zdefiniowano określeń stosowanych dla poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p>
<p>ASCO/CCO 2014 (USA/Kanada) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące terapii systemowej w przerzutowym raku gruczołu krokowego opornym na kastrację</u> Terapie stosowane dodatkowo do terapii antyandrogenowej (androgen deprivation therapy, ADT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapie zwiększające czas przeżycia i poprawiające jakość życia: <ul style="list-style-type: none"> - octan abirateronu i prednizon (korzyść kliniczna: umiarkowana, szkodliwość: niska; siła dowodów naukowych: silna, siła rekomendacji: silna); - enzalutamid (korzyść kliniczna: umiarkowana, szkodliwość: niska; siła dowodów naukowych: silna, siła rekomendacji: silna); - dichlorek radu Ra-223 u pacjentów z przerzutami do kości (korzyść kliniczna: umiarkowana, szkodliwość: niska; siła dowodów naukowych: silna, siła rekomendacji: silna); • Docetaksel i prednizon (korzyść kliniczna: umiarkowana, szkodliwość: umiarkowana; siła dowodów naukowych: silna, siła rekomendacji: umiarkowana); • Terapie zwiększające czas przeżycia, o nieznanym wpływie na jakość życia: <p>Pacjentom z progresją choroby mimo leczenia docetaksem można zaoferować kabazytaksel i prednizon (korzyść kliniczna: umiarkowana, szkodliwość: umiarkowana do wysokiej; siła dowodów naukowych: silna, siła rekomendacji: umiarkowana).</p>
<p>AUA 2018 (USA) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku przerzutowego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) u pacjentów w dobrym stanie sprawności, którzy byli wcześniej leczeni docetaksem, należy zastosować leczenie abirateronem w skojarzeniu z prednizonem, leczenie kabazytaksem lub enzalutamidem (standard terapeutyczny, poziom dowodów: A dla abirateronu w skojarzeniu z prednizonem oraz dla enzalutamidu, B dla kabazytakselu). • Przy braku dostępności powyższych opcji terapeutycznych u pacjentów można zastosować leczenie ketokonazolem w skojarzeniu ze sterydami (opcja terapeutyczna, poziom dowodów naukowych: C). • W przypadku pacjentów w dobrym stanie sprawności, którzy odnieśli korzyści po zaprzestaniu leczenia docetaksem ze względu na wystąpienie odwracalnych zdarzeń niepożądanych można zastosować powtórne leczenie docetaksem (opcja terapeutyczna, poziom dowodów naukowych C). • W przypadku mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, u pacjentów w dobrym stanie sprawności, którzy byli wcześniej leczeni docetaksem i którzy nie mają rozpoznanych przerzutów do narządów trzewnych, należy zastosować leczenie dichlorkiem Radu Ra-223 (standard terapeutyczny, poziom dowodów naukowych B). <p>Siła zaleceń: standard postępowania: wyniki zdrowotne i opcje alternatywne dostatecznie dobrze poznane, aby móc podjąć decyzję, przy równoczesnej jednogłośnie co do preferowanej interwencji; rekomendacja: wyniki zdrowotne i opcje alternatywne dostatecznie dobrze poznane, aby móc podjąć decyzję, przy równoczesnej zgodzie większości ekspertów (ale nie jednogłośnie) co do preferowanej interwencji; opcja postępowania: wyniki zdrowotne i interwencje nie są wystarczająco dobrze poznane, aby podjąć decyzję lub preferencje nieznane lub niejednoznaczne.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji zgodnie ze zmodyfikowaną klasyfikacją Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2018 (USA) Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów (https://www.nccn.org/disclosures/guidelinepanelisting.aspx)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego</u> CRPC z przerzutami do trzewi chorzy wcześniej leczeni DOC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABI+PRE (kategoria 1), • ENZ (kategoria 1), • CAB (kategoria 1), • pembrolizumab (MSI-H/dMMR; kategoria 2B), • badanie kliniczne, • ponowne leczenie DOC, • MIT+PRE, • inna wtórna terapia hormonalna, • najlepsze leczenie wspomagające <p>Dla CAB w skojarzeniu ze sterydem wykazano przedłużenie przeżycia całkowitego, PFS oraz odpowiedzi PSA i radiologicznej w porównaniu z MIT+PRE i FDA zatwierdziło to połączenie w II linii leczenia po DOC. Do terapii należy kwalifikować chorych bez ciężkiej neuropatii i z właściwym funkcjonowaniem wątroby, nerek i szpiku kostnego, biorąc pod uwagę wysokie ryzyko neutropenii i innych efektów ubocznych w tej populacji, z uwzględnieniem profilaktycznych podań czynników pobudzających wzrost granulocytów.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: kategoria 1 – rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków Narodowej Kompleksowej Sieci Nowotworowej (NCCN); kategoria 2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niskiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodu o niskiej jakości i osiągnięciu konsensusu wśród członków NCCN (nie ma dużych rozbieżności opinii); kategoria 3 - rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, ale związana jest z dużymi rozbieżnościami opinii.</p>

* tłumaczenie przytoczone za portalem Medycyna Praktyczna, <https://www.mp.pl/onkologia/wytyczne/136979,rak-gruczolu-krokowego-podsumowanie-aktualnych-2015-wytycznych-esmo>

ADT – terapia antyandrogenowa (androgen deprivation therapy); **ASCO** – American Society of Clinical Oncology; **CARE** - Community Academic Research Education; **CCO** – Cancer Care Ontario Clinical; **CRPC** – rak gruczoł krokowego oporny na kastrację (castration-resistant prostate cancer); **CTH** – chemioterapia; **EAU** – European Association of Urology; **ESMO** – European Society for Medical Oncology; **HTH** – hormonoterapia; **LHRH** – hormonu uwalniającego hormon luteinizujący; **mCRPC** – przerzutowy rak gruczoł krokowego oporny na kastrację (metastatic castration-resistant prostate cancer); **NCCN** - National Comprehensive Cancer Network; **PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **RGK** – rak gruczołu krokowego; **SEOM** – Spanish Society of Medical Oncology

Ponadto odnaleziono rekomendację Prescrire 2012, wg której biorąc pod uwagę dostępne wówczas dowody naukowe kabazytaksel (Jevtana) cechuje niepewna skuteczność i wysoka toksyczność. Pacjenci z rakiem gruczołu krokowego, którzy byli leczeni docetakselem w skojarzeniu z prednizonem, nie powinni otrzymywać kabazytakselu poza badaniami klinicznymi. Jedyna dostępna próba kliniczna, w której leczenie nie było zaślepienie, wykazała wzrost mediany przeżycia całkowitego o około 2,5 m-ca, ale kosztem częstych i niekiedy śmiertelnych zdarzeń niepożądanych. Rekomendację sygnowano jako „powściągliwy osąd” (ang. *judgement reserved*) co oznacza wstrzymanie oceny do czasu dostępności lepszych danych i możliwości dokonania dokładniejszej oceny.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W czasie prac nad niniejszą analizą nie otrzymano opinii eksperckich w sprawie wnioskowanej technologii.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 123), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są octan abirateronu, enzalutamid oraz dichlorek radu Ra-223 w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Abirateroni acetat	Zytiga, tabletki, 250 mg	120 tabl.	5909990896363	13392,00	14061,60	14061,60	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Zytiga, tabletki powlekane, 500 mg	60 tabl.	5909991307080	13392,00	14061,60	14061,60	bezpłatny	0
Enzalutamidum	Xtandi, kapsułka miękka, 40 mg	112 kaps.	5909991080938	13296,96	13961,81	13961,81	bezpłatny	0
Radium dichloridum Ra223	Xofigo, roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/mL	1 fiol. 6 ml	5908229300176	20335,32	21352,09	21352,09	bezpłatny	0

Z danych uzyskanych od NFZ (pismo z dn. 3 stycznia 2019 r., znak: DGL.4450.2.2019 2019.389.PD) wynika, iż najczęściej stosowany jest octan abirateronu, aczkolwiek wynika to ze stosunkowo krótkiego okresu finansowania dwóch pozostałych leków, tj. enzalutamidu i dichlorku radu Ra-223 (od listopada 2017 roku), a więc ich udział w rynku jeszcze się nie ustabilizował. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w ramach programu lekowego B.56 "Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)

Substancja czynna	Liczba leczonych pacjentów				
	2014	2015	2016	2017	2018* (dane niepełne)
Octan abirateronu	513	844	1 070	1 352	1 378
Enzalutamid	-	-	-	44	469
Dichlorek radu Ra-223	-	-	-	1	105

* Dane za rok 2018 obejmują okres od stycznia do października.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Octan abirateronu Enzalutamid Dichlorek radu Ra-223	<p>Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji (stosowanie kabazytakselu) w terapii mHRPC brano pod uwagę przede wszystkim stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, a także europejskie (wytyczne polskie opierają się na wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego) i amerykańskie wytyczne postępowania terapeutycznego.</p> <p>Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w analizowanym wskazaniu stosowane są: kabazytaksel, abirateron, enzalutamid i dichlorek radu Ra-223. (...) Do refundowanych w Polsce opcje leczenia CRPC po wcześniejszej chemioterapii przy użyciu DOC należą: abirateron, enzalutamid i dichlorek radu Ra-223, finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. Abirateron w analizowanym wskazaniu refundowany jest od 1 stycznia 2014 r., podczas gdy enzalutamid i rad (oraz abirateron w opcji przed chemioterapią, a więc w innym wskazaniu niż analizowane w niniejszej analizie) dopiero od 1 listopada 2017 r. W związku z tym obecnie w praktyce klinicznej w Polsce u chorych z CRPC leczonych wcześniej DOC stosowany jest głównie abirateron (...). W przypadku pozostałych refundowanych opcji leczniczych, enzalutamidu i radu, w związku z tym, że dostępne są one od niedawna na liście refundacyjnej, wzrasta świadomość wśród lekarzy o dostępności tych refundowanych terapii (...).</p> <p>Terapie te odpowiadają międzynarodowym standardom i stanowią aktualną praktykę medyczną i stanowią komparatory dla kabazytakselu w niniejszej analizie.</p>	<p>Wybór komparatora uznano za prawidłowy.</p> <p>Wymienione technologie stanowią aktualną praktykę medyczną w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Podejście jest zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy jest *ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania kabazytakselu (...) w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC), z progresją podczas terapii docetakselem (DOC) lub po niej.*

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	populacja chorych z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego lub z RGK opornym na kastrację obejmujące populację chorych ≥ 18 roku życia z RGK z przerzutami; uwzględniono: <ul style="list-style-type: none"> populację chorych z progresją choroby po docetakselem w I rzucie chemioterapii (niezależnie od wcześniejszego leczenia); populację chorych z opornością na wcześniejsze leczenie docetakselem; populację chorych wcześniej leczonych docetakselem, dla której w badaniu nie określono odpowiedzi na leczenie docetakselem lub progresji choroby; założono, że u tych chorych stosowany kolejny rzut chemioterapii wynika z braku skuteczności dotychczasowego leczenia 	populacja inna niż wskazana, np. pacjenci < 18 r.ż., pacjenci nieleczeni wcześniej za pomocą chemioterapii populacja azjatycka badania dedykowane sekwencji DOC-ABI/ENZ-CAB (tj. CAB nie bezpośrednio po DOC, ale po ABI/ENZ stosowanymi po DOC) oraz ponowne leczenie CAB	Jak wskazał wnioskodawca (AKL rozdz. 3.1: <i>Wyszukiwano badania przeprowadzone w populacji szerszej niż populacja zgodna z wnioskowanym wskazaniem, tj. poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie kabazytakselu z abirateronem, enzalutamidem lub dichlorkiem radu Ra-223 w leczeniu hormonoopornego raka gruczołu krokowego (zdefiniowanego w rozdz. 2.1) lub w RGK opornym na kastrację (wyrażenie opisowe) po wcześniejszej chemioterapii docetakselem, bez dodatkowych warunków ograniczających.</i>
Interwencja	kabazytaksel w dawce 25 mg/m ² pc., podawany w 1-godzinny wlew dożylny co 3 tygodnie, w połączeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg podawanym codziennie podczas leczenia, > 20 osób w grupie CAB	kabazytaksel w dawkowaniu innym niż wskazane	-
Komparatory	abirateron w dawce 1000 mg podawanej jednorazowo raz na dobę (doustnie) enzalutamid w dawce 160 mg w jednorazowej dawce dobowej (doustnie) dichlorek radu Ra-223 we wstrzyknięciach dożylnych w dawce 55 kBq/kg mc. komparator bezpośredni dla CAB w badaniu typu RCT inny niż wymienione (dodatkowo)	abirateron i enzalutamid w dawkach innych niż wskazane	-
Punkty końcowe	Co najmniej 1 z następujących: przeżycie całkowite przeżycie wolne od progresji choroby jakość życia bezpieczeństwo (tj. zdarzenia niepożądane, zgony)	brak raportowania wskazanych punktów końcowych jedynie laboratoryjne PK specyficznie raportowane PK	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<p>badania pierwotne — efektywność kliniczna dla interwencji i dla komparatorów w porównaniu z innymi lekami*: randomizowane kontrolowane badania kliniczne (RCT) pełnotekstowe</p> <p>badania pierwotne — efektywność praktyczna: badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej** (bez ograniczenia do typu badań, w tym badania bez komparatora)</p> <p>opracowania wtórne: badania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo kabazytakselu, przy predefiniowanych kryteriach przeszukiwania i selekcji badań</p> <p>badania opublikowane w języku polskim i angielskim.</p>	<p>poglądowy i przeglądowy</p> <p>charakter publikacji</p> <p>badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia</p> <p>badania typu cross-over, switch</p> <p>serie przypadków, opisy pojedynczych przypadków oraz opinie ekspertów</p> <p>badania opublikowane w języku innym niż angielski i polski</p> <p>badania RCT dostępne w postaci doniesień konferencyjnych lub porównujące różne dawki CAB/ABI/ENZ/RAD</p> <p>opracowania wtórne niedostępne w postaci pełnych tekstów lub opublikowane jedynie jako doniesienia konferencyjne, lub w których nie podano jasno jakie i ile badań spełniło kryteria włączenia</p> <p>efektywność praktyczna jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, < 10 chorych leczonych CAB</p> <p>## dodatkowe dowody naukowe## jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, ≥500/100 chorych leczonych CAB</p> <p>odpowiednio dla analizy bezpieczeństwa/jakości życia.</p>	-
Inne kryteria	-	-	-

nie dotyczy badań CAB/PRE + inny lek vs CAB/PRE, ponieważ w badaniach tych porównywany jest w efekcie inny lek vs jego brak (niewłaściwe porównanie);

* badań RCT dla ABI, ENZ, RAD poszukiwano w celu zestawienia wyników z CAB w związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących te leki;

** badania prospektywne oraz retrospektywne — pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne oraz bazy danych, w tym rejestry pacjentów, bazy danych płatnika oraz innych podmiotów; nie zaliczają się tu badania interwencyjne (m.in. EAP, CUP), które przedstawione zostały w ramach dodatkowych dowodów;

Mając na uwadze podnoszone w rekomendacji Prezesa AOTMiT uwagi dotyczące bezpieczeństwa stosowania kabazytakselu oraz brak oceny jakości życia w badaniu rejestracyjnym TROPIC, poszukiwano dodatkowych dowodów naukowych dotyczących wpływu stosowania kabazytakselu specyficznie na jakość życia oraz bezpieczeństwo stosowania kabazytakselu w populacji chorych z mCRPC (AKL wnioskodawcy rozdz. 3.1)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 24 lipca 2018 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 7 stycznia 2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy opublikowanych przed datą złożenia wniosku.

Odnaleziono dwa badania obserwacyjne opublikowane po dacie złożenia wniosku: Carles 2018 (badanie CAPRISTANA) i Oh 2018, przedstawione w rozdz. 4.2.2.1 niniejszej AWA.

Ponadto zdecydowano się przedstawić wyniki francuskiego badania porejestracyjnego FUJI, którego wyniki opublikowano w postaci doniesienia konferencyjnego Oudard 2018 na ASCO 2018 annual meeting, a także w postaci pełnego raportu na stronie internetowej <http://www.encepp.eu/> (ENCePP - The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance) – koordynowanej przez EMA.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badania pierwotne z randomizacją dotyczące:

- kabazytakselu (CAB) – badanie TROPIC
- octanu abirateronu (ABI) – badanie COU-AA-301
- enzalutamidu (ENZ) – badanie AFFIRM
- dichlorku radu Ra-223 - ALSYMPCA

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących kabazytaksel z wybranymi komparatorami.

Ponadto włączono 11 badań dotyczące skuteczności praktycznej CAB: Angelergues 2018, Angelergues 2014, Buonerba 2017, Caffo 2014, QoLiTime (Hofheinz 2017/Hammerer 2018), Houts 2014, Kongsted 2016, Oh 2017, Sonpavde 2015, Stenner 2017 (SEQOND), Suner 2016 (AKL wnioskodawcy rozdz. 8).

W analizie wnioskodawcy przedstawiono także wnioski z 8 przeglądów systematycznych: Summers 2017, Perletti 2015, Loblaw 2013, Poorthuis 2017, Saeterdal 2016, Zhao 2018, Fryzek 2018, Tassinari 2018 (AKL wnioskodawcy rozdz. 4.1).

Do analizy włączono także dodatkowe dowody naukowe dotyczące wpływu stosowania kabazytakselu na jakość życia oraz bezpieczeństwa stosowania kabazytakselu:

- dla oceny jakości życia 2 publikacje: Bahl 2015 i Parente 2017,
- dla oceny bezpieczeństwa: publikacja Heidenreich 2014 przedstawiająca wyniki programów wczesnego dostępu do leku (CUP/EAP) w Europie, badanie NCT01254279 przedstawiające wyniki programu typu *early access* (EAP), dostępne w rejestrze badań klinicznych Clinicaltrialsregister.eu (AKL wnioskodawcy rozdz. 9).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
TROPIC	wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne 3. fazy z randomizacją, przeprowadzone metodą otwartą <u>Okres obserwacji:</u> mediana: 12,8 miesiąca (IQR 7,8-16,9)	Chorzy z mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu docetakselem, <u>Kryteria włączenia:</u> • mężczyźni w wieku ≥ 18 lat; stan sprawności w skali ECOG 0-2; • przerzutowy rak gruczołu krokowego z progresją choroby po leczeniu docetakselem; • w przypadku pacjentów z możliwą do zmierzenia chorobą, wymagana udokumentowana progresja wg RECIST i obecność co najmniej jednej zmiany przerzutowej w trzewiach lub tkankach miękkich; • w przypadku pacjentów z niemożliwą do zmierzenia chorobą, wymagany wzrost stężenia PSA w surowicy krwi lub pojawienie się co najmniej jednej zmiany przerzutowej udowodnionej radiograficznie. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • wcześniejsze leczenie mitoksantronem; • radioterapia co najmniej 40% szpiku kostnego; • leczenie przeciwnowotworowe inne niż analogi hormonu uwalniającego hormon luteinizujący stosowane w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania. <u>Liczba pacjentów:</u> N=755 (N=155 dla docelowej populacji w raporcie) • CAB 25 mg/m ² i.v. przez 1 godz. co 21 dni + prednizon 10 mg/d, N=378 (N=78 dla docelowej populacji w raporcie) • MIT 12 mg/m ² i.v. przez 15-30 min. co 21 dni + prednizon 10 mg/d, N=377 (N=77 dla docelowej populacji w raporcie)	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> • przeżycie całkowite; <u>Pozostałe:</u> • złożony punkt końcowy (przeżycie wolne od progresji choroby): progresja PSA; progresja nowotworu; progresja bólu; zgon; • odpowiedź PSA; progresja PSA; • obiektywna odpowiedź w oparciu o kryteria RECIST w przypadku chorych z chorobą możliwą do zmierzenia; • odpowiedź na ból lub progresja bólu; • czas do progresji nowotworu (wg RECIST); • zdarzenia niepożądane.
COU-AA-301	wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3. z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby <u>Okres obserwacji:</u> mediana 12,8/akt. mediana 20,2 mies.	Dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją po zastosowaniu chemioterapii opartej na DOC: <u>Kryteria włączenia:</u> • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego bez zróżnicowania neuroendokrynnego lub charakteru drobnokomórkowego • progresja choroby wg kryteriów Prostate Cancer Working Group (ciągły wzrost PSA określoną wartością potwierdzony w dwóch kolejnych pomiarach) lub radiologiczna progresja w tkance miękkiej lub kościach z/lub bez progresją w ocenie stężenia PSA • kastracja chemiczna lub chirurgiczna, trwająca supresja androgenów – stężenie testosteronu w surowicy ≤ 50 ng/dl ($\leq 2,0$ nmol/l) • niepowodzenie leczenia docetakselem – nie więcej niż 2 rodzaje chemioterapii • mężczyźni w wieku ≥ 18 lat • status sprawności wg ECOG ≤ 2 • stężenie hemoglobiny $\geq 9,0$ g/dl • liczba płytek krwi $\geq 100000/\mu$ l • stężenie albuminy w surowicy $\geq 3,0$ g/dl • stężenie kreatyniny w surowicy $< 1,5 \times$ GGN lub klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min. • stężenie potasu w surowicy $\geq 3,5$ mmol/l <u>Kryteria wykluczenia:</u> • nieprawidłowa aktywność aminotransferaz: AspAT lub AIAT $\geq 2,5 \times$ GGN (u pacjentów z przerzutami w wątrobie AspAT lub AIAT $\leq 5 \times$ GGN było dozwolone) • stężenie bilirubiny w surowicy $\geq 1,5 \times$ GGN (nie dotyczy pacjentów z zespołem Gi berta) • poważna współistniejąca choroba niezłośliwa, aktywne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe BP ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe BP ≥ 95 mmHg), zaburzenia funkcji przysadki lub nadnerczy w wywiadzie, klinicznie istotna choroba serca	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> • przeżycie całkowite; <u>Pozostałe:</u> • czas do progresji PSA wg PCWG2; • przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby; • odpowiedź na leczenie wg PSA; • odpowiedź na ból i progresja bólu oraz czas do progresji bólu; • palacja wpływu bólu na codzienną aktywność; • czas do wystąpienia palacji wpływu bólu na codzienną aktywność oraz czas do progresji wpływu bólu na codzienną aktywność; • czas do wystąpienia pierwszych zdarzeń związanych z układem kostnym; • zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze stosowanie ketokonazolu <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ABI 1000 mg/d p.o. (4 tabl. po 250 mg; co najmniej 1 godz. przed lub 2 godz. po posiłku) co 28 dni +5 mg PRE/2xd, N=797 • PLC 4 tabl./d p.o. (co najmniej 1 godz. przed lub 2 godz. po posiłku) co 28 dni +5 mg PRE/2xd, N=398 	
AFFIRM	<p>wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3. z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 14,4 mies.</p>	<p>Dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją po zastosowaniu chemioterapii opartej na docetakselu.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rakiem gruczołu krokowego; • stężenie testosteronu w surowicy krwi <50 ng/dl (<1,7 nmol/l) podczas wizyty przesiewowej; • trwająca terapia, polegająca na inaktywacji androgenów poprzez ciągłe ograniczenie uwalniania hormonu gonadotropiny (GnRH) lub orchiektomii (kastracja medyczna lub chirurgiczna); u chorych bez przeprowadzonej orchiektomii w okresie leczenia konieczne jest zapewnienie efektywnego utrzymania stężenia GnRH; • utrzymanie stałego dawkowania bisfosfonianem w okresie ≥ 4 tyg. u chorych, przyjmujących te leki; • progresja CRPC (oznaczona za pomocą stężenia PSA lub obrazowania po chemioterapii opartej na docetakselu), definiowana za pomocą co najmniej jednego z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej trzy kolejne, rosnące oznaczenia stężenia PSA, w odstępie co najmniej tyg., stężenie PSA podczas badania przesiewowego ≥ 2 ng/ml; - postępująca choroba tkanek miękkich (na podstawie RECIST); - postępująca choroba kości (≥ 2 zmiany chorobowe wykryte za pomocą obrazowania kości). • ≤ 2 schematy chemioterapii opartej na ≥ 1 schemat docetakselu; • stan sprawności 0-2 wg ECOG; • szacowana długość życia ≥ 6 m-cy; • chorzy będący w stanie połykać lek i zgadzający się z wymaganiami badania <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężka współistniejąca choroba/infekcja/zaburzenie mogące wpłynąć na udział chorego w badaniu; • przerzuty do mózgu lub aktywne choroby zewnątrzoponowe; • całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych <1 500/μl, liczba płytek krwi <100 000/μl i stężenie hemoglobiny <5,6 mmol/l (9 g/dl) podczas badania przesiewowego; • całkowite stężenie bilirubiny, aminotransferazy alaninowej (ALT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) ponad 2 razy większe od górnej granicy normy; • stężenie kreatyniny >177 μmol/l (>2 mg/dl); • stężenie albuminy we krwi <30 g/l (3,0 g/dl); • przerzuty w okresie ostatnich 5 lat inne niż leczony nieczerniakowaty rak skóry; • leczenie antagonistami receptorów androgenowych, inhibitorem 5-α-reduktazy, estrogenami lub chemioterapią w przeciągu 4 tyg. od włączenia do badania; • szczepienia terapeutyczne, stosowane w leczeniu raka gruczołu krokowego; • stosowanie ziół mogących zmniejszyć stężenie PSA, stosowane systemowo kortykosteroidy w dawce większej niż równoważnik 10 mg prednizonu/prednizolonu na dobę w okresie 4 tyg. od włączenia do badania; • progresja choroby w trakcie leczenia ketokonazolem; • radioterapia w okresie 3 tyg. lub leczenie radionuklidami w okresie 8 tyg. od włączenia do badania; • zamiar leczenia paliatywnego w celu łagodzenia bólu kości; • strukturalnie niestabilne zmiany kostne sugerujące możliwość wystąpienia złamań; • istotne klinicznie choroby sercowo-naczyniowe; • napad drgawkowy w wywiadzie i inne. 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; • progresja PSA; • przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby; • przeżycie wolne od zdarzeń kostnych; • odpowiedź na leczenie wg PSA; • odpowiedź na leczenie na podstawie tkanek miękkich; • odpowiedź na leczenie na podstawie oceny jakości życia; • nasilenie bólu; • zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ENZ 160 mg/dobę p.o. w pojedynczej dawce (4 x 40 mg), lek powinien być przyjmowany w tym samym czasie każdego dnia, N=800 • PLC (Labrasol) w formie kapsułek identycznych do ENZ, podanie identyczne do ENZ (ten sam sposób i częstotliwość), N=399 	
ALSYMPCA	<p>wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3. z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> bd (planowany okres obserwacji 3 lata)</p>	<p>Chorzy z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie CRPC, z progresją choroby, u których występowały objawowe przerzuty do kości (dwa lub więcej), a nie stwierdzono przerzutów do narządów trzewnych</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację, z progresją choroby (wyjściowe stężenie PSA \geq 5 ng/ml z dowodami na progresywny wzrost stężenia PSA [dwa kolejne zwiększenia stężenia powyżej wcześniejszej wartości referencyjnej]) • \geq 2 przerzutów do kości stwierdzonych w obrazie scyntygraficznym • choroba objawowa z regularnym stosowaniem leków przeciwbólowych lub leczeniem zewnętrzną radioterapią (EBRT) wymaganym przy bólu kości związanym z nowotworem w ciągu uprzednich 12 tygodni • brak przerzutów do narządów trzewnych • zastosowanie najlepszej standardowej opieki • brak intencji zastosowania chemioterapii cytotoksycznej w najbliższych 6 miesiącach • wcześniejsze leczenie docetakselem • stan zdrowia nie pozwalający na leczenie docetakselem lub odmowa takiego leczenia, lub brak leczenia docetakselem z powodu jego niedostępności • wiek \geq 18 lat • stopień sprawności ECOG 0-2 • przewidywana dalsza długość życia \geq 6 miesięcy • odpowiednia czynność układu krwiotwórczego, wątroby oraz nerek • konkretne wartości wybranych parametrów laboratoryjnych. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nowotworowe powiększenie węzłów chłonnych powyżej 3 cm wzdłuż krótszej osi • obecność przerzutów do narządów trzewnych (lub obecność takich przerzutów w wywiadzie) • wrodzony lub nabyty ucisk rdzenia kręgowego • inny nowotwór złośliwy, z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu skóry, leczony w okresie wcześniejszych 5 lat • zaburzenia czynności układu krwiotwórczego, wątroby lub nerek • chemioterapia w ciągu 4 tygodni poprzedzających badanie lub utrzymujące się działania niepożądane poprzedniej chemioterapii • radioterapia połowy ciała • ogólnoustrojowa radioterapia z wykorzystaniem preparatów radioizotopowych w ciągu 24 tygodni poprzedzających badanie • przetoczenie krwi lub użycie środków stymulujących erytropoetynę na 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania • terapia z zastosowaniem Ra-223. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RAD 50 kBq/kg mc. co 4 tyg. (łącznie 6 podań), N=614 • PLC podawane w taki sam sposób i w takiej samej postaci jak interwencja, N=307 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia objawów związanych z układem kostnym • czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej • \geq 30% zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej • normalizacja aktywności fosfatazy alkalicznej • czas do zwiększenia stężenia PSA • \geq 30% zmniejszenie stężenia PSA w 12. tygodniu leczenia • \geq 30% zmniejszenie stężenia PSA w 12. tygodniu leczenia utrzymujące się do 4 tygodni po ostatniej dawce leku • czas do pierwszego użycia opioidów • jakość życia • zdarzenia niepożądane.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 15.8 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, tj. badania dotyczące skuteczności praktycznej, zostały opisane w rozdziałach 8 i 15.8 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę badań randomizowanych metodą Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędu (*bias*), przedstawioną w tabeli poniżej. Ocena badań przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Oceniany element	TROPIC	COU-AA-301	AFFIRM	ALSYMPCA
Metoda randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie	niskie	niskie
Niekompletne dane nt. efektów	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie
Inne źródła błędu	niskie	niskie	niskie	niskie
Ryzyko błędu	niskie	niskie	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (Rozdz. 11 AKL):

1. *Badanie TROPIC (...) charakteryzowało się umiarkowanie wysoką jakością. Badanie zostało ocenione na 3 pkt. w skali Jadad (...). Krytyczna ocena badania wynika z braku zaślepienia badania. Należy jednak zaznaczyć, że brak zaślepienia wydaje się nie mieć istotnego wpływu przy obiektywnej ocenie twardych punktów końcowych (przeżycie całkowite jako pierwszorzędowy punkt końcowy) i parametrów laboratoryjnych (tj. stężenie PSA), na których ocenę i raportowanie pacjenci nie mają wpływu. Za podwyższeniem jakości przemawia liczna w kontekście schorzenia onkologicznego analizowana populacja chorych. Zgodnie z oceną Cochrane badanie TROPIC charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego.*
2. *[W badaniu TROPIC] (...) Chorym podawano do 10 cykli terapii (aby zminimalizować ryzyko kardi toksyczności związanej z leczeniem mitoksantronem). (...)*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. 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 mCRPC (Francini 2019) i obecna praktyka kliniczna różni się od tej mającej miejsce w czasie przeprowadzania badania TROPIC. Mitoksantron jest zarejestrowany „w leczeniu paliatywnym (np. łagodzeniu bólu) w związku z opornym na kastrację, zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego”, natomiast w Polsce nie jest refundowany w leczeniu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego i nie stanowi komparatora dla kabazytakselu.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (Rozdz. 11 AKL):**

1. *Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań umożliwiających porównanie pośrednie kabazytakselu z abirateronem, enzalutamidem i dichlorkiem radu Ra-223. Jedyne dane dotyczące docelowej populacji pochodzą z randomizowanego badania klinicznego TROPIC i dotyczą porównania kabazytakselu z mitoksantronem (oba leki w skojarzeniu z prednizonem). (...)*
2. *Ze względu na brak badań bezpośrednich porównujących stosowanie abirateronu, enzalutamidu i dichlorku radu Ra-223 z mitoksantronem nie można w jednoznaczny sposób porównać skuteczności i bezpieczeństwa kabazytakselu z abirateronem, enzalutamidem i dichlorkiem radu Ra-223, co stanowi podstawowe ograniczenie w kontekście zdefiniowanego problemu decyzyjnego.*
3. *Do podstawowych różnic cechujących powyższe badania, nie pozwalających na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego kabazytakselu z abirateronem, enzalutamidem i dichlorkiem radu Ra-223, należą:*
 - a) *komparator (mitoksantron dla CAB, placebo dla ABI/ENZ/RAD);*
 - b) *ograniczenie długości podawania – CAB do 10 cykli, RAD do 6 cykli (w przypadku ABI i ENZ nie podano konkretnej maksymalnej długości leczenia – leczenie ABI w badaniu miało być kontynuowane aż do progresji choroby [udokumentowanej w oparciu o stężenie PSA, obrazowanie radiograficzne i*

wyniki kliniczne], a leczenie ENZ do potwierdzenia progresji radiograficznej wymagającej rozpoczęcia kolejnego leczenia systemowego);

c) różnice w stopniu oporności na wcześniejsze leczenie docetakselem (odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie docetakselem z powodu progresji w grupie interwencji, w badaniu TROPIC wyniósł 63%, a w badaniu COU-AA-301 45%);

d) różnice w zakresie intensywności wcześniejszego leczenia (w badaniach TROPIC i AFFIRM część pacjentów [odpowiednio 6,0% i 3,1%] przyjmowała przed włączeniem do badania >2 linie chemioterapii, natomiast w badaniu COU-AA-301 uczestniczyli jedynie pacjenci, którzy otrzymywali 1 lub 2 linie wcześniejszej chemioterapii); co więcej, badanie ALSYMPCA dość istotnie różniło się od pozostałych pod względem kryteriów włączenia – włączono do niego chorych leczonych docetakselem (57%) i nieleczonych wcześniej DOC (43%, chorzy w stanie zdrowia niepozwalającym na leczenie DOC lub w przypadku braku dostępności DOC);

e) przyjmowanie dodatkowo różnych leków (w badaniach TROPIC i COU-AA-301 wszyscy chorzy dodatkowo otrzymywali leczenie prednizonem, a w badaniu AFFIRM dozwolone było stosowanie glikokortykosteroidów; w badaniu ALSYMPCA w obu ramionach przyjmowano najlepsze leczenie wspomagające zdefiniowane jako opieka rutynowa w każdym z ośrodków [np. napromienianie miejscowe wiązką zewnętrzną, glikosteroidy, antyandrogeny, ketokonazol lub estrogeny]);

f) różne mediany czasu obserwacji w badaniach (TROPIC: 12,8 i 25,5 mies., COU-AA-301: 14,4 mies., AFFIRM: 12,8 i 20,2 mies., ALSYMPCA nie podano);

g) różne mediany czasu leczenia w grupie interwencji (TROPIC: 18 tyg., COU-AA-301: 33 tyg., AFFIRM: 32 tyg., ALSYMPCA 24 tyg.);

h) różne definicje PFS w badaniach:

- W przypadku abirateronu, progresję choroby definiowano w oparciu o analizę zmian radiologicznych w tkance miękkiej według kryteriów RECIST lub w obrazie radiologicznym kości wykazującym ≥ 2 nowe zmiany patologiczne niezwiązane z gwałtownym wzrostem stężenia testosteronu tuż po rozpoczęciu terapii (z ang. tumor flare).

- W przypadku oceny PFS dla enzalutamidu progresję choroby definiowano w oparciu o analizę zmian radiologicznych w tkance miękkiej według kryteriów RECIST lub w obrazie radiologicznym kości wykazującym ≥ 2 nowe zmiany i zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

- W badaniu ALSYMPCA nie analizowano PFS.

- W przypadku kabazytakselu, w badaniu TROPIC przeżycie wolne od progresji było złożonym punktem końcowym, obejmującym kilka definicji progresji (na PFS składały się: progresja nowotworu, progresja PSA, progresja bólu lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny; patrz rozdz. 5.2). W związku z tym, że definicja PFS w badaniu TROPIC była najszerza, w pozostałych badaniach dużo łatwiej osiągnąć dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby. Złożona definicja PFS obejmowała m.in. definicję opartą na kryteriach RECIST, która była więc najbliższa definicji w badaniu oceniającym pozostałe leki.

Ze względu na heterogeniczność badań wszelkie próby ich porównania powinny być interpretowane z ostrożnością a całościowa ocena skuteczności kabazytakselu powinna być również oparta na dowodach efektywności praktycznej.

4. W przypadku oceny efektywności praktycznej kabazytakselu, ocenę oparto na 11 badaniach. Większość z włączonych badań to badania retrospektywne wieloośrodkowe z różną (4,4-14,3 m-ca) lub nieznaną długością obserwacji. Dotyczą chorych z mCRPC leczonych wcześniej DOC (nie zawsze dostępna jest informacja na temat progresji w trakcie/po leczeniu DOC). W części badań brak jest danych na temat dawki CAB oraz stosowania PRE – założono, że stosowano CAB zgodnie z ChPL. Żadne z włączonych badań nie analizowało jednocześnie wszystkich wybranych do analizy punktów końcowych, tj. przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, jakość życia i bezpieczeństwo (w postaci zbiorczych punktów końcowych).
5. (...) Jedynie w dwóch opracowaniach wtórnych przeprowadzono porównanie pośrednie CAB z AB/ENZ/RAD w oparciu o badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy (TROPIC/COU-AA-301/AFFIRM/ALSYMPCA) - Fryzek 2018 i Tassinari 2018. Do ograniczeń porównań należała heterogeniczność porównywanych badań pierwotnych (metodologiczna i kliniczna, w tym brak wspólnego komparatora i różnice w definicji punktów końcowych) i ich mała liczba.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W charakterystyce badania TROPIC (AKL Tab. 69) wnioskodawca wskazuje, że w badaniu TROPIC, w którym populacja chorych z mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu docetaksem wynosiła 755 osób, natomiast „liczebność docelowej populacji w raporcie wynosiła 155 osób (CAB - 78, MIT – 77)”. Nie podano w jaki sposób obliczono tę populację i jakie kryteria wzięto pod uwagę, aby była ona bliższa populacji docelowej.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności****Definicje punktów końcowych (wg AKL Rozdz. 4.2.4 i 7.2)****Badanie TROPIC**

- *Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival), będące pierwszorzędnym punktem końcowym, zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.*
- *Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival) oszacowano od momentu randomizacji chorych do momentu wystąpienia: progresji nowotworu, progresji PSA, progresji bólu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.*
- *Odpowiedź PSA zdefiniowano jako redukcję stężenia PSA w surowicy u co najmniej 50% pacjentów z wartością początkową $\geq 20 \mu\text{g/l}$.*
- *Progresja PSA zdefiniowana jest jako wzrost stężenia PSA $\geq 25\%$ w stosunku do najniższego stężenia, pod warunkiem, że wzrost absolutnej wartości PSA wynosił $\geq 5 \mu\text{g/l}$ u chorych bez odpowiedzi PSA lub $\geq 50\%$ w stosunku do wartości najniższego stężenia u chorych z odpowiedzią PSA.*
- *Odpowiedź obiektywną (całkowitą lub częściową) w przypadku chorych z ogniskami mierzalnymi zdefiniowano zgodnie z kryteriami RECIST.*
- *Progresję nowotworu zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST.*
- *Odpowiedź na ból zdefiniowano jako obniżenie o co najmniej 2 punkty początkowej mediany punktacji w ocenie natężenia bólu w momencie badania (ang. present pain intensity, PPI) bez jednoczesnego zwiększenia punktacji dla zużycia analgetyków lub zmniejszenie o ponad 50% zużycia analgetyków bez jednoczesnego wzrostu bólu, utrzymujące się co najmniej przez 3 tygodnie.*
- *Progresja w odniesieniu do bólu zdefiniowana jest jako wzrost mediany punktacji PPI o ≥ 1 punkt lub zwiększenie o $\geq 25\%$ punktacji dla zużycia analgetyków lub konieczność radioterapii paliatywnej.*
- *Zdarzenia niepożądane raportowano zgodnie ze skalą toksyczności NCI-CTCAE (ang. National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; wersja 3) oraz wg terminologii MedDRA (ang. the Medical Dictionary for Regulatory Activities; wersja 12.0).*

Badania dla komparatorów**• Progresja nowotworu**

- w badaniu COU-AA-301 progresja choroby tkanek miękkich zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami oceny odpowiedzi w przypadku guzów litych [RECIST] lub progresją według skanów kości wykazujących dwie lub więcej nowych zmian nie odpowiadających rzutowi nowotworu;

- w badaniu AFFIRM na PFS składały się progresja choroby tkanek miękkich zgodnie z kryteriami RECIST v. 1.1 lub progresja według skanów kości wykazujących dwie lub więcej nowych zmian, lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny;

- w badaniu ALSYMPCA nie oceniano tego punktu końcowego

- **Progresja PSA**

- w badaniu COU-AA-301 progresję PSA zdefiniowano jako 25% wzrost w odniesieniu do wartości wyjściowej i wzrost wartości bezwzględnych PSA o co najmniej 5 ng/ml (lub u chorych z $\geq 50\%$ obniżeniem PSA wzrost PSA o 50% ponad nadir, min 5 ng/ml);

- w badaniu AFFIRM progresję PSA zdefiniowano jako wzrost o czynnik 1,25 powyżej poziomu wyjściowego (dla pacjentów, u których poziom PSA nie uległ obniżeniu) lub ponad poziom nadiru (dla pacjentów, u których zmniejszył się poziom PSA) i wzrost bezwzględnego poziomu PSA o co najmniej 2 ng na mililitr;

- w badaniu ALSYMPCA progresję PSA zdefiniowano jako wzrost stężenia PSA o $\geq 25\%$ w stosunku do wartości wyjściowej i bezwzględne zwiększenie o ≥ 2 ng (dla pacjentów, u których poziom PSA nie uległ obniżeniu) w okresie ≥ 12 tygodni od badania lub zwiększenie stężenia PSA o $\geq 25\%$ i zwiększenie wartości bezwzględnych o ≥ 2 ng (dla pacjentów, u których zmniejszył się poziom PSA) ponad nadir;

- **Progresja w odniesieniu do bólu**

- w badaniu AFFIRM progresja w odniesieniu do bólu zdefiniowana jest jako wzrost średniej oceny bólu (BPI-SF) w tyg. 13 w porównaniu z wartością początkową a czas do progresji bólu jako czas od randomizacji do progresji bólu (tj. wzrostu powyżej wartości początkowej punktacji dla pyt. 4 „Mam ból” w FACT-P (kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów; ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) z potwierdzeniem podczas kolejnej wizyty co najmniej 3-tyg. później;

- w badaniu COU-AA-301 i badaniu ALSYMPCA nie oceniano tego punktu końcowego

Wyniki

- **Badania RCT**

Kliniczne punkty końcowe zgodnie z wytycznymi EUnetHTA:

Pierwszorzędowym punktem końcowym badań było przeżycie całkowite (OS). W badaniu dotyczącym kabazytakselu (TROPIC) nie oceniano jakości życia (była ona oceniana w badaniach dotyczących komparatorów: COU-AA-301, AFFIRM, ALSYMPCA).

Zestawienie wyników dotyczących przeżycia całkowitego przedstawia poniższa tabela.

Tabela 15. Przeżycie całkowite [m-ce] – zestawienie wyników

TROPIC			COU-AA-301			AFFIRM			ALSYMPCA		
mediana obserwacji: 12,8 m-ca			mediana obserwacji: 12,8 m-ca			mediana obserwacji: 14,4 m-ca			mediana obserwacji: bd, analiza przed crossover		
CAB (N=378)	MIT (N=377)	HR	ABI (N=797)	PLC (N=398)	HR	ENZ (N=800)	PLC (N=399)	HR	Ra-223 (N=614)	PLC (N=307)	HR
15,1 [14,1; 16,3]	12,7 [11,6; 13,7]	HR=0,70 [0,59; 0,83] p<0,0001	14,8	10,9	HR=0,65 [0,54; 0,77] p<0,001	18,4 [17,3; NR]	13,6 [11,3; 15,8]	HR=0,63 [0,53; 0,75] p<0,001	14,9	11,3	HR=0,70 [0,58; 0,83] p<0,001
mediana obserwacji 25,5 m-ca			mediana obserwacji 20,2 m-ca						mediana obserwacji: bd, analiza przed crossover, subpopulacja leczonych wcześniej DOC		
CAB (N=378)	MIT (N=377)	HR	ABI (N=797)	PLC (N=398)	HR				Ra-223 (N=352)	PLC (N=174)	HR
bd	bd	HR=0,72 [0,61; 0,84] p<0,0001	15,8 [14,8; 17,0]	11,2 [10,4; 13,1]	HR=0,74 [0,64; 0,86] p<0,0001				14,4 [12,5; 15,5]	11,3 [10,0; 12,9]	HR=0,70 [0,56; 0,88]

W badaniu TROPIC w grupie przyjmujące kabazytaksel w porównaniu do grupy przyjmującej mitoksantron wykazano statystycznie istotne dłuższe przeżycie całkowite zarówno dla mediany obserwacji 12,8 miesiąca jak i 25,5 miesiąca. W badaniach COU-AA-301, AFFIRM i ALSYMPCA porównujących z placebo odpowiednio: octan abirateronu, enzalutamid, dichlorek radu Ra-223, także wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść ocenianych interwencji.

Tabela 16. Progresja choroby [m-ce] – zestawienie wyników

Punk końcowy	TROPIC			COU-AA-301			AFFIRM			ALSYMPCA		
	mediana obserwacji: 12,8 m-ca			mediana obserwacji: 12,8 m-ca			mediana obserwacji: 14,4 m-ca			mediana obserwacji: bd, analiza przed crossover		
	CAB (N=378)	MIT (N=377)	HR	ABI (N=797)	PLC (N=398)	HR	ENZ (N=800)	PLC (N=399)	HR	Ra-223 (N=614)	PLC (N=307)	HR
PFS, m-ce [95%CI]	2,8 [2,4; 3,0]	1,4 [1,4; 1,7]	HR=0,74 [0,64; 0,86] p<0,0001	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Czas do progresji nowotworu	8,8 [3,9; 12,0]	5,4 [2,3; 10,0]	HR=0,61 [0,49; 0,76] p<0,0001	5,6	3,6	HR=0,67 [0,58;0,78] p<0,001	8,3 [8,2; 9,4]	3,0 [2,9; 3,7]	HR=0,25 [0,20; 0,30] p<0,001	3,6	3,4	HR=0,64 [0,54; 0,77] p<0,001
Czas do progresji PSA	6,4 [2,2; 10,1]	3,1 [0,9; 9,1]	HR=0,75 [0,63; 0,90], p=0,001	10,2	6,6	HR=0,58 [0,46; 0,73], p<0,001	8,3 [5,8;8,3]	3,0 [2,9; 3,7]	HR=0,25 [0,20; 0,30], p<0,001	3,6	3,4	HR=0,64 [0,54; 0,77], p<0,001
Czas do progresji w odniesieniu do bólu	11,1 [2,9; NR]/ 11,1 ^a	NR/NR ^a	HR=0,91 [0,69; 1,19], p=0,52/p=0,5 ^a	bd	bd	bd	NR [NR; NR]	13,8 [13,8; NR]	HR=0,56 [0,41; 0,78], p=0,0004	bd	bd	bd
Odsetek chorych z progresją w odniesieniu do bólu, n (%)	113 (30)	98 (26)	bd	bd	bd	bd	174 (28), N=625	101 (39), N=259	różnica= -11,2% [-18,1; -4,3]; p=0,0018	bd	bd	bd

^a mediana obserwacji 12,8/25,5 mies. (w ramieniu MIT nie osiągnięto mediany z powodu dużego odsetka, tj. 74%, cenzorowanych chorych w grupie).

W badaniu TROPIC w grupie przyjmujące kabazytaksel w porównaniu do grupy przyjmującej mitoksantron wykazano statystycznie istotne dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby. W badaniach COU-AA-301, AFFIRM i ALSYMPCA porównujących z placebo odpowiednio: octan abirateronu, enzalutamid, dichlorek radu Ra-223, nie oceniano tego punktu końcowego.

Ponadto w badaniu TROPIC dla porównania CAB vs MIT wykazano statystycznie istotny dłuższy czas do progresji nowotworu i czas do progresji PSA. W badaniach dotyczących ABI, ENZ i RAD wykazano statystycznie istotne różnice względem placebo na korzyść aktywnych interwencji.

W badaniu TROPIC dla porównania CAB vs MIT nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w czasie do progresji w odniesieniu do bólu, a odsetek chorych z progresją w odniesieniu do bólu był porównywalny w obu grupach (brak informacji odnośnie istotności statystycznej różnicy). W zakresie tych punktów końcowych w badaniu AFFIRM dla porównania ENZ vs PLC wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść ENZ. W badaniach dotyczących pozostałych komparatorów nie oceniano tych punktów końcowych.

Tabela 17. Pozostałe wyniki dotyczące skuteczności w badaniach RCT – zestawienie wyników

Punkt końcowy	TROPIC			COU-AA-301			AFFIRM			ALSYMPCA		
	mediana obserwacji: 12,8 m-ca			mediana obserwacji: 12,8 m-ca			mediana obserwacji: 14,4 m-ca			mediana obserwacji: bd, analiza przed crossover		
	CAB (N=378)	MIT (N=377)	p	ABI (N=797)	PLC (N=398)	p	ENZ (N=800)	PLC (N=399)	p	Ra-223 (N=614)	PLC (N=307)	p
Odpowiedź nowotworu, n/N (%)	29/201 (14,4)	9/204 (4,4)	0,005	118/797 (14,8)	13/398 (3,3)	p<0,0001	129/446 (29)	8/208 (4)	p<0,001	bd	bd	bd
Odpowiedź PSA, n/N (%)	129/329 (39,2)	58/325 (17,8)	0,002	235/797 (29,5)	22/398 (5,5)	p<0,0001	395/731 (54)	5/330 (2) N=330	p<0,001	98/614 (16)	18/307 (6)	p<0,001
Ocena bólu	bd	bd	p=0,035 MD=-0,138 [-0,27; -0,01]	bd	bd	bd	bd	bd	p<0,0001 MD=-0,65 [-0,89; -0,41],	bd	bd	bd
Zmniejszenie bólu, n/N (%)	71/333 (21,3)	59/324 (18,2)	bd	bd (44)	bd (27)	p=0,002	22/49 (45)	1/15 (7)	p=0,0079 różnica=38,2% [19,4; 57,0]	bd	bd	bd

W badaniu TROPIC w grupie przyjmujące kabazytaksel w porównaniu do grupy przyjmującej mitoksantron wykazano statystycznie istotnie większy odsetek pacjentów z odpowiedzią nowotworu i odpowiedzią PSA. W badaniach COU-AA-301, AFFIRM i ALSYMPCA porównujących z placebo odpowiednio: octan abirateronu, enzalutamid, dichlorek radu Ra-223, także wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść ocenianych interwencji (w badaniu ALSYMPCA oceniano jedynie odpowiedź PSA).

Wyniki dotyczące oceny bólu są niejednoznaczne. Wykazano statystycznie istotną różnicę w zakresie punktu końcowego ocena bólu, natomiast brak danych odnośnie istotności statystycznej odsetka pacjentów, u których raportowano zmniejszenie bólu, a zaobserwowane różnice w odsetku pacjentów są niewielkie.

W badaniach COU-AA-301 i AFFIRM zaobserwowane różnice w odsetku pacjentów ze zmniejszeniem bólu były na korzyść aktywnych interwencji, a różnice osiągnęły istotność statystyczną (w badaniu AFFIRM zaobserwowano także istotną statystycznie różnicę w zakresie punktu końcowego ocena bólu).

- **Skuteczność praktyczna**

Tabela 18. Skuteczność praktyczna – zestawienie wyników

Badanie	Interwencja, N	OS, mediana, m-ce	PFS, mediana, m-ce	Definicja PK	Ogólna jakość życia
Angelergues 2018	(ADT) ^{^^} →DOC→CAB, N=267 ADT→DOC→CAB→ART, N=124	12,7 (11,0, 14,6*) 22,7 (18,1, 27,1*)	7,4 (6,0, 8,3*) 9,1 (8,1, 11,4*)	na PFS składały się: progresja radiologiczna, objawowa lub zgon	bd
Angelergues 2014	CAB 25 mg/m ² /3 tyg. + PRE 10 mg/d, N=125	13,3 (11,2–16,4*)	6,5 (5,1–8,0*)	radiologiczny i/lub kliniczny PFS	bd
Buonerba 2017	CAB+PRE, N=57	9 (8; 12**)	bd	-	bd

Badanie	Interwencja, N	OS, mediana, m-ce	PFS, mediana, m-ce	Definicja PK	Ogólna jakość życia
Caffo 2014	CAB 25 mg/m ² /3 tyg. + PRE 10 mg/d, po DOC, N= 89	26 (14; ne ^{**})	7 (4; 11 ^{**})	PFS do końca danej linii leczenia	bd
QoLiTime (Hofheinz 2017/ Hammerer 2018)	CAB 25 mg/m ² /3 tyg. + PRE 10 mg/d, N=527/266	16,8 (14,0; 19,5 [*])/ 19,5 (16,0, 30,9 [*])	5,3 (4,5; 6,2 [*])/ 7,7 (6,2, 9,5 [*])	na PFS składały się: progresja PSA, radiologiczna, objawowa lub zgon	ns (EORTC-QLQ C30)#, N=226/bd
Houts 2014	CAB, N=60 ABI, N=71	13,91 (9,87; 19,04) 10,56 (7,83; 15,09) ABI vs CAB: HR=1,6934 (1,0658; 2,6906 [*]), p = 0,0258	5,23 (3,39; 6,08 [*]) 6,05 (3,91; 7,83 [*]) porównanie ns	bd	bd
Kongsted 2016	CAB 25 mg/m ² /3 tyg. + PRE 5 mg/2xd, N=28	18,3 (11,9; 24,7 [*])	5,5 (4,2; 6,8 [*])	radiologiczny i/lub kliniczny PFS	bd
Oh 2017	CAB, N=123 ABI/ENZ, N=506	10,2 15,1 p=0,155 CAB vs ABI/ENZ: HR=0,79 (0,59; 1,06 [*])	bd	-	bd
Sonpavde 2015	CAB, N=54 ABI, N=183	7,0 (5,0; 12,0 [*]) 17,0 (14,0; ne)	TTF 3,0 (2,0; 4,0 [*]) 4,0 (3,0; 5,0 [*])	TTF – czas od rozpoczęcia leczenia do zakończenia leczenia w danej linii lub do zgonu	bd
Stenner 2017 (SEQOND)	CAB, N=59	bd	bd	-	poprawa QoL (FACT-P): 12 (20)##
Suner 2016	CAB 25 mg/m ² /3 tyg. + prednizolon 5 mg/2xd, N=103	10,6 (8,5; 10,7)	7,7 (5,4; 10,2 [*])	PFS- brak progresji po zastosowaniu CAB	bd

[^] w dawce CAB 25 (wyj. 20) mg/m²/3 tyg. + PRE 10 mg/d; ^{^^} większość chorych w tej grupie leczonych była przed wprowadzeniem nowych ART. (tj. przed wprowadzeniem ABI lub ENZ); * 95% CI; ^{**} rozstęp międzykwartylowy; # brak istotnej zmiany w ogólnym stanie zdrowia po 4 cyklu w odniesieniu do wartości początkowych (51,3 [95%CI 48,5; 54,1] vs 48,4% [95%CI: 45,8; 51,0], p=0,62) lub dla wartości średnich z pomiarów prowadzonych do cyklu 4 w odniesieniu do wartości początkowej (p=0,36); pogorszenie w cyklu 4 w odniesieniu do wartości początkowych obserwowano w przypadku konkretnych skal dotyczących funkcjonowania (funkcjonowanie fizyczne: -5,21, p<0,0001, funkcjonowanie w rolach społecznych i w pracy: -8,79; p<0,0001, funkcjonowanie poznawcze: -4,03, p=0,01; w przypadku funkcjonowania emocjonalnego i społecznego brak istotności wyników) oraz objawów (zmęczenie: 6,49; p=0,0003, nudności lub wymioty: 1,97, p=0,003, duszność: 6,36; p=0,004, biegunka: 9,16; p<0,0001 i trudności finansowe: 2,98, p=0,02); ## FACT-P: podtrzymanie QoL: nie 34 (57,6%), tak 8 (13,6%), bd 17 (28,8%); FACT-P średnia (SD) na wizycie 1. 102,2 (20,1), na wizycie 7. 105,4 (21,5); zmęczenie w kwestionariuszu BFI [średnia (SD)] zmniejszyło się od wizyty 1. do 7. z 3,80 (2,22) do 3,10 (2,33) pkt. (poprawa); 27 (46%) chorych miało o co najmniej 1 zgłoszenie ciężkiego zmęczenia mniej; odpowiedź w odniesieniu do bólu: 13 (22%).

ADT – terapia hormonalna/terapia deprivacji androgenowej (ang. *androgen-deprivation therapy*); ART – leki nakierowane na receptor androgenowy (ang. *androgen receptor-targeted agent*); ne – nie oszacowano (ang. *not estimated*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); TTF – czas do niepowodzenia terapii (ang. *time to failure*);

- **Dodatkowe dowody – jakość życia u pacjentów z mCRPC leczonych kabazytaksel**

badanie NCT01254279 - Bahl 2015 (wyniki programu EAP w Wielkiej Brytanii)

Średnie wyniki dotyczące oceny jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-3L były stabilne z trendem rosnącym wraz z kolejnymi cyklami w badaniu. Podobny trend zaobserwowano odnośnie jakości życia mierzonej w skali VAS (...).

Podczas badania zwiększeniu uległ również odsetek chorych raportujących brak bólu (główny objaw u chorych z mCRPC) z 22,3% na początku badania do 57,1% w cyklu 10. (AKL wnioskodawcy rozdz. 9.2.1)

badanie NCT01254279 - Parente 2017 (wyniki programu EAP w Australii)

Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza Australian Quality of Life obejmującego 8 domen (AQoL-8D). Wyniki przedstawiono dla ogólnej oceny użyteczności, oceny fizycznej i psychicznej oraz poszczególnych domen (życie samodzielne, szczęście, zdrowie psychiczne, radzenie sobie, związki, poczucie własnej wartości, ból i zmysły; nie podano bardziej szczegółowych informacji o zastosowanym kwestionariuszu).

Wyniki dotyczące oceny jakości życia przy użyciu kwestionariusza AQoL-8D pozostawały stabilne wraz z kolejnymi cyklami leczenia CAB (...). Średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowych dla domeny bólu sugerowały początkową tendencję do poprawy bólu, która zmniejszyła się do końca leczenia (tj. wyniki były podobne do wartości wyjściowych).

Zgodnie z wynikami badania Parente 2017 jakość życia oceniona w australijskiej praktyce klinicznej u pacjentów kontynuujących leczenie bez progresji choroby pozostaje utrzymana i brak jest dowodów na to, że korzyści wynikające ze stosowania kabazytakselu mogą być przeważone przez niekorzystny wpływ na QoL. (AKL wnioskodawcy rozdz. 9.2.2)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 19. Zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia w badaniu TROPIC

Punkt końcowy	CAB (N=271)	MIT (N=271)	CAB vs MIT				
	n (%)	N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
neutropenia	303 (82)	215 (58)	1,41 [1,28; 1,56]	<0,0001	0,24 [0,17; 0,30]	<0,001	5 [4; 6]
neutropenia wymagająca interwencji medycznej	79 (21)	26 (7)	3,04 [2,00; 4,62]	<0,0001	0,14 [0,09; 0,19]	<0,001	7 [6; 11]
gorączka neutropeniczna	28 (8)	5 (1)	5,60 [2,19; 14,34]	0,0003	0,06 [0,03; 0,09]	<0,0001	17 [11; 31]
leukopenia	253 (68)	157 (42)	1,61 [1,40; 1,85]	<0,0001	0,26 [0,19; 0,33]	<0,0001	4 [4; 6]
anemia	39 (11)	18 (5)	2,17 [1,26; 3,72]	0,005	0,06 [0,02; 0,09]	0,004	18 [11; 55]
trombocytopenia	15 (4)	6 (2)	2,50 [0,98; 6,37]	0,05	0,02 [0,0005; 0,05]	0,05	42 [21; 2 184]

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.

Tabela 20. Zaburzenia niehematologiczne 3. lub 4. stopnia w badaniu TROPIC

Punkt końcowy	CAB (N=271)	MIT (N=271)	CAB vs MIT				
	n (%)	N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
biegunka	23 (6)	1 (0,3)	23,00 [3,12; 169,43]	0,002	0,06 [0,03; 0,08]	<0,0001	17 [12; 30]
nudności	7 (2)	1 (0,3)	7,00 [0,87; 56,61]	0,07	0,02 [0,001; 0,03]	0,03	62 [33; 738]
wymioty	7 (2)	0 (0)	15,00 [0,86; 261,69]	0,06	0,02 [0,004; 0,03]	0,01	53 [30; 244]
ból brzucha	7 (2)	0 (0)	15,00 [0,86; 261,69]	0,06	0,02 [0,004; 0,03]	0,01	53 [30; 244]

W badaniu TROPIC w grupie przyjmujące kabazytaksel w porównaniu do grupy przyjmującej mitoksantron wykazano statystycznie istotne wyższe odsetki pacjentów, u których wystąpiły następujące zaburzenia niehematologiczne 3. lub 4. stopnia: biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, z czego najczęstszym

niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym 3. lub 4. stopnia była biegunka, która wystąpiła u 6% pacjentów.

Tabela 21. Zgony i zdarzenia niepożądane ogółem w badaniach RCT – zestawienie wyników

Punk końcowy	TROPIC		COU-AA-301		AFFIRM		ALSYMPCA	
	mediana obserwacji: 12,8 m-ca		mediana obserwacji: 12,8 m-ca		mediana obserwacji: 14,4 m-ca		mediana obserwacji: bd, analiza przed crossover	
	CAB (N=371)	MIT (N=371)	ABI (N=791)	PLC (N=394)	ENZ (N=800)	PLC (N=399)	Ra-223 (N=600)	PLC (N=301)
Zgon ≤30 dni po podaniu ostatniej dawki, n (%)	18 (5)	9 (2)	87 (11)	51 (13)	bd	bd	bd	bd
Zgon >30 dni po podaniu ostatniej dawki, n (%)	209 (56)	266 (72)	bd	bd	bd	bd	111 (19)	78 (26)
AEs prowadzące do zgonu łącznie, n (%)	19 (5)	17 (5)	95 (12)	59 (15)	23 (3)	14 (4)	54 (9)	35 (12)
AEs powodujące przerwanie leczenia, n (%)	67 (18)	32 (8)	150 (19)	91 (23)	61 (8)	39 (10)	99 (17)	62 (21)
AEs łącznie, n (%)	355 (96)	328 (88)	bd	bd	785 (98)	390 (98)	558 (93)	290 (96)
AEs ≥3 stopnia, n (%)	213 (57)	146 (39)	bd	bd	361 (45)	212 (53)	339 (57)	188 (62)
Ciężkie AEs, n (%)	145 (39)	77 (21)	bd	bd	168 (34)	154 (39)	281 (47)	181 (60)

AEs – zdarzenia niepożądane, bd – brak danych

Zarówno w badaniu TROPIC jak i w badaniach COU-AA-301, AFFIRM i ALSYMPCA, zdarzenia niepożądane wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów przyjmujących odpowiednio kabazytaksel, octan abirateronu, enzalutamid i dichlorek radu-223, z czego zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia dotyczyły ponad połowy pacjentów (jedynie w badaniu dot. ENZ nieco mniejszego odsetka), a ciężkie zdarzenia niepożądane ok. 40% pacjentów (w badaniu dot. ENZ odsetek ten był nieco niższy).

W badaniach TROPIC, COU-AA-301 i ALSYMPCA zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia odnotowano u blisko 20% pacjentów przyjmujących odpowiednio kabazytaksel, octan abirateronu i dichlorek radu-223, w badaniu AFFIRM u 8% pacjentów przyjmujących enzalutamid. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu dotyczyły od 3% (AFFIRM) do 12% (COU-AA-301) pacjentów.

W badaniu TROPIC zgon ≤30 dni po podaniu ostatniej dawki wystąpił u kilku procent pacjentów, jednakże zgon >30 dni po podaniu ostatniej dawki odnotowano u ponad połowy pacjentów.

Tabela 22. Bezpieczeństwo w badaniach dotyczących skuteczności praktycznej – zestawienie wyników

Badanie	Interwencje, N	Przerwanie badania z powodu AEs	AEs prowadzące do zgonu	Zgony	AEs	AEs stopnia 3./4.
QoLiTime (Hofheinz 2017/ Hammerer 2018)	CAB 25 mg/m ² /3 tyg. + PRE 10 mg/d, N=527	25/179 (14)#	42 (8,0)/bd	135 (25,6)/bd	292 (55,4)	174 (33,0)*
Kongsted 2016	CAB 25 mg/m ² /3 tyg. + PRE 5 mg/2xd, N=28	4 (14)	-	-	-	9 (32)
Sonpavde 2015	CAB, N=54 ABI, N=183	przerwanie leczenia 8 (14,8) 8 (4,4)	-	** 2 (3,7) 12 (6,6)	-	-
Stenner 2017 (SEQOND)	-	-	-	-	-	29 (49,2)
Suner 2016	CAB 25 mg/m ² /3 tyg. + prednizolon 5 mg/2xd, N=103	-	3 (2,3)	-	-	-

spośród 179 chorych, którzy nie ukończyli 4 cykli leczenia CAB AEs były przyczyną przerwania leczenia u 25; * ciężkie AEs; ** jako przyczyny przerwania leczenia.

AEs – zdarzenia niepożądane

W badaniach dotyczących skuteczności praktycznej kabazytakselu włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem raportowano jedynie w badaniu QoLiTime, w którym wyniósł on 55% pacjentów. W badaniach zdarzenia niepożądane 3. lub 4. odnotowano u 32-49% pacjentów.

- **Dodatkowe dowody – bezpieczeństwo**

Heidenreich 2014 (wstępne wyniki europejskich programów *compassionate-use programmes* i *expanded-access programmes* EAP + CUP, N=746):

(...) *Działania toksyczne ≥ 3 stopnia, związane lub nie z kabazytakselem raportowano u 47% mężczyzn w wieku <70 lat, 50% mężczyzn w wieku 70-74 lat i 56,6% mężczyzn w wieku ≥ 75 lat. 16 (2,1% pacjentów) doświadczyło zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z kabazytakselem, które doprowadziły do zgonu.*

Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania leczenia (ang. treatment-emergent adverse events, TEAEs) raportowano u 661 (88,6%) pacjentów). Do najczęściej występujących TEAEs należały: biegunka (35%), zmęczenie (25%), nudności (22%), niedokrwistość (22%) i neutropenia (20%). Zdarzenia ≥ 3 stopnia były głównie natury hematologicznej (neutropenia 17%, leukopenia 7%, neutropenia z gorączką 5% i niedokrwistość 5%).

Autorzy publikacji Heidenreich 2014 zwracają uwagę na znacznie mniejsze częstości występowania zdarzeń niepożądanych w programie EAP + CUP w Europie w porównaniu z badaniem TROPIC. Fakt ten może być tłumaczony dużymi różnicami w obu badaniach oraz programem skierowanym do lekarzy i pielęgniarek proaktywnego leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z kabazytakselem. (...)

Podczas 1. cyklu leczenia 52,0% pacjentów przyjmowało G-CSF. Udział pacjentów stosujących G-CSF podczas któregośkolwiek cyklu leczenia wyniósł 61,8%. Zdecydowana większość pacjentów przyjmowała G-CSF w ramach profilaktyki pierwotnej. (...)

Profilaktyczne stosowanie G-CSF, w szczególności w cyklu 1. i u chorych w wieku ≥ 75 r.ż. jest ważne i polepsza tolerancję u starszych osób leczonych kabazytakselem (AKL wnioskodawcy, rozdz. 9.1.1.)

NCT01254279 (wyniki globalne zakończonego programu typu early access, EAP).

Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania leczenia (TEAE), N=981:

- TEAE łącznie: 934 (95,2%)
- TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem: 846 (86,2%)
- Ciężkie TEAE: 400 (40,8%)
- TEAE prowadzące do zgonu: 65 (6,6%)
- TEAE prowadzące do przerwania leczenia: 253 (25,8%)
- Liczba zgonów z jakiegokolwiek przyczyny: 216 (22,0%)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

- **Skuteczność praktyczna**

CAPRISTANA (Carles 2018)

W międzynarodowym badaniu obserwacyjnym CAPRISTANA obejmującym 189 pacjentów z mCRPC leczonych uprzednio docetakselem, u pacjentów otrzymujących kabazytaksel mediana OS wyniosła 13,2 m-ca, mediana PFS - 5,6 m-ca, mediana TTF – 4,4 m-ca. Jakość życia (kwestionariusza FACT-P) została utrzymana u 40,3% pacjentów, uległa poprawie u 32,2%. Kontrola bólu uległa poprawie u 53,6% pacjentów, a została utrzymana u 21,2%.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi ≥ 3 stopnia była neutropenia (7,9%) i anemia (2,1%).

FUJI (Oudard 2018, ENCEPP/SDPP/10391)

Mediana przeżycia całkowitego we francuskim badaniu obserwacyjnym FUJI - *FUJI study: Follow-Up of Jevtana in real life* - (N=401) była niższa niż w badaniu TROPIC (11,9 vs 15,1 m-ca), jednakże może to wiązać się z tym, że niewielu pacjentów z badania FUJI, przeprowadzonego w rzeczywistej praktyce klinicznej, odpowiadałoby restrykcyjnym kryteriom włączenia do badania TROPIC (obejmujących m.in. wcześniejsze leczenie wyłącznie docetakselem, dobry stan sprawności, prawidłowe funkcje nerek, wątroby, hematologiczne, kardiologiczne). Nie zaobserwowano nowych zdarzeń niepożądanych. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia hematologiczne, w tym neutropenia 29,6%. Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane ≥ 3 stopnia odnotowano u 55,4% pacjentów, w tym u 15% pacjentów wystąpiła neutropenia ≥ 3 stopnia.

Poprawa lub stabilizacja jakości życia (ocenianej przy pomocy kwestionariusza FACT-P) i bólu (kwestionariusz BPI-SF) była raportowana odpowiednio u 70 i 75% pacjentów przyjmujących CAB.

- **Profil bezpieczeństwa**

Litwin 2017

Główne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach RCT:

- kabazytaksel: neutropenia, biegunka
- octan abirateronu: hipokaliemia, nadciśnienie tętnicze, obrzęk
- enzalutamid: nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, upadki, drgawki
- dichlorek radu-223: hematologiczne (np. mała liczba płytek krwi), obrzęk

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Jevtana

Do działań niepożądanych występujących bardzo często (tj. $\geq 1/10$) należą: neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, jadłowstręt, zaburzenia smaku, duszność, kaszel, biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, ból brzucha, łysienie, ból pleców, ból stawów, krwimocz, zmęczenie, astenia, gorączka,

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Ryzyko neutropenii

Pacjenci leczeni kabazytakselem mogą profilaktycznie otrzymywać G-CSF (...) w celu zmniejszenia ryzyka lub opanowania powikłań neutropenii (gorączka neutropeniczna, przedłużona neutropenia lub zakażenie w przebiegu neutropenii). Pierwotną profilaktykę przy użyciu G-CSF należy rozważyć u pacjentów z cechami klinicznymi wysokiego ryzyka (wiek >65 lat, zły stan czynnościowy, wcześniejsze epizody gorączki neutropenicznej, rozległe obszary ciała poddane wcześniej napromienianiu, zły stan odżywienia lub inne ciężkie choroby współistniejące), które predysponują do zwiększenia powikłań wynikających z przedłużonej neutropenii. Wykazano, że zastosowanie G-CSF ogranicza częstość występowania i stopień ciężkości neutropenii. Neutropenia jest najczęstszym działaniem niepożądanym występującym po zastosowaniu kabazytakselu (...)

Zaburzenia żołądka i jelit

Objawy takie jak ból i tkliwość brzucha, gorączka, uporczywe zaparcie, biegunka z towarzyszącą neutropenią lub bez mogą być wczesnymi objawami ciężkiej toksyczności układu pokarmowego, którą należy niezwłocznie ocenić oraz leczyć. Może zająć konieczność odroczenia lub zaprzestania leczenia kabazytakselem.

- Ryzyko nudności, wymiotów, biegunki i odwodnienia.

Jeśli u pacjentów wystąpi biegunka po podaniu kabazytakselu, można ich leczyć powszechnie stosowanymi lekami przeciwbiegunkowymi. Należy podjąć odpowiednie czynności w celu przywrócenia stanu nawodnienia pacjentów (...). W przypadku biegunki stopnia ≥ 3 . może być konieczne odroczenie leczenia albo zmniejszenie dawki kabazytakselu (...). Jeśli u pacjentów wystąpią nudności lub wymioty, można ich leczyć powszechnie stosowanymi lekami przeciwwymiotnymi.

- Ryzyko ciężkich zaburzeń żołądka i jelit

U pacjentów leczonych kabazytakselem zgłaszano krwotok z przewodu pokarmowego oraz perforację przewodu pokarmowego, niedrożność porażoną jelit, zapalenie jelita grubego, w tym zakończone zgonem (...)

Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących kabazytaksel obserwowano przypadki neuropatii obwodowej, obwodowej neuropatii czuciowej (np. parestezje, dyzestezje) i obwodowej neuropatii ruchowej (...).

Niedokrwistość

Obserwowano występowanie niedokrwistości u pacjentów przyjmujących kabazytaksel (...)

Ryzyko niewydolności nerek

Opisywano zaburzenia czynności nerek w połączeniu z sepsą, ciężkim odwodnieniem spowodowanym biegunką, wymiotami oraz zaporową uropatią. Odnotowano niewydolność nerek, w tym przypadki zgonów (...). Podczas stosowania kabazytakselu należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjentów.

Zaburzenia układu oddechowego

Podczas stosowania produktu leczniczego zgłaszano przypadki występowania śródmiąższowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc i (lub) zapalenia płuc oraz śródmiąższowych chorób płuc, które czasem kończyły się zgonem (...).

Ryzyko zaburzeń rytmu serca

Odnotowano zaburzenia rytmu serca, najczęściej tachykardię i migotanie przedsionków (...).

Pacjenci w podeszłym wieku

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat) są zazwyczaj narażone na zwiększone ryzyko pewnych działań niepożądanych, w tym neutropenii i gorączki neutropenicznej (...)

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Stosowanie produktu leczniczego JEVTANA jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (...). Należy zmniejszyć dawkę u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu leczniczego JEVTANA 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/m² pc. co trzy tygodnie. Średni czas trwania leczenia kabazytakselem wynosił 6 cykli.

Najczęściej występującymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi wszystkich stopni były: niedokrwistość (97,3%), leukopenia (95,7%), neutropenia (93,5%), trombocytopenia (47,4%) i biegunka (46,6%).

Najczęściej występującymi ($\geq 5\%$) 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.

Komunikaty bezpieczeństwa (wyszukiwanie wykonano dnia 14.01.2019 r.)

Na stronie URPL nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego. Natomiast przy pomocy wyszukiwarki internetowej odnaleziono informację o publikacji przez URPL w dniu 4 listopada 2013 Komunikatu do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktu leczniczego JEVTANA (kabazytaksel): możliwość popełnienia błędu w przygotowaniu produktu Jevtana. Komunikat dotyczył przypadków błędów w rozpuszczaniu produktu Jevtana (kabazytaksel), które mogą prowadzić do przedawkowania, gdzie rzeczywista dawka dostarczona jest 15% do 20% większa niż dawka przepisana.

Podobną informację pochodzącą z 2013 r. znaleziono na stronie EMA. W 2014 roku zostały zmienione zapisy w ChPL w celu uniknięcia tego typu błędów.

Źródło: ChPL Jevtana, Onkologia Online Komunikat 2013, PTOK Komunikat 2013, EMA Jevtana procedural steps, EMA Otero 2013

4.3. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak randomizowanych badań porównujących kabazytaksel z wybranymi komparatorami, a także niemożność przeprowadzenia porównania pośredniego, ze względu na brak wspólnego komparatora. Możliwe było jedynie zestawienie wyników badania dotyczącego kabazytakselu (TROPIC) z badaniami dotyczącymi octanu abirateronu (COU-AA-301), enzalutamidu (AFFIRM) i dichlorku radu Ra-223 (ALSYMPCA). W analizie wnioskodawcy stanowi ono podstawę do wnioskowania o porównywalnej skuteczności wspomnianych wyżej leków, należy jednak zwrócić uwagę, że takie zestawienie tego nie dowodzi. Wyniki opublikowanych metaanaliz sieciowych wskazują na pewne różnice w skuteczności i bezpieczeństwie CBA, ABI, ENZ i RAD (Fryzek 2018, Tassinari 2018). Obarczone są co prawda dużą niepewnością ze względu na inny komparator w badaniu dla CAB i inny komparator w badaniach dla pozostałych leków, ale należy pamiętać o istnieniu porównań pośrednich obejmujących tylko ABI, ENZ i RAD (np. przedstawionych w AWA Xtandi OT.4331.15.2018) i sugerujących różnice między nimi. Skoro wyniki porównań pośrednich sugerują, że ABI, ENZ i RAD różnią się między sobą w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, założenie o takiej samej skuteczności CAB i trzech pozostałych terapii wydaje się być zbyt dużym uproszczeniem, jak na dostępne dowody naukowe. Niemniej jednak odnalezione wytyczne kliniczne nie wskazują, aby któraś z tych opcji terapeutycznych leczenia mCRPC była skuteczniejsza niż inne, wybór uzależniając od charakterystyki pacjentów i wcześniejszego leczenia.

W badaniu TROPIC wykazano, że stosowanie kabazytakselu statystycznie istotnie przedłuża życie względem mitoksantronu, różnica w medianach przeżycia całkowitego wynosiła 2,4 miesiąca (15,1 vs 12,7 m-ca). W przypadku octanu abirateronu, enzalutamidu i dichlorku radu Ra-223 zysk w przeżyciu całkowitym raportowany w badaniach RCT również wynosił po kilka miesięcy. Wartości te były nieco wyższe niż dla kabazytakselu, ale należy pamiętać, że badania te porównywały oceniane interwencje z placebo.

Uwagę zwraca natomiast bardzo duży rozrzut wyników dotyczących mediany OS w badaniach efektywności praktycznej kabazytakselu włączonych do przeglądu wnioskodawcy (7-26 mies.). Jak podkreśla wnioskodawca, OS raportowane w badaniu TROPIC mieści się w zakresie median OS raportowanych w badaniach obserwacyjnych, niemniej jednak tak duże różnice wskazują, że w rzeczywistej praktyce klinicznej skuteczność leczenia może się znacznie różnić od tej raportowanej w badaniu TROPIC.

Wyniki francuskiego badania obserwacyjnego FUJI, mającego na celu ocenę kabazytakselu w rzeczywistych warunkach praktyki klinicznej, wskazują na krótszą medianę przeżycia całkowitego niż w badaniu TROPIC: 11,9 m-ca [10,1 – 12,9], a w przypadku subpopulacji podobnie jak w badaniu TROPIC leczonej wcześniej tylko docetakselem: 9,9 miesięcy [6,6 – 12,9]. Według autorów badania przyczyny należy doszukiwać się w charakterystyce populacji, która w badaniu TROPIC była młodsza i w znacznie lepszym stanie zdrowie niż ma to miejsce w rzeczywistej praktyce klinicznej, poza tym w badaniu TROPIC pacjenci byli uprzednio leczeni jedynie docetakselem, podczas gdy obecnie dla większości pacjentów kabazytaksel jest trzecią lub dalszą linią leczenia.

W badaniu TROPIC nie oceniano jakości życia, który to punkt końcowy jest niezmiernie istotny przy tak zaawansowanym nowotworze, jakim jest oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami. Niemniej jednak wyniki tych badań obserwacyjnych, w których jakość życia była oceniana, wskazują na korzystny wpływ kabazytakselu w zakresie co najmniej utrzymania wyjściowej jakości życia. W przywołanym wyżej badaniu FUJI poprawę lub stabilizację jakości życia zaobserwowano u 70% pacjentów. Podobnie w innych badaniach obserwacyjnych. Badania obserwacyjne wskazują również na korzystny wpływ kabazytakselu na kontrolę bólu u pacjentów (w zakresie tego punktu końcowego wyniki badania TROPIC były niejednoznaczne).

W badaniu TROPIC zdarzenia niepożądane wystąpiły u większości pacjentów, z czego zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia u 57% pacjentów. W badaniach obserwacyjnych włączonych do przeglądu wnioskodawcy odsetki te były niższe – od 32% do 49%, w badaniu FUJI zbliżone do badania TROPIC – 55%. W badaniach RCT dla komparatorów częstość zdarzeń niepożądanych ogółem i zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia była porównywalna, choć można było zaobserwować pewne różnice między poszczególnymi interwencjami. W przypadku kabazytakselu ważniejszy wydaje się jednak nie tyle całkowity odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych, co ich charakter. W badaniu TROPIC neutropenia ≥ 3 stopnia wystąpiła u 82% pacjentów, z czego neutropenia wymagająca interwencji medycznej u 21%. W badaniach obserwacyjnych neutropenię ≥ 3 stopnia odnotowano u znacznie niższego odsetka pacjentów (FUJI 15%, CAPRISTANA 8%), co związane było głównie z możliwością wcześniejszego wprowadzenia profilaktycznego stosowania G-CSF niż miało to miejsce w badaniu TROPIC. Biorąc pod uwagę, że w badaniu TROPIC neutropenia i jej powikłania były najczęstszą przyczyną zgonu, zapobieganie temu zdarzeniu niepożądanemu jest niezwykle istotnym aspektem w zakresie bezpieczeństwa kabazytakselu.

Mimo różnych opcji terapeutycznych dostępnych w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, całkowity zysk terapeutyczny w zakresie przeżycia całkowitego dla poszczególnych leków ogranicza się jedynie do kilku miesięcy. Stąd obecnie dąży się do znalezienia jak najbardziej optymalnej sekwencji terapii (Linder 2019, Oh 2018). Wydaje się, że rodzaj terapii inicjującej może negatywnie wpływać na potencjalne korzyści terapeutyczne z dalszych linii leczenia. Dlatego należy zoptymalizować sekwencję stosowania poszczególnych leków, tak aby otrzymać jak najlepszy skumulowany wynik dla przeżycia całkowitego (Nuhn 2018). W kontekście tego podejścia wydaje się, że dodatkowa opcja terapeutyczna jaką jest kabazytaksel może przynieść korzyść pacjentom z mCRPC. Należy zwrócić uwagę na wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego Angelergues 2018. Retrospektywna analiza danych pochodzących od 574 pacjentów z mCRPC wykazała, że zastosowanie sekwencji leczenia ADT→DOC→CAB→ART przynosi największe korzyści pod względem wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów. Wartość mediany OS (licząc od pierwszego cyklu CAB) dla tej sekwencji leczenia wyniosła 22,7 m-ca, podczas gdy dla grupy ADT→DOC→CAB mediana przeżycia całkowitego wynosiła 12,7 m-ca ($p < 0,001$).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania kabazytakselu w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją podczas terapii docetakselem lub po niej w ramach programu lekowego.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z octanem abirateronu (ABI), enzalutamidem (ENZ) i dichlorkiem radu Ra-223 (RAD).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie wrażliwości przedstawiono również wyniki z perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto horyzont czasowy równy 1 rok.

Dyskontowanie

Ze względu na przyjęcie rocznego horyzontu czasowego nie przeprowadzono dyskontowania

Model

Dostarczony przez wnioskodawcę model został przygotowany w postaci skoroszytu programu MS Excel. Porównanie leku Jevtana z komparatorami wykonano za pomocą modelu opracowanego de novo.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W badaniu TROPIC wykazano, że stosowanie kabazytakselu statystycznie istotnie przedłuża życie względem mitoksantronu, różnica w medianach przeżycia całkowitego wynosiła 2,4 miesiąca (15,1 vs 12,7 m-ca). W przypadku octanu abirateronu, enzalutamidu i dichlorku radu Ra-223 zysk w przeżyciu całkowitym raportowany w badaniach RCT również wynosił po kilka miesięcy. Wartości te były nieco wyższe niż dla kabazytakselu, jednak badania te porównywały oceniane interwencje z placebo. W poniższej tabeli zestawiono wyniki dla OS z włączonych do AKL badań (szczegółowe wyniki: rozdz. 4.2.1).

Tabela 23. Przeżycie całkowite na podstawie badań RCT dla CAB, ABI, ENZ i RAD

Badanie TROPIC	Badanie COU-AA-301	Badanie AFFIRM	Badanie ALSYMPCA
CAB vs MIT	ABI vs PLC	ENZ vs PLC	RAD vs PLC
OS dla CAB: 15,1 mies.	OS dla ABI: 15,8 mies.	OS dla ENZ: 18,4 mies.	OS dla RAD: 14,4 mies.

Badanie TROPIC	Badanie COU-AA-301	Badanie AFFIRM	Badanie ALSYMPCA
CAB vs MIT	ABI vs PLC	ENZ vs PLC	RAD vs PLC
OS dla MIT: 12,7 mies.	OS dla PLC: 11,2 mies.	OS dla PLC: 13,6 mies.	OS dla PLC: 11,3 mies.
CAB vs MIT: HR=0,72	ABI vs PLC: HR=0,74	ENZ vs PLC: HR=0,63	RAD vs PLC: HR=0,70

W oparciu o powyższe wyniki przyjęto, że skuteczność ocenianej interwencji oraz wybranych komparatorów jest porównywalna. Jednak jak wskazano w AKL (rozdz. 4.3) „(...) takie zestawienie tego nie dowodzi (...)” oraz „(...) założenie o takiej samej skuteczności CAB i trzech pozostałych terapii wydaje się być zbyt dużym uproszczeniem (...)”.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały następujące kategorie kosztów:

- koszty nabycia substancji czynnych,
- koszty podania leków,
- koszty leczenia skojarzonego prednizonem/prednizolonem,
- koszty profilaktyki czynnikami stymulującymi wzrost kolonii granulocytarnych (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF),
- koszty kwalifikacji do programu i monitorowania w programie,
- koszty po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego.

Koszty wnioskowanej technologii

Cenę hurtową produktu leczniczego Jevtana obliczono na podstawie zaproponowanej przez wnioskodawcę (Sanofi-Aventis Sp. z o.o.) ceny zbytu netto powiększonej o 8% stawkę podatku VAT i urzędową marżę hurtową w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu. Cenę detaliczną preparatu obliczono uwzględniając marżę detaliczną zgodną z ustawą o refundacji (lek miałby być wydawany pacjentom bezpłatnie, w ramach [redacted]).

Tabela 24. Koszty preparatu Jevtana (kabazytaksel, 60 mg/1,5 ml)

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Jevtana, 1 fiol. 15 ml					
Jevtana, 1 fiol. 15 ml					

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności;

Koszt terapii kabazytakselem oszacowano na podstawie ChPL Jevtana, zgodnie z którym *zalecana dawka CAB wynosi 25 mg/m² powierzchni ciała (pc.), podawana w 1-godzinym wlewie dożylnym co 3 tygodnie (podanie dożylnie, długość cyklu 21 dni), w połączeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg podawanym codziennie podczas leczenia*. Na podstawie danych epidemiologicznych oraz sprzedażowych w analizie przyjęto, że średnia powierzchnia ciała chorych wynosi [redacted] m² (AE wnioskodawcy s. 26-27). W analizie założono również, że każdy chory poddawany jest 6 cyklom leczenia, co stanowi medianę liczby cykli z badania TROPIC. Oszacowany przez wnioskodawcę koszt CAB wyniósł [redacted].

Koszty komparatorów

Koszty komparatorów (leków stosowanych w programie lekowym B.56) oszacowano w oparciu o dane refundacyjne NFZ (komunikaty DGL za okres styczeń – kwiecień 2018 r.). Koszt opakowania jednostkowego każdego z komparatorów stanowi średnia ważona liczbą zrefundowanych opakowań w kolejnych miesiącach (AE wnioskodawcy, s. 30-31). Szczegóły oszacowań wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Koszty porównywanych terapii

Substancja czynna	Jednostka	Koszt jednostkowy [zł]	Sposób dawkowania	Czas terapii	Koszt terapii [zł]
CAB			patrz powyżej	126 dni ^a (6 cykli*)	
ABI	Opak., 250 mg, 120 tabl. Opak., 500 mg, 60 tabl.	6 852,00	1000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawane jednorazowo raz na dobę (podanie doustne, codziennie); w leczeniu mCRPC abirateron stosuje się w skojarzeniu z 10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę ^b	170 dni ^c (5,6 mies.)	38 930,78
ENZ	Opak., 40 mg, 112 kaps.	6 509,38	160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej (podanie doustne, codziennie) ^d	253 dni ^c (8,3 mies.)	58 731,16
RAD	Opak., 1100 kBq/ml, 1 fiol. 6 ml	3 474,93	55 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach (podanie dożylnie w postaci powolnego wstrzyknięcia – zazwyczaj do 1 minuty) ^e	168 dni ^f (6 cykli*)	20 849,60

* długość cyklu dla CAB: 21 dni, długość cyklu dla RAD: 28 dni

^a mediana liczby cykli z badania TROPIC

^b na podst. ChPL Zytiga

^c przyjęto na podstawie BIA Xtandi 2017 (AWA nr OT.4351.1.2017)

^d na podst. ChPL Xtandi

^e na podst. ChPL Xofigo, przyjęto masę ciała w wys. 75 kg (założenie arbitralne)

^f mediana liczby cykli z badania ALSYMPCA

Koszty podania leków

Koszty podania leków przyjęto w oparciu o Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (Załącznik 1k – Katalog świadczeń). Koszt podania dożylnego CAB przyjęto jako „koszt hospitalizacji jednodniowej związanej z wykonaniem programu”, który wynosi 486,72 zł (23,18 zł/dzień), natomiast koszt „przyjęcia pacjenta połączonego z podaniem dichloru radu Ra-223” wynosi 600 zł (21,43 zł/dzień). Z kolei koszt podania doustnych ABI i ENZ oszacowano na podstawie kosztu świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, który wynosi 108,16 zł (0,90 zł/dzień).

Koszty leczenia skojarzonego prednizonem/prednizolonem

Zgodnie z ChPL Jevtana oraz ChPL Zytiga, CAB i ABI stosuje się w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem. Koszt PRE został oszacowany w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. oraz komunikat DGL NFZ za kwiecień 2018 r. i wynosi 0,05 zł z perspektywy NFZ oraz 0,07 zł z perspektywy wspólnej (szczegóły: AE wnioskodawcy s. 33-34)

Koszty profilaktyki G-CSF

Koszty profilaktyki G-CSF zostały oszacowane w oparciu o Zarządzenie Nr 75/2018/DGL oraz włączone do AKL badanie TROPIC. Przyjęto, że ww. koszty będą rozliczane w ramach świadczenia „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (Załącznik 1k – Katalog świadczeń) i będą wynosić 384,60 zł/cykl (szczegóły: AE wnioskodawcy s. 34-36).

Koszty kwalifikacji do programu i monitorowania w programie

W AE wnioskodawcy założono, że brak jest kosztów związanych z kwalifikacją chorych do leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego, podobnie jak w funkcjonującym programie B.56, w którym stosowane są ABI, ENZ i RAD.

Koszt monitorowania leczenia przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 75/2018/DGL (Załącznik 1l – Katalog ryczałtów), jako koszt „diagnostyki w programie leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego” w wysokości 2 758,08 zł/rok (szczegóły: AE wnioskodawcy, s. 36-37)

Koszty po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego

Po zakończeniu leczenia CAB, ABI, ENZ i RAD do końca horyzontu czasowego (wynoszącego rok) w modelu wnioskodawcy naliczane są koszty opieki nad chorym. Ich wysokość oszacowano na podstawie analiz

przeprowadzonych dla leku Xtandi (AWA nr OT.4351.1.2017) – wynoszą one 33,28 zł/dzień z perspektywy NFZ i 33,77 zł/dzień z perspektywy wspólnej.

Zestawienie kosztów

W poniższej tabeli przedstawiono wartości opisanych powyżej kategorii kosztowych, uwzględnionych w AE wnioskodawcy.

Tabela 26. Zestawienie całkowitych kosztów ponoszonych w rocznym horyzoncie czasowym

Substancja czynna	CAB	ABI	ENZ	RAD
Parametr				
Czas trwania leczenia	126 dni (6 cykli*)	170 dni (5,6 mies.)	253 dni (8,3 mies.)	168 dni (6 cykli*)
Koszt terapii [zł]	[redacted]	38 930,78	58 731,16	20 849,60
Koszt podania [zł]	[redacted]	153,63	227,70	3 600,00
Koszt PRE [zł] perspektywa NFZ / wspólna	[redacted]	78,58 / 117,31	-	-
Koszt G-CSF [zł]	[redacted]	-	-	-
Koszt kwalifikacji i monitorowania [zł]	[redacted]	1 287,10	1 907,67	1 268,60
Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	[redacted]	6 482,85	3 747,90	6 564,39

* długość cyklu dla CAB: 21 dni, długość cyklu dla RAD: 28 dni

Użyteczności stanów zdrowia

W AE wnioskodawcy przyjęto wartość użyteczności z badania *Skaltsa 2014*, wykorzystaną w analizie podstawowej analizy ekonomicznej dla leku Xtandi (AWA nr OT.4351.1.2017). Użyteczność w stanie PFS wynosi 0,668.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	[redacted]				[redacted]			
	CAB	ABI	ENZ	RAD	CAB	ABI	ENZ	RAD
Perspektywa NFZ								
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	46 932,95	64 614,43	32 282,59	[redacted]	46 932,95	64 614,43	32 282,59
Koszt inkrementalny [zł] CAB vs. komparator	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna (Scenariusz 3 AW)								
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	47 066,57	64 669,30	32 378,68	[redacted]	47 066,57	64 669,30	32 378,68
Koszt inkrementalny [zł] CAB vs. komparator	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie CAB w miejsce ABI, ENZ i RAD z perspektywy płatnika publicznego jest [redacted] oraz [redacted]. Koszt inkrementalny wyniósł [redacted] dla porównania z ENZ, [redacted] dla porównania z ABI oraz [redacted] dla porównania z RAD natomiast [redacted] koszt inkrementalny wyniósł [redacted] dla porównania z ENZ, [redacted] dla porównania z ABI oraz [redacted] dla porównania z RAD.

Analizę z perspektywy wspólnej przeprowadzono w ramach AW. Jej wyniki są niemal identyczne z wynikami analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ, gdyż jedynym kosztem różniącym jest koszt PRE (Tabela 26.).

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad komparatorem, AE wnioskodawcy zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii wnioskowanej oraz opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię wnioskowaną i opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość. Wyniki obliczeń wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej – CUR (perspektywa NFZ i wspólna)

Parametr	CAB		ABI	ENZ	RAD
Perspektywa NFZ					
Koszt leczenia [zł]			46 932,95	64 614,43	32 282,59
QALY	0,688				
CUR [zł/QALY]			70 258,90	96 728,19	48 327,23
Perspektywa wspólna (Scenariusz 3 AW)					
Koszt leczenia [zł]			47 066,57	64 669,30	32 378,68
QALY	0,688				
CUR [zł/QALY]			70 458,94	96 810,32	48 471,08

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszt uzyskania jednego QALY przy zastosowaniu leczenia produktem leczniczym Jevtana wynosi w perspektywie płatnika publicznego [redacted] i [redacted] i w porównaniu z ENZ jest [redacted], w porównaniu z ABI jest [redacted], a w porównaniu z RAD jest [redacted]. Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są zbieżne z wynikami analizy z perspektywy NFZ.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Jevtana, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (RAD) wynosi [redacted].

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z wybranymi komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach przeprowadzonej przez wnioskodawcę jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano zmiany następujących parametrów modelu: powierzchnia ciała pacjenta, koszty komparatorów, koszty leczenia prednizonem/prednizolonem, odsetek chorych otrzymujących terapię G-CSF. Wartości parametrów uwzględnionych w AW zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Wartości parametrów testowanych w analizie wrażliwości

Sc.	Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
1	Powierzchnia ciała	[redacted]	[redacted]

Sc.	Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
2	Koszty nabycia komparatorów	W oparciu o średnią z danych sprzedażowych NFZ za rok 2018	Na podstawie danych sprzedażowych NFZ za kwiecień 2018
3	Koszty terapii skojarzonej predniznem/prednizolonem	0,05 zł/mg – perspektywa NFZ	0,07 zł – perspektywa wspólna
4	Odsetek chorych otrzymujących G-CSF w ramach profilaktyki pierwotnej	25,49% – na podst. TROPIC	55,1% – na podst. CUP i EAP*

* CUP – *compassionate-use programmes*, EAP – *expanded-access programmes* – europejskie programy umożliwiające leczenie CAB pacjentom z mCRPC przed wprowadzeniem na rynek; oceniano w nich bezpieczeństwo stosowania CAB – na podst. Heidenreich 2014

Dla porównania CAB vs. ENZ koszt inkrementalny [redacted] po przyjęciu [redacted] powierzchni ciała chorego (scenariusz 1) oraz [redacted] po przyjęciu wyższego odsetka chorych otrzymujących G-CSF w ramach profilaktyki pierwotnej (scenariusz 4), natomiast po zastosowaniu alternatywnych kosztów nabycia komparatorów koszt inkrementalny [redacted] ([redacted]). Największy wpływ na zmianę kosztu inkrementalnego [redacted] ma wykorzystanie w analizie [redacted] powierzchni ciała chorego (scenariusz 1) oraz przyjęcie alternatywnych kosztów nabycia komparatorów (scenariusz 2) – w pierwszym ze scenariuszy koszty inkrementalne [redacted], w drugim natomiast [redacted].

W żadnym z analizowanych w analizie wrażliwości wnioskodawcy scenariuszy, nie ulega zmianie wnioskowanie płynące z analizy podstawowej dla porównania CAB vs. RAD – koszt inkrementalny wynosi [redacted], natomiast [redacted] o [redacted]. Wnioskowanie nie zmienia się także dla porównania CAB vs. ABI – [redacted] koszt inkrementalny [redacted] (bez zmian w scenariuszu 2), natomiast [redacted] koszt inkrementalny [redacted] po przyjęciu wyższego odsetka chorych otrzymujących G-CSF w ramach profilaktyki pierwotnej (scenariusz 4) i [redacted] po przyjęciu [redacted] powierzchni ciała chorego (scenariusz 1). Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości

Parametr	[redacted]				[redacted]			
	CAB	ABI	ENZ	RAD	CAB	ABI	ENZ	RAD
Analiza podstawowa								
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	46 932,95	64 614,43	32 282,59	[redacted]	46 932,95	64 614,43	32 282,59
Koszt inkrementalny [zł] CAB vs. komparator	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz 1								
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	46 932,95	64 614,43	32 282,59	[redacted]	46 932,95	64 614,43	32 282,59
Koszt inkrementalny [zł] CAB vs. komparator	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz 2								
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	46 932,95	88 162,66	28 880,49	[redacted]	46 932,95	88 162,66	28 880,49
Koszt inkrementalny [zł] CAB vs. komparator	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz 4								
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	46 932,95	64 614,43	22 687,15	[redacted]	46 932,41	64 614,43	32 282,59
Koszt inkrementalny [zł] CAB vs. komparator	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z wybranymi komparatorami przeprowadzona została analiza minimalizacji kosztów (CMA), przy założeniu jednakowej skuteczności CAB, ABI, ENZ, RAD. Należy przy tym wskazać, że odnalezienie w ramach AKL badania nie porównują bezpośrednio CAB z wybranymi komparatorami, a ze względu na ich heterogeniczność nie jest możliwe również wykonanie porównania pośredniego. Zatem założenie o porównywanej skuteczności CAB, ABI, ENZ i RAD zostało oparte na zestawieniu wyników badań i stanowi arbitralne założenie wnioskodawcy (patrz rozdz. 4)
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto roczny horyzont czasowy, co w przypadku CMA jest zasadne.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	Odstąpiono od przeprowadzenia przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia, wykorzystując przegląd przeprowadzony w ramach analizy dla leku Xtandi (enzalutamid) – AWA nr OT.4351.1.2017. Podejście to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę deterministyczną, w której testowano łącznie 4 scenariusze.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

1. Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych (...), wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa terapii kabazytaksem (w skojarzeniu z PRE) w porównaniu do terapii ABI, ENZ, RAD, wykonano analizę minimalizacji kosztów.
2. Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.
3. Przyjęto roczny horyzont czasowy. Założono, że wszyscy chorzy dożyją do końca tego okresu. Przyjęty w niniejszej analizie horyzont nie przekracza roku, z tego względu nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.
4. Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji, podania leków, leczenia skojarzonego prednizonem/prednizolonem, profilaktyki G-CSF oraz kwalifikacji do programu i monitorowania w programie, a także kosztów po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego.
5. Długość terapii abirateronem i enzalutamidem przyjęto w oparciu o zlecenie MZ dla AOTMiT nr 008/2017 (dotyczące wniosku o objęcie refundacją enzalutamidu w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”), a kabazytaksem i dichlorkiem radu Ra-223 w oparciu o badania kliniczne (odpowiednio TROPIC i ALSYMPCA).

Komentarz analityka Agencji

Zgodnie z pismem NFZ z dn. 3.01.2019 (znak: DGL.4450.2.2019 2019.389.PD), średni czas trwania terapii ABI w programie lekowym wynosi 6 miesięcy, jest zatem zbliżony z założeniami wnioskodawcy. Ze względu na krótki czas refundacji w ramach programu lekowego ENZ i RAD (od listopada 2017 r.) nie jest możliwe jeszcze oszacowanie średniego czasu leczenia z ich wykorzystaniem.

6. W przypadku kabazytakselu i dichlorku radu-223 uwzględniono, że NFZ płaci tylko za faktycznie zużyte mg (kwestia ta nie dotyczy abirateronu i enzalutamidu). Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich.
7. W celu obliczenia ilorazu kosztów stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych przyjęto efekt zdrowotny równy 0,688, tj. wartość użyteczności w stanie PFS z badania Skaltsa 2014 przyjętą w analizie podstawowej analizie ekonomicznej dla enzalutamidu zgodnie z AWA dla zlecenia 008/2017. Ze względu na założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy analizowanymi terapiami w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla wszystkich analizowanych leków. Założenie to jest podstawą przeprowadzonych szacunków minimalizacji kosztów, zatem analiza ilorazu kosztów i efektów jest spójna z analizami minimalizacji kosztów. Należy podkreślić, że dla przyjętych założeń iloraz kosztów i efektów jest zależny jedynie od kosztów terapii.
8. Stosowanie kabazytakselu związane jest z występowaniem hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych. Należy jednak podkreślić, że zidentyfikowane w ramach Analizy klinicznej (...) dodatkowe dowody naukowe w postaci publikacji pełnotekstowych (dane z programów compassionate-use programmes [CUP] i expanded-access programmes [EAP] prowadzonych w populacjach o dużych liczebnościach) wskazują na znacznie mniejsze częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń hematologicznych) w programach EAP + CUP w porównaniu z badaniem TROPIC. Fakt ten może być tłumaczony dużymi różnicami w obu badaniach, istnieniem programu proaktywnego leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z kabazytaksem skierowanego do lekarzy i pielęgniarek oraz częstszym stosowaniem czynników G-CSF w programach CUP i EAP. Co więcej, zgodnie z zestawieniem wyników badań klinicznych dla CAB, ABI, ENZ, RAD w przeprowadzonej Analizie klinicznej (...) zdarzenia niepożądane łącznie występują u zbliżonego odsetka chorych leczonych aktywnie (tj. u ponad 90% chorych leczonych CAB, ENZ i RAD, brak danych dla ABI). W związku z powyższym należy uznać, że koszty leczenia działań niepożądanych nie stanowią kosztów różniących pomiędzy stosowanymi terapiami, zatem mogą zostać pominięte w przedmiotowej analizie.

9.

10.

11.

Dodatkowe ograniczenia:

W opinii analityków Agencji przyjęte przez wnioskodawcę założenie o porównywalnej skuteczności CAB, ABI, ENZ i RAD w obliczu braku badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z wybranymi komparatorami oraz braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na heterogeniczność odnalezionych badań (w tym różne definicje tych samych punktów końcowych, AE wnioskodawcy s. 16), należy uznać za założenie arbitralne, stanowiące duże uproszczenie i niemożliwe do weryfikacji w oparciu o wyniki odnalezionych badań. Wnioskodawca w swej analizie również wskazuje, że „ze względu na heterogeniczność badań wszelkie próby ich porównania powinny być interpretowane z ostrożnością” (AE wnioskodawcy, s. 16). W oparciu o powyższe założenie, w CMA wnioskodawcy przyjęto, że w rocznym horyzoncie czasowym czas aktywnego leczenia każdym z porównywanych produktów leczniczych odpowiada medianie czasu leczenia z badania dla każdego z nich (tj. badania TROPIC, COU-AA-301, AFFIRM, ALSYMPCA). Analitycy Agencji stoją jednak na stanowisku, że w obliczu arbitralnego założenia o porównywalnej skuteczności CAB i komparatorów, porównywanie kosztów poszczególnych terapii ponoszonych w różnych okresach czasu jest niemiarodajne, szczególnie w kontekście odmiennych definicji punktów końcowych.

Biorąc pod uwagę powyższe, w piśmie AOTMiT z dn. 4.12.2018 (znak: OT.4331.42.2018.AKP.2) ws. niezgodności przedłożonych analiz względem wymagań 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. z 2012 r. poz. 388) wskazano, że „*AE i BIA nie zawierają wariantu, w którym przyjęto taki sam czas aktywnego leczenia dla ocenianej interwencji i komparatorów, np. oszacowany jako średni czas trwania terapii w badaniach RCT włączonych do AKL (TROPIC, COU-AA-301, AFFIRM, ALSYMPCA) ważony liczbą pacjentów*”.

W swej odpowiedzi wnioskodawca podtrzymał jednak założenia przedłożonej analizy. Dlatego też analitycy Agencji zdecydowali o oszacowaniu kosztów terapii poszczególnymi substancjami czynnymi, ponoszonymi w tym samym okresie czasu (patrz rozdz. 5.3.4).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

1.

2. *Ceny abirateronu, enzalutamidu i dichlorku radu Ra-223 przyjęto jako ceny z uwzględnieniem RSA wg danych sprzedażowych NFZ (komunikaty DGL za 2018 rok, średnia cena w analizie podstawowej, ceny za ostatni miesiąc w analizie wrażliwości).*

Komentarz analityka Agencji

Zgodnie z komunikatem DGL za styczeń-wrzesień 2018 oraz danymi przekazanymi przez NFZ pismem z dn. 3.01.2019 (DGL.4450.2.2019 2019.389.PD), ceny komparatorów są wyższe od wartości przyjętych w analizie wnioskodawcy (w zależności od wybranej substancji: względem komunikatu DGL o ok. 14-50%, natomiast względem danych NFZ o ok. 5-70%). Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych, uznając założenia wnioskodawcy za konserwatywne.

3. *Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnymi na stronie Europejskiej Agencji Leków. Do obliczeń założono, że średnia masa ciała chorego z rakiem gruczołu krokowego wynosi [redacted] a powierzchnia ciała [redacted] (na podstawie dostępnych danych sprzedażowych i epidemiologicznych dla Polski). Wpływ alternatywnej wartości średniej powierzchni ciała na wynik analizy testowano w ramach analizy wrażliwości.*
4. *Koszty podania przypisano w oparciu o Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.*
5. *Koszt prednizonu/prednizolonu jako leczenia skojarzonego z CAB i ABI oszacowano w oparciu o Obwieszczenie MZ (lista refundacyjna na lipiec-sierpień 2018 r.) i dane sprzedażowe NFZ (komunikat DGL za kwiecień 2018 r.).*
6. *Koszty profilaktyki G-CSF oszacowano w oparciu o odsetek chorych otrzymujących G-CSF w ramach profilaktyki pierwotnej i średnią długość leczenia G-CSF na cykl w ramach profilaktyki pierwotnej wg badania TROPIC oraz wycenę hospitalizacji związanej z wykonaniem programu w oparciu o Zarządzenie Nr 75/2018/DGL. Wpływ alternatywnej wartości odsetka chorych otrzymujących G-CSF na wynik analizy testowano w ramach analizy wrażliwości.*
7. *Koszty kwalifikacji (brak kosztu) i monitorowania (ryczałt roczny) przyjęto w oparciu o Zarządzenie Nr 75/2018/DGL.*
8. *Po zakończeniu leczenia ABI, ENZ, RAD, CAB w ramach programu lekowego (PL) uwzględniono koszty opieki nad chorym (leków i monitorowania) przypisane w oparciu o zlecenie MZ dla AOTMiT nr 008/2017 dla enzalutamidu.*

Komentarz analityka Agencji

Koszty uwzględnione w analizie, oszacowane w oparciu o Zarządzenie Nr 75/2018/DGL nie uległy zmianie od czasu złożenia wniosku o refundację.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach nie wskazuje, czy w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono ocenę spójności wewnętrznej i zewnętrznej. Za element walidacji wewnętrznej modelu można uznać przeprowadzoną w AE analizę wrażliwości. Przeprowadzono również przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, w wyniku którego odnaleziono 4 publikacje, dotyczące oceny efektywności kosztowej stosowania CAB w II linii leczenia chorych z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic hormone-refractory prostate cancer, mHRPC*): *Peters 2018, NICE 2017/SchHARR 2015, Wilson 2014, Zhong 2013* (AE wnioskodawcy s. 41-45).

W publikacji *Peters 2018* opisano wyniki CUA przeprowadzonej w Holandii z perspektywy społecznej, w której porównywano RAD z ABI, CAB i ENZ, z wykorzystaniem modelu Markova. Wyniki analizy wskazują, że RAD jest terapią dominującą względem ABI i CAB, natomiast względem ENZ jest terapią mniej skuteczną i tańszą. Raport *SchHARR 2015* stanowi ocenę analiz dołączonych do wniosku o objęcie CAB refundacją w Wielkiej Brytanii. W tym przypadku również przeprowadzono CUA w modelu Markova, w której porównywano CAB z MIT, ABI i ENZ. Wyniki analizy wskazują, że CAB jest terapią skuteczniejszą i tańszą w porównaniu z ABI oraz mniej skuteczną i tańszą w porównaniu z ENZ. W publikacjach *Wilson 2014* i *Zhong 2013* opisano dwie amerykańskie analizy użyteczności kosztów, przeprowadzone z wykorzystaniem drzewa decyzyjnego. W analizie *Wilson 2014* wybrane terapie (ABI, ENZ i CAB) porównywano w niej z PLC. Wyniki analizy wskazują, że jedynie ABI jest terapią najbardziej efektywną kosztowo względem PLC, choć wartość ICUR przekracza próg opłacalności. Z kolei w analizie *Zhang 2013* porównywano ABI i CAB z MIT i PLC. Wyniki analizy wskazują, że ABI jest terapią efektywną kosztowo względem MIT. Natomiast ICUR dla porównania CAB vs ABI wynosi 956 tys. USD/QALY.

W związku z tym, że wszystkie odnalezione analizy to CUA, nie ma możliwości porównania ich wyników z wynikami CMA wnioskodawcy.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W opinii analityków Agencji porównywanie kosztów terapii, które naliczane są w różnych okresach czasu w kontekście braku możliwości porównania ich efektów klinicznych, jest niemiarodajne a uzyskane przez wnioskodawcę wyniki należy interpretować z daleko idącą ostrożnością. Ze względu na heterogeniczność odnalezionych badań, w tym różne definicje punktów końcowych (AE wnioskodawcy, s.16), analitycy Agencji zdecydowali o porównaniu kosztów poszczególnych terapii, które ponoszone są w tym samym okresie czasu. Biorąc uwagę zapisy proponowanego programu lekowego, zapisy funkcjonującego programu lekowego B.56 (Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)) oraz ChPL porównywanych leków, przyjęto czas terapii, który jest wspólnym mianownikiem długości cykli leczenia (różna długość cyklu CAB (21 dni) i RAD (28 dni)). Wspólnym mianownikiem obu terapii jest 168 dni, co odpowiada 8 cyklom CAB i 6 cyklom RAD. Analitycy Agencji oszacowali również średni czas trwania leczenia z badań włączonych do AKL (TROPIC, COU-AA-301, AFFIRM, ALSYMPCA) ważony liczbą pacjentów (zgodnie z pismem Agencji z dn. 4.12.2018 (znak: OT.4331.42.2018.AKP.2) ws. niezgodności przedłożonych analiz względem wymagań minimalnych), który wyniósł 191 dni. Jednak odstąpiono od wykorzystania powyższej wartości, gdyż RAD podawany jest w maksymalnie w 6 cyklach (zgodnie z ChPL Xofigo). Należy również wskazać, że zachowano roczny horyzont czasowy i podobnie jak w CMA wnioskodawcy po okresie aktywnego leczenia (wynoszącego 168 dni) naliczane są koszty opieki nad chorym, jednak ze względu na identyczny czas w jakim są ponoszone, stanowią one koszt nieróżnicujący. Wyniki oszacowań wykonanych w oparciu o model wnioskodawcy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 32. Wyniki analizy dodatkowej

Parametr	[redacted]				[redacted]			
	CAB	ABI	ENZ	RAD	CAB	ABI	ENZ	RAD
Różny czas leczenia* – analiza podstawowa wnioskodawcy								
Koszt leku [zł]	[redacted]	38 930,78	58 731,16	20 849,60	[redacted]	38 930,78	58 731,16	20 849,60
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	46 932,95	64 614,43	32 282,59	[redacted]	46 932,95	64 614,43	32 282,59
Koszt inkrementalny [zł] CAB vs. komparator	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Identyczny czas leczenia – 168 dni								
Koszt leku [zł]	[redacted]	38 374,63	39 059,76	20 849,60	[redacted]	38 374,63	39 059,76	20 849,60
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	46 436,13	47 043,80	32 282,59	[redacted]	46 436,13	47 043,80	32 282,59
Koszt inkrementalny [zł] CAB vs. komparator	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* czas leczenia: CAB – 128 dni (6 cykli), ABI – 170 dni (5,6 mies.), ENZ – 253 dni (8,3 mies.), RAD – 168 dni (6 cykli)

Koszt ośmiu cykli leczenia produktem leczniczym Jevtana wynosi [redacted].

Powyższe oszacowania wskazują również, że koszt ABI i ENZ jest zbliżony, zatem oszczędności inkrementalne otrzymane w wyniku analizy podstawowej wnioskodawcy są wynikiem dłuższego czasu trwania leczenia ENZ, przyjętego na podstawie badania AFFIRM. Niestety ze względu na zbyt krótki czas refundacji ENZ w ramach programu lekowego B.56 (Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)), nie jest możliwe oszacowanie przez NFZ średniego czasu trwania leczenia, a tym samym weryfikacja przyjętych przez wnioskodawcę założeń.

Jak wskazano w rozdz. 5.2.2 w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji** w związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z wybranymi komparatorami. Oszacowano zatem także wartość CUR dla każdego z porównywanych produktów leczniczych oraz wartość

urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Jevtana, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (RAD), która wynosi [redacted].

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej – CUR (perspektywa NFZ i wspólna)

Parametr	CAB		ABI	ENZ	RAD
	[redacted]	[redacted]			
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	46 436,13	47 043,80	32 282,59
QALY	0,688				
CUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]	69 515,16	70 424,85	48 327,23

Powyższe zestawienie kosztów również obarczone jest znaczną niepewnością, przede wszystkim ze względu na arbitralne założenie o tej samej skuteczności porównywanych opcji terapeutycznej (brak wystarczających na to dowodów) oraz brak danych wskazujących na rzeczywisty czas stosowania każdego z leków.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując kabazytaksel z abirateronem, enzalutamidem oraz radem przy wykorzystaniu CMA. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Jevtana w miejsce komparatorów jest z perspektywy płatnika publicznego równie skuteczne i [redacted]

[redacted] Wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta) są zbliżone do wyników analizy podstawowej.

W opinii analityków Agencji przyjęte przez wnioskodawcę założenie o porównywalnej skuteczności CAB, ABI, ENZ i RAD w obliczu braku badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z wybranymi komparatorami oraz braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na heterogeniczność odnalezionych badań, należy uznać za założenie arbitralne, stanowiące duże uproszczenie i niemożliwe do weryfikacji w oparciu o wyniki odnalezionych badań. Wnioskodawca w swej analizie również wskazuje, że „ze względu na heterogeniczność badań wszelkie próby ich porównania powinny być interpretowane z ostrożnością” (AE wnioskodawcy, s. 16). W oparciu o powyższe założenie, w CMA wnioskodawcy przyjęto, że w rocznym horyzoncie czasowym czas aktywnego leczenia każdym z porównywanych produktów leczniczych odpowiada medianie czasu leczenia z badania dla każdego z nich (tj. badania TROPIC, COU-AA-301, AFFIRM, ALSYMPCA). Analitycy Agencji stoją jednak na stanowisku, że w obliczu arbitralnego założenia o porównywalnej skuteczności CAB i komparatorów, porównywanie kosztów poszczególnych terapii ponoszonych w różnych okresach czasu jest niemiarodajne, szczególnie w kontekście odmiennych definicji punktów końcowych. W związku z powyższym w piśmie AOTMiT z dn. 4.12.2018 (znak: OT.4331.42.2018.AKP.2) ws. niezgodności przedłożonych analiz względem wymagań minimalnych wskazano, że „AE i BIA nie zawierają wariantu, w którym przyjęto taki sam czas aktywnego leczenia dla ocenianej interwencji i komparatorów, np. oszacowany jako średni czas trwania terapii w badaniach RCT włączonych do AKL (TROPIC, COU-AA-301, AFFIRM, ALSYMPCA) ważony liczbą pacjentów”. W swej odpowiedzi wnioskodawca podtrzymał jednak założenia przedłożonej analizy. Dlatego też analitycy Agencji zdecydowali o oszacowaniu kosztów terapii poszczególnymi substancjami czynnymi, ponoszonymi w tym samym okresie czasu

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji koszt ośmiu cykli leczenia produktem leczniczym Jevtana wynosi [redacted]

[redacted]. Należy przy tym podkreślić, że powyższe oszacowania również obarczone są niepewnością i mają charakter poglądowy, a ich celem jest próba ujednoczenia czasu w jakim ponoszone są koszty poszczególnych terapii. W opinii analityków Agencji takie porównanie jest bardziej miarodajne w sytuacji braku doniesień naukowych porównujących CAB z wybranymi komparatorami.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet płatnika publicznego, stosowania kabazytakselu w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją podczas terapii docetakselem lub po niej, w ramach nowego programu lekowego „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej stanowią chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją podczas terapii docetakselem lub po niej.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym. Wyniki analiz przedstawiono w wariancie [redacted]

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji kabazytakselu w ramach zaproponowanego programu lekowego, w związku z czym pacjenci będą otrzymywać aktualnie refundowane opcje terapeutyczne: abirateron (ABI), enzalutamid (ENZ) i dichlorek radu Ra-223 (RAD).

Scenariusz nowy zakłada objęcie refundacją leku Jevtana w ramach zaproponowanego programu lekowego jako dodatkowej opcji terapeutycznej dla populacji docelowej.

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych (wariant min. i maks.) Przedstawiono także jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów takich jak udziały w rynku leków czy też odmienne koszty komparatorów.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Oszacowania liczebności populacji oparto na danych pozyskanych przez wnioskodawcę od NFZ dotyczących liczby chorych z rakiem gruczołu krokowego leczonych octanem abirateronu. Założono, że populacja ta będzie najbardziej zbliżona do populacji wnioskowanej – ABI refundowany jest od stycznia 2014 r., natomiast pozostałe komparatory, tj. ENZ i RAD od listopada 2017 r., w związku z czym ich poziom sprzedaży jeszcze się nie ustabilizował. Przy wykorzystaniu powyższych danych wyznaczono prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach za pomocą trendu logarytmicznego (wariant podstawowy) (szczegóły w rozdz. 6.2).

Komentarz Agencji

Założenia wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji mogą wydawać się nieznacznie niedoszacowane. W związku z refundacją ENZ i RAD od listopada 2017 r. przejmowały one część udziałów od ABI, przez co mniej pacjentów otrzymywało leczenie abirateronem. Zgodnie z danymi NFZ otrzymanymi przez Agencję w dniu 03.01.2019 r. (znak pisma: DGL.4450.2.2019 2019.389.PD) ENZ oraz RAD w roku 2018 (dane obejmują okres od stycznia do października) stosowało odpowiednio 469 i 105 pacjentów, natomiast ABI 1 378 (łącznie w programie lekowym 1 905 pacjentów). Warto jednak podkreślić, że ABI może być stosowany także u pacjentów przed chemioterapią, która to nie stanowi populacji wnioskowanej i zawyża szacowaną liczebność. Dodatkowo w piśmie otrzymanym od NFZ zaznaczono, że w latach 2014-2018 wśród pacjentów leczonych ABI (skumulowana liczba pacjentów wyniosła 3498) u 71 stosowano RAD oraz u 1 pacjenta ENZ. Powyższe dane sugerują zatem, że założenie wnioskodawcy może odzwierciedlać rzeczywistą praktykę kliniczną. Należy jednak podkreślić, że nawet niewielka zmiana liczebności populacji znacznie wpływa na oszacowane wydatki inkrementalne płatnika publicznego, co wynika z wysokiego kosztu CAB. Wnioskodawca przetestował wpływ zmiany parametrów dotyczących liczby pacjentów w ramach AW (wariant minimalny i maksymalny, rozdz. 6.3.2), a biorąc pod uwagę dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego (rozdz. 3.3) wybrany zakres zmienności można uznać za optymalny.

Koszty

W AWB uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty nabycia substancji czynnych,
- koszty podania leków,
- koszty leczenia skojarzonego prednizonem/prednizolonem,
- koszty profilaktyki czynnikami stymulującymi wzrost kolonii granulocytarnych (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF),
- koszty kwalifikacji do programu i monitorowania w programie,
- koszty po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego.

Wszystkie powyższe koszty oraz średni czas stosowania zostały uwzględnione w ramach niniejszej AWB oraz przedstawione w AE w niniejszej AWA w rozdz.5.1.2.

Udziały w rynku

Udziały leków przyjęto w oparciu o: AWA do zlecenia 015/2015 dla RAD (lek Xofigo; dichlorek radu-223; w ramach programu lekowego "Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C61)"), AWA do zlecenia 008/2017 dla ABI i ENZ (lek Xtandi, enzalutamid, w ramach programu lekowego: "Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)") oraz dla CAB w oparciu o dane Czeskiego Towarzystwa Onkologicznego dotyczące kosztów opieki medycznej w onkologii. Wnioskodawca ogólnie założył, że po tylu samo chorych obecnie leczonych ABI, ENZ, RAD zmieni leczenie na CAB, co uzasadniono brakiem wiarygodnych danych dotyczących przejmowania udziałów w rynku przez CAB.

Tabela 34. Udziały leków przyjęte w analizie w kolejnych latach (na podst. AWB wnioskodawcy, str. 21)

Rok	ABI	ENZ	RAD	CAB
sytuacja obecna (2018)	■	■	■	■
Scenariusz istniejący				
I rok analizy	■	■	■	■
II rok analizy	■	■	■	■
Scenariusz nowy (BC)				
I rok analizy	■	■	■	■
II rok analizy	■	■	■	■

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (min; max)

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

W wariantcie analizy [redacted], podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Jevtana (kabazytaksel) w ramach nowego PL, spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] i [redacted] odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariantcie analizy [redacted], podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Jevtana (kabazytaksel) w ramach nowego PL, spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] i [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (mln zł)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ([redacted])		Perspektywa NFZ ([redacted])	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca przyjął udziały w rynku leków na podstawie analiz weryfikacyjnych Agencji dotyczących wybranych w ramach niniejszej AWA komparatorów (ABI, ENZ, RAD). Z kolei założenia dotyczące przyszłych udziałów kabazytakselu oparto na danych z czeskiego raportu tłumacząc to podobną sytuacją w dostępie do pozostałych opcji terapeutycznych w tym kraju. Powyższe przypuszczenia nie do końca pokrywają się z danymi NFZ otrzymanymi przez Agencję dotyczącymi liczebności pacjentów aktualnie leczonych poszczególnymi substancjami leczniczymi, w związku z czym analitycy Agencji postanowili przeprowadzić oszacowania własne w tym zakresie, zmieniając wartości dla komparatorów, ale pozostając jednocześnie przy założeniach dotyczących przejmowania rynku przez CAB ustalonych przez wnioskodawcę (brak wiarygodnych danych na ten temat). Przyjęte przez analityków założenia nie miały znaczącego wpływu na wyniki końcowe (patrz rozdz.6.3.3.). Szczegółowe wyjaśnienie przedstawione zostało w rozdz. 6.3.1.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych NFZ nie można określić aktualnej i przyszłej sprzedaży, gdyż leki wybrane jako komparatory oraz refundowane w analizowanym wskazaniu są finansowane stosunkowo od niedawna (koniec 2017 roku w przypadku ENZ i RAD), w związku z czym ich udziały w rynku leków nie osiągnęły stabilizacji i nie jest możliwe oszacowanie przyszłych udziałów w rynku kabazytakselu
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Oszacowana na podstawie modelu wnioskodawcy liczba opakowań leku zużywanych w ciągu roku jest zbliżona z danymi z wniosku refundacyjnego, w związku z czym zadeklarowana przez wnioskodawcę roczna wielkość dostaw będzie najprawdopodobniej wystarczająca do pokrycia zapotrzebowania na lek. Wyjątek stanowi przyjęcie skrajnego wariantu, tj. maksymalnej liczebności populacji w 2-gim roku horyzontu czasowego, gdzie ilość opakowań leku przekracza zadeklarowaną wielkość dostaw.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

1. Od listopada 2017 r. istnieje również możliwość podawania abirateronu przed docetakselem w ramach programu lekowego. Biorąc pod uwagę przesunięcie od wejścia programu lekowego do rzeczywistego stosowania leku (co jest widoczne w Komunikatach DGL dla sprzedaży enzalutamidu i dichlorku radu Ra-223 również dostępnych w ramach programu lekowego od listopada 2017 r.), długość leczenia abirateronem przed docetakselem (mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w tej grupie chorych wynosi ok. 16,5 miesiąca wg badania klinicznego COU-AA-302) i długość leczenia docetakselem (mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w tej grupie chorych wynosi ok. 5,3 miesiąca wg badania klinicznego FIRSTANA) ██████████
██████████ Nakładając na to przewidywany okres obowiązywania decyzji refundacyjnej dla kabazytakselu ██████████ spodziewana jest bardzo niewielka liczba chorych leczonych kabazytakselem po docetakselem i wcześniejszym abirateronie w okresie obowiązywania decyzji refundacyjnej dla kabazytakselu.
2. Udział radu oraz enzalutamidu i abirateronu w scenariuszu istniejącym przyjęto w oparciu o analizy weryfikacyjne AOTMiT – odpowiednio do zlecenia nr 015/2015 i 008/2017. W przypadku scenariusza nowego docelowego udziału kabazytakselu oszacowano w oparciu o odnalezione dane opublikowane, tj. dane z Czech (dane Czeskiego Towarzystwa Onkologicznego dotyczące kosztów opieki medycznej w onkologii – analiza dostępnych danych populacyjnych i prognozy na 2018 r.), na 28% (...) – założono, że zostanie on osiągnięty w drugim roku analizy. Udział w poprzednim roku, tj. w trakcie dochodzenia do udziału docelowego przyjęto na ██████████. Przyjęto założenie upraszczające, że po tylu samo chorych leczonych obecnie ABI, ENZ, RAD zmieni leczenie na CAB w analizie podstawowej (brak wiarygodnych danych na ten temat). W analizie wrażliwości założono, że chorzy leczeni obecnie ABI, ENZ, RAD zmienią leczenie na CAB proporcjonalnie do obecnego udziału w rynku ABI, ENZ i RAD wg danych sprzedażowych NFZ (komunikat DGL za kwiecień 2018 r.).

Komentarz Agencji

Udziały komparatorów w scenariuszu istniejącym przyjęte przez wnioskodawcę nieznacznie się różnią od tych wynikających z danych NFZ otrzymanych przez Agencję, w związku z czym postanowiono uwzględnić to w obliczeniach własnych (szczegóły w rozdz. 6.3.3.). Jeśli chodzi o udział w rynku kabazytakselu w scenariuszu nowym wnioskodawca przyjął wartości odnalezione w czeskiej publikacji powołując się na podobny dostęp do pozostałych opcji terapeutycznych (ABI, ENZ, RAD) w tym kraju. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż kabazytaksel refundowany jest tam już od 1 czerwca 2013 roku³, więc jego udziały w rynku są względnie ustabilizowane. Biorąc jednak pod uwagę brak innych wiarygodnych danych mogących posłużyć do obliczenia przyszłych udziałów w rynku dla kabazytakselu uznano powyższe założenia za poprawne, aczkolwiek cechujące się pewnymi ograniczeniami. Dodatkowo, założenie dotyczące przejęcia przez CAB po tylu samo pacjentów od każdego z komparatorów jest zbyt dużym uproszczeniem, głównie w przypadku RAD – uwzględnienie takiego kryterium powoduje, że kabazytaksel odbiera ██████████ udziałów dichlorku radu Ra-223, co jest mało prawdopodobne. Bardziej wiarygodnym założeniem wydaje się być to przyjęte w ramach analizy wrażliwości, gdzie przyszłe udziały oszacowano na podstawie danych sprzedażowych pochodzących z komunikatu DGL NFZ – wariant ten wykazał niższe koszty inkrementalne płatnika publicznego, w związku z czym w wariantcie podstawowym wnioskodawca przyjął podejście konserwatywne.

3. Długość terapii abirateronem i enzalutamidem przyjęto w oparciu o zlecenie Ministerstwa Zdrowia dla AOTMiT nr 008/2017, (dotyczące wniosku o objęcie refundacją enzalutamidu w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”) a kabazytakselem i dichlorkiem radu Ra-223 w oparciu o badania kliniczne (odpowiednio TROPIC i ALSYMPCA).

Komentarz Agencji

Zgodnie z komentarzem zamieszczonym w AE niniejszej AWA (rozdz. 5.3.1) średni czas trwania terapii ABI w programie lekowym wynosi 6 miesięcy (na podstawie danych NFZ), jest zatem zbliżony z założeniami wnioskodawcy, natomiast ze względu na krótki czas refundacji w ramach programu lekowego ENZ i RAD (od listopada 2017 r.) na chwilę obecną nie jest możliwe oszacowanie średniego czasu leczenia z ich wykorzystaniem. W związku z faktem, iż wnioskodawca przyjął różne czasy trwania terapii dla poszczególnych

³ Informacje odnalezione na czeskiej stronie <http://www.sukl.eu> (State Institute of Drug Control) (dostęp: 10.01.2019 r.)

komparatorów, analitycy Agencji postanowili przeprowadzić oszacowania własne przy założeniu takiego samego czasu leczenia dla wszystkich leków (szczegóły w rozdz. 6.3.3.)

4. *Ceny abirateronu, enzalutamidu i dichlorku radu Ra-223 przyjęto jako ceny z uwzględnieniem RSA w danych sprzedażowych NFZ (komunikaty DGL za 2018 rok). W analizie podstawowej koszty ABI, ENZ, RAD z RSA oszacowano na podstawie średniej z danych sprzedażowych NFZ za rok 2018 (przyjęcie kosztów średnich do analizy podstawowej związane jest z dużymi zmianami kosztów ENZ i RAD w kolejnych miesiącach sprzedaży) a w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości na podstawie danych z kwietnia 2018 r. (tj. komunikatu DGL za kwiecień 2018 r.).*

Komentarz Agencji

Tak jak zaznaczono w AE (rozdz. 5.3.2), z komunikatu DGL za okres styczeń-wrzesień 2018 oraz z danych otrzymanych od NFZ wynika, iż ceny komparatorów są w rzeczywistości wyższe od wartości przyjętych w analizie wnioskodawcy (w zależności od wybranej substancji: względem komunikatu DGL o ok. 14-50%, natomiast względem danych NFZ o ok. 5-70%). Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych, uznając założenia wnioskodawcy za konserwatywne.

5. *Do obliczeń założono, że średnia masa ciała chorego z rakiem gruczołu krokowego wynosi [redacted], a powierzchnia ciała [redacted] m² (na podstawie dostępnych danych sprzedażowych i epidemiologicznych dla Polski).*
6. *Po zakończeniu leczenia ABI, ENZ, RAD, CAB w ramach programu lekowego (PL) uwzględniono koszty opieki nad chorym (leków i monitorowania) przypisane w oparciu o zlecenie Ministerstwa Zdrowia dla AOTMiT nr 008/2017 dla enzalutamidu. Koszty po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego szacowano do końca rozpatrywanego roku analizy. Założono, że wszyscy chorzy dożywają do końca tego okresu.*

Komentarz Agencji

Zgodnie z otrzymanymi od NFZ danymi w latach 2014-2018 wśród pacjentów leczonych w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61) średnio w każdym roku leczenia ok. 22% pacjentów zmarło. Można zatem stwierdzić, że założenie wnioskodawcy o przeżyciu wszystkich pacjentów do końca rozpatrywanego okresu jest założeniem konserwatywnym, gdyż zawyża koszty.

7. *Stosowanie kabazytakselu związane jest z występowaniem hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych. Należy jednak podkreślić, że zidentyfikowane w ramach analizy klinicznej (...) dodatkowe dowody naukowe w postaci publikacji pełnotekstowych (dane z programów compassionate-use programmes [CUP] i expanded-access programmes [EAP] prowadzonych w populacjach o dużych liczebnościach) wskazują na znacznie mniejsze częstości występowania zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń hematologicznych) w programach EAP + CUP w porównaniu z badaniem TROPIC. Fakt ten może być tłumaczony dużymi różnicami w obu badaniach, istnieniem programu proaktywnego leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z kabazytakselem skierowanego do lekarzy i pielęgniarek oraz częstszym stosowaniem czynników G-CSF w programach CUP i EAP. Co więcej, zgodnie z zestawieniem wyników badań klinicznych dla CAB, ABI, ENZ, RAD w przeprowadzonej analizie klinicznej (...) zdarzenia niepożądane łącznie występują u zbliżonego odsetka chorych leczonych aktywnie (tj. u ponad 90% chorych leczonych CAB, ENZ i RAD, brak danych dla ABI). W związku z powyższym należy uznać, że koszty leczenia działań niepożądanych nie stanowią kosztów różniących pomiędzy stosowanymi terapiami, zatem mogą zostać pominięte w przedmiotowej analizie.*

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki analizy przedstawiono również w wariantach minimalnym i maksymalnym, uwzględniających minimalną i maksymalną liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (liczebność populacji: rozdz. 6.2. niniejszej AWA). Wyniki analizy w dodatkowych wariantach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości AWB – koszty inkrementalne w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym (w mln zł)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ()		Perspektywa NFZ ()	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy				
Koszty sumaryczne				
Wariant minimalny				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Wariant maksymalny				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

W ramach analizy wrażliwości testowano także wartości skrajne dla alternatywnego udziału komparatorów w rynku leków oraz ich odmiennych kosztów. Wyniki analizy wrażliwości wskazują na niższe koszty inkrementalne względem wariantu podstawowego. W przypadku przyjęcia alternatywnych udziałów ABI, ENZ i RAD wydatki inkrementalne maleją względem scenariusza podstawowego o . Przyjęcie odmiennych kosztów komparatorów skutkuje zmniejszeniem kosztów inkrementalnych względem scenariusza podstawowego. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 39. Wartości parametrów testowanych w analizie wrażliwości

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Koszty inkrementalne płatnika publicznego [mln zł]	
Udziały ABI, ENZ i RAD w rynku leków w scenariuszu nowym	Równe przejęcie z każdego z leków – tyle samo chorych leczonych obecnie ABI, ENZ, RAD zmieni leczenie na CAB	Przejęcie proporcjonalne wg danych NFZ – chorzy leczeni obecnie ABI, ENZ, RAD zmieniają leczenie na CAB proporcjonalnie do obecnego udziału w rynku ABI, ENZ i RAD wg danych sprzedażowych NFZ dla tych leków	I rok – II rok –	I rok – II rok –
Koszty ABI, ENZ i RAD	Średnia za 2018 r. – koszty ABI, ENZ, RAD oszacowane na podstawie średniej z danych sprzedażowych NFZ za rok 2018	Kwiecień 2018 r. – koszty ABI, ENZ, RAD oszacowane na podstawie najbardziej aktualnych danych na moment aktualizacji analizy (tj. komunikatu DGL za kwiecień 2018 r.)	I rok – II rok –	I rok – II rok –

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała konieczność przeprowadzenia obliczeń własnych przy założeniu identycznego czasu leczenia dla wszystkich substancji leczniczych (CAB, ABI, ENZ i RAD) wynoszącego 168 dni (szczegółowe wyjaśnienie przyjętego założenia znajduje się w rozdziale 5.3.4 AWA). Wyniki oszacowań wykonanych w oparciu o model wnioskodawcy wykazały dużo wyższe koszty inkrementalne w porównaniu do scenariusza podstawowego zarówno w 1. i 2. roku refundacji. [redacted] a więc wzrost o ok. [redacted].

Niewielkie wątpliwości mogą budzić założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków, w związku z czym analitycy Agencji postanowili przeprowadzić obliczenia własne również w tym zakresie. Na podstawie danych NFZ otrzymanych przez Agencję dotyczących liczebności pacjentów leczonych w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” oraz liczby pacjentów stosujących poszczególne terapie w latach 2014-2018 wyznaczono prognozowaną liczebność populacji na lata 2019-2020 za pomocą trendu logarytmicznego. Dzięki temu, możliwe było oszacowanie udziałów ABI, ENZ oraz RAD w scenariuszu istniejącym. Szczegóły przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Tabela 40. Alternatywny udział w rynku leków na podstawie danych NFZ i oszacowań analityków Agencji

Rok	ABI	ENZ	RAD	CAB
sytuacja obecna (2018)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
sytuacja obecna (2018) – na podstawie danych NFZ	71,0%	24,0%	5,0%	0,0%
Scenariusz istniejący				
I rok analizy – wariant wnioskodawcy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
I rok analizy – wariant alternatywny	60,0%	32,0%	8,0%	0,0%
II rok analizy – wariant wnioskodawcy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
II rok analizy – wariant alternatywny	54,0%	37,0%	9,0%	0,0%
Scenariusz nowy (BC)				
I rok analizy – wariant wnioskodawcy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
I rok analizy – wariant alternatywny	41,1%	30,3%	7,6%	[redacted]
II rok analizy – wariant wnioskodawcy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
II rok analizy – wariant alternatywny	29,9%	33,6%	8,5%	[redacted]

Dla scenariusza nowego przyjęto udziały oszacowane na podstawie modelu elektronicznego dostarczonego przez wnioskodawcę przy jednoczesnym ustawieniu wariantu dla analizy wrażliwości, w którym przyszłe zmiany w rynku leków oszacowano na podstawie komunikatu DGL, gdyż uznano je za bardziej prawdopodobne od założeń arbitralnych. Założenia dla kabazytakselu pozostały bez zmian, ze względu na brak wiarygodnych danych. Przeprowadzone obliczenia własne wykazały niewielki spadek kosztów inkrementalnych względem scenariusza podstawowego (w granicach -2% do -5% [redacted]).

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków płatnika o ok. [redacted] i [redacted] odpowiednio w kolejnych latach refundacji produktu leczniczego Jevtana [redacted].

[redacted] oraz odpowiednio o ok. [redacted] i [redacted].

Warianty analizy wrażliwości testujące różne parametry wskazują na spadek wydatków inkrementalnych względem wariantu podstawowego, z wyjątkiem wariantu maksymalnego (maksymalna liczebność populacji) w którym rosną one o [redacted] względem wariantu podstawowego w 1. i 2. roku refundacji [redacted].

Kluczowy wpływ na wyniki ma precyzja oszacowań wielkości populacji docelowej oraz czas stosowania leczenia. Biorąc pod uwagę dane NFZ otrzymane przez Agencję, założenie wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji może odzwierciedlać rzeczywistą praktykę kliniczną. Dodatkowo analitycy Agencji na podstawie tych samych danych przeprowadzili oszacowania własne dla przejmowania udziałów w rynku, gdyż stwierdzono, że wartości przyjęte przez wnioskodawcę dla tego parametru wiążą się z pewnymi ograniczeniami, aczkolwiek obliczenia analityków wykazały porównywalne wyniki AWB. Na podstawie modelu wnioskodawcy oszacowano także przewidywane wydatki płatnika publicznego, w których uwzględniono identyczny czas trwania terapii. Wykazały one znaczny wzrost kosztów inkrementalnych w porównaniu do scenariusza podstawowego, tj. o ok. [redacted].

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że głównym źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem kabazytakselu ze środków publicznych stanowić będzie objęcie refundacją odpowiednika obecnie refundowanego preparatu oryginalnego, zawierającego substancję czynną [REDAKTOWANE], powodując tym samym obniżenie limitu finansowania w grupie limitowej.

Oszacowania AR wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem, przyjętym w przedłożonej AWB (2 lata). Poniżej zamieszczono wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej w zakresie możliwych do uzyskania oszczędności.

Tabela 41. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej

Rok refundacji	Przyrost wydatków [zł]	Oszczędności [zł]	Bilans wydatków [zł]
Analiza [REDAKTOWANE] dla produktu Jevtana			
1. rok	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
2. rok	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Analiza [REDAKTOWANE] dla produktu Jevtana			
1. rok	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
2. rok	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Według analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy [REDAKTOWANE] związane z refundacją preparatu Jevtana (kabazytaksel) w 2-letnim horyzoncie czasowym [REDAKTOWANE] związane z wprowadzeniem do refundacji [REDAKTOWANE]

Przedstawione w analizie wnioskodawcy powyższe rozwiązania dotyczące refundacji leków, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozpoczęciem finansowania ze środków publicznych leku Jevtana (kabazytaksel) w ramach programu lekowego, w opinii analityków Agencji wydają się mało prawdopodobne do wprowadzenia [REDAKTOWANE] (założono, że będzie to pierwszy rok finansowania wnioskowanej technologii lekowej). Brak jest rzeczywistych podstaw, by sądzić, że odpowiednik [REDAKTOWANE] trafi do refundacji w najbliższym czasie. [REDAKTOWANE]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zasadne wydaje połączenie programu „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego” z aktualnie obowiązującym programem B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, obejmującym komparatory dla kabazytakselu, tj. octan abirateronu (ABI), enzalutamid (ENZ) i dichlorek radu Ra-223 (Ra-223). Wymaga to jednak ujednolicenia zapisów obu programów.

Najważniejsze różnice między programami:

[Redacted text block containing differences between programs]

Brak zapisów dotyczących kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu (dla pozostałych leków są takie zapisy).

Ponadto należy zwrócić uwagę, że część odnalezionych wytycznych klinicznych (rozdz. 3.4.1) wskazuje, że leczenie kabazytakselem powinno być ograniczone do pacjentów z dobrym stanem sprawności: 0-1 wg WHO (w badaniu TROPIC stanowili ono ponad 90%), [Redacted text]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania kabazytakselu we wskazaniu „leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- 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>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19.12.2018 przy zastosowaniu słów kluczowych cabazitaxel i Jevtana. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych i 3 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na pozytywny wpływ na przeżycie całkowite (OS) – zgodnie z wynikami badania TROPIC leczenie kabazytaksem i prednizonem/prednizolonem wiązało się z wydłużeniem mediany całkowitego przeżycia o 2,4 miesiąca w porównaniu z mitoksantronem. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na zbyt wysokie koszty związane z refundacją kabazytakselu i brak efektywności kosztowej względem wybranych komparatorów. W odnalezionych rekomendacjach nie wskazywano rekomendowanych warunków objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Jevtana (kabazytaksel)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE (Wlk. Bryt.) 2016	Hormonooporny rak gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic hormone-refractory prostate cancer, mHRPC)	<p>Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest zalecany jako opcja w leczeniu raka prostaty z przerzutami, z nawrotem choroby, u pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii docetaksem</p> <p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>Stosowanie kabazytakselu ograniczono do pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ze stanem sprawności ECOG 0 lub 1 • leczonych uprzednio docetaksem w dawce 225 mg/m² lub większej <p>Leczenie kabazytaksem jest jkontynuowane do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie 10 cykli (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).</p> <p>Ponadto kabazytaksel jest rekomendowany tylko gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Firma dostarcza lek ze zniżką uzgodnioną z Departamentem Zdrowia • NHS dokonuje zakupu leku zgodnie z umową między firmą a NHS, oraz: <ul style="list-style-type: none"> • lek dostarczany jest w uprzednio przygotowanych woreczkach do infuzji, lub • lek dostarczany jest w fiolkach po obniżonej cenie, która uwzględnia średni koszt utylizacji odpadów

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC (Szkocja) 2016	Hormonooporny rak gruczołu krokowego z przerzutami	<p>Rekomendacja pozytywna Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na hormony przerzutowym rakiem prostaty uprzednio leczonym schematem zawierającym docetaksel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ze stanem sprawności ECOG 0 lub 1 • leczonych uprzednio docetaksem w dawce 225 mg/m² lub większej <p>Uzasadnienie: w otwartym, wielośrodkowym, randomizowanym, badaniu III fazy u pacjentów z przerzutowym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego leczenie kabazytaksem i prednizonem/prednizolonem wiązało się z wydłużeniem mediany całkowitego przeżycia o 2,4 miesiąca w porównaniu z alternatywnym schematem chemioterapii.</p>
NCPE (Irlandia) 2012/2014	Hormonooporny rak gruczołu krokowego z przerzutami	<p>Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na hormony przerzutowym rakiem prostaty uprzednio leczonym schematem zawierającym docetaksel</p> <p>W 2012 r. wydana została rekomendacja negatywna ze względu na brak efektywności kosztowej.</p> <p>W 2014 r., po negocjacjach cenowych z producentem, wydano rekomendację pozytywną.</p>
HAS (Francja) 2014/2018	Hormonooporny rak gruczołu krokowego z przerzutami	<p>W 2014 wydana została rekomendacja pozytywna.</p> <p>Refundacja CAB u pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wraz z ABI i ENZ. Wybór między CAB, ABI i ENZ ma być dokonywany w oparciu o stan pacjenta, tj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z ryzykiem wystąpienia skumulowanej toksyczności taksanów lub gdy stan zdrowia uniemożliwia wznowienie chemioterapii, stosowane powinny być ABI i ENZ • u pacjentów, u których choroba szybko postępowała w trakcie terapii hormonalnej (zgodnie z opiniami ekspertów), można zastosować CAB, pod warunkiem że wcześniejsze leczenie docetaksem było dobrze tolerowane. <p>Stosowane w ramach drugiej linii leczenia (po DOC) wpływały na wydłużenie przeżycia całkowitego o: CAB – 2,4 mies. (względem MIT), ABI – 3,9 mies. (względem PLC), ENZ – 4,8 mies. (względem PLC).</p> <p>W 2018 r. dokonano rewizji oceny CAB w oparciu o wyniki badania porejestacyjnego FUJI i utrzymano poprzednie stanowisko.</p>
G-BA (Niemcy) 2012	Hormonooporny rak gruczołu krokowego z przerzutami	<p>Rekomendacja pozytywna Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu pacjentów z opornym na hormony przerzutowym rakiem prostaty, którzy byli leczeni schematem opartym na docetakselu</p>
PBAC (Australia) 2011/2012	Hormonooporny rak gruczołu krokowego z przerzutami	<p>Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na hormony przerzutowym rakiem prostaty uprzednio leczonym schematem zawierającym docetaksel</p> <p>W 2011 r. PBAC wydał dwie negatywne rekomendacje ws. objęcia refundacją kabazytakselu. Wnioski producenta zostały odrzucone w związku ze zbyt wysoką wartością współczynnika efektywności kosztów, pomimo potwierdzonej w badaniu TROPIC efektywności klinicznej.</p> <p>W 2012 r. PBAC rekomendował pozytywnie refundację kabazytakselu, dzięki osiągnięciu kosztowej efektywności względem mitoksantronu. CAB został wpisany na listę leków refundowanych po spełnieniu przed producenta warunku kosztowej efektywności (obowiązują specjalne porozumienia cenowe, ang. <i>Special Pricing Arrangements</i>).</p> <p>Refundacja: w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem, u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetaksem bez powodzenia ze względu na oporność lub nietolerancję leczenia oraz stanem sprawności wg klasyfikacji WHO wynoszącym ≤ 2.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	nie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	nie
Chorwacja	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany
Cypr	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	nie
Dania	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany
Estonia	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany
Finlandia	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	nie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	nie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	nie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	nie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	nie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	nie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	nie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	nie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	nie

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			nie
Łotwa	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany
Malta	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany
			nie
Norwegia	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany
			nie
Rumunia	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany
Słowacja	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany
			nie
			nie
Szwecja	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany	nie dotyczy - produkt nierefundowany
			nie
			nie
			nie

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2017 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 18.12.2018). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Jevtana jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi [redacted]. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Proponowana cena zbytu netto jest niższa niż we wszystkich ww. państwach.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 14.11.2018, znak PLR.4600.3314.2018.17.MN (data wpływu do AOTMiT 15.11.2018), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jevtana, (kabazytaksel) koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg/1,5 ml, EAN: 5909990850501

w ramach programu lekowego: „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

Wnioskodawca wnioskuje o utworzenie [redacted]. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Jevtana miałby być dostępny [redacted] dla pacjenta w ramach programu lekowego. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest analogiczna do populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym w ChPL Jevtana.

Problem zdrowotny

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%.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla terapii kabazytakselem we wnioskowanym wskazaniu wskazał octan abirateronu, enzalutamid oraz dichlorek radu Ra-223 (obecnie refundowane w ramach programu lekowego B.56).

W opinii analityków Agencji jest to wybór zasadny, gdyż wymienione technologie stanowią aktualną praktykę medyczną oraz potwierdzają to wytyczne kliniczne.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W badaniu TROPIC w grupie przyjmujące kabazytaksel w porównaniu do grupy przyjmującej mitoksantron wykazano statystycznie istotne dłuższe przeżycie całkowite zarówno dla mediany obserwacji 12,8 miesiąca (OS: 15,1 vs 12,7 m-ca, HR=0,70 [0,59; 0,83]) jak i 25,5 miesiąca (HR=0,72 [0,61; 0,84]). W badaniach COU-AA-301, AFFIRM i ALSYMPCA porównujących z placebo odpowiednio: octan abirateronu, enzalutamid, dichlorek radu Ra-223, także wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść ocenianych interwencji.

OS raportowane w badaniu TROPIC mieści się w zakresie median OS raportowanych w badaniach obserwacyjnych (7-26 mies.).

W badaniu TROPIC nie oceniano jakości życia. Wyniki tych badań obserwacyjnych, w których jakość życia była oceniana, wskazują na korzystny wpływ kabazytakselu w zakresie co najmniej utrzymania wyjściowej jakości życia. Badania obserwacyjne wskazują również na korzystny wpływ kabazytakselu na kontrolę bólu u pacjentów (w zakresie tego punktu końcowego wyniki badania TROPIC były niejednoznaczne).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu TROPIC zdarzenia niepożądane wystąpiły u większości pacjentów, z czego zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia u 57% pacjentów. W badaniach obserwacyjnych włączonych do przeglądu wnioskodawcy odsetki te były niższe – od 32% do 49%, w badaniu FUJI zbliżone do badania TROPIC – 55%.

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.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując kabazytaksel z abirateronem, enzalutamidem oraz radem przy wykorzystaniu CMA. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Jevtana w miejsce komparatorów jest z perspektywy płatnika publicznego równie skuteczne i

Wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta) są zbliżone do wyników analizy podstawowej.

W opinii analityków Agencji przyjęte przez wnioskodawcę założenie o porównywalnej skuteczności CAB, ABI, ENZ i RAD w obliczu braku badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z wybranymi komparatorami oraz braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na heterogeniczność odnalezionych badań, należy uznać za założenie arbitralne, stanowiące duże uproszczenie i niemożliwe do weryfikacji w oparciu o wyniki odnalezionych badań. W oparciu o powyższe założenie, w CMA wnioskodawcy przyjęto, że w rocznym horyzoncie czasowym czas aktywnego leczenia każdym z porównywanych produktów leczniczych odpowiada medianie czasu leczenia z badania dla każdego z nich (tj. badania TROPIC, COU-AA-301, AFFIRM, ALSYMPCA). Analitycy Agencji stoją jednak na stanowisku, że w obliczu arbitralnego założenia o porównywalnej skuteczności CAB i komparatorów, porównywanie kosztów poszczególnych terapii ponoszonych w różnych okresach czasu jest niemiernodajne, szczególnie w kontekście odmiennych definicji punktów końcowych. Dlatego też analitycy Agencji zdecydowali o oszacowaniu kosztów terapii poszczególnymi substancjami czynnymi, ponoszonymi w tym samym okresie czasu.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji koszt ośmiu cykli leczenia produktem leczniczym Jevtana wynosi

Należy przy tym podkreślić, że powyższe oszacowania również obarczone są niepewnością i mają charakter poglądowy, a ich celem jest próba ujednoczenia czasu w jakim ponoszone są koszty poszczególnych terapii. W opinii analityków Agencji takie porównanie jest bardziej miarodajne w sytuacji braku doniesień naukowych porównujących CAB z wybranymi komparatorami.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Jevtana, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (RAD) wynosi . Analitycy Agencji w ramach obliczeń własnych również oszacowali wartość ceny progowej, która wynosi .

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z wybranymi komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wydatków płatnika o ok i i odpowiednio w kolejnych latach refundacji produktu leczniczego Jevtana oraz odpowiednio o ok. i . Warianty analizy wrażliwości testujące różne parametry wskazują na spadek wydatków inkrementalnych względem wariantu podstawowego, z wyjątkiem wariantu maksymalnego (maksymalna liczebność populacji) w którym rosną one o ok. 30-40% względem wariantu podstawowego w 1. i 2. roku refundacji .

Kluczowy wpływ na wyniki ma precyzja oszacowań wielkości populacji docelowej oraz czas stosowania leczenia. Biorąc pod uwagę dane NFZ otrzymane przez Agencję, założenie wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji może odzwierciedlać rzeczywistą praktykę kliniczną. Dodatkowo analitycy Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy oszacowali przewidywane wydatki płatnika publicznego, w których uwzględniono identyczny czas trwania terapii. Wykazały one znaczny wzrost kosztów inkrementalnych w porównaniu do scenariusza podstawowego, tj. o ok .

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zasadne wydaje połączenie programu „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego” z aktualnie obowiązującym programem B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu

krokowego (ICD-10 C61)”, obejmującym komparatory dla kabazytakselu, tj. octan abirateronu (ABI), enzalutamid (ENZ) i dichlorek radu Ra-223 (Ra-223). Wymaga to jednak ujednoczenia zapisów obu programów, głównie w zakresie kryteriów kwalifikacji do programu.

Ponadto należy zwrócić uwagę, że część odnalezionych wytycznych klinicznych wskazuje, że leczenie kabazytakselem powinno być ograniczone do pacjentów z dobrym stanem sprawności: 0-1 wg WHO (w badaniu TROPIC stanowili ono ponad 90%),

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych i 3 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na pozytywny wpływ na przeżycie całkowite (OS) – zgodnie z wynikami badania TROPIC leczenie kabazytakselem i prednizonem/prednizolonem wiązało się z wydłużeniem mediany całkowitego przeżycia o 2,4 miesiąca w porównaniu z mitoksantronem. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na zbyt wysokie koszty związane z refundacją kabazytakselu i brak efektywności kosztowej względem wybranych komparatorów. W odnalezionych rekomendacjach nie wskazywano rekomendowanych warunków objęcia refundacją.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:		
Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). Przedstawiono nieaktualne europejskie wytyczne kliniczne EAU 2017 (aktualne wytyczne z 2018 roku dostępne są na stronie http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/), a także pominięto amerykańskie wytyczne AUA 2018 (dostępne na stronie https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-castration-resistant-(2013-amended-2018)).	TAK	–
W ramach analizy klinicznej (AKL):		
AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia) - nie podano wskaźnika rozpowszechnienia (chorobowości).	TAK	–
W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):		
AE i BIA nie zawierają wariantu, w którym przyjęto taki sam czas aktywnego leczenia dla ocenianej interwencji i komparatorów, np. oszacowany jako średni czas trwania terapii w badaniach RCT włączonych do AKL (TROPIC, COU-AA-301, AFFIRM, ALSYMPCA) ważony liczbą pacjentów. Zdaniem Agencji powinien to być wariant podstawowy AE i BIA, ponieważ wyniki AKL nie pozwalają na porównanie PFS dla ocenianej interwencji i jej komparatorów, a tym samym nie pozwalają wnioskować o różnicach w PFS, które to mogłyby się przekładać na różnice w czasie trwania leczenia. Również cena progowa zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji powinna być oszacowana przy założeniu jednakowego czasu trwania terapii dla ocenianej interwencji i komparatorów. W związku z powyższym niespełnione są wymagania określone przez § 5. ust. 1 pkt 1, § 5 ust. 6 pkt 3 i § 6. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia .	NIE	W odpowiedzi na pismo AOTMiT wnioskodawca raz jeszcze uargumentował swoje założenia, dotyczące czasu leczenia poszczególnymi substancjami czynnymi. Agencja pozostaje na stanowisku, że w związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną ocenianej interwencji z wybranymi komparatorami, a także brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na heterogeniczność odnalezionych badań, należy dokonać porównania kosztów ponoszonych przez NFZ w tym samym okresie czasu.
Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie wrażliwości należy przetestować zmiany parametru „czas trwania aktywnego leczenia”, przy przyjęciu jednakowego czasu leczenia dla ocenianej interwencji i komparatorów.	NIE	j.w.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy.

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy.

Analiza kliniczna: nie dotyczy.

Analiza ekonomiczna:

- CMA oparto na założeniu o takiej samej skuteczności porównywanych technologii lekowych, pomimo braku badań bezpośrednio porównujących ich skuteczność kliniczną oraz braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, ze względu na heterogeniczność odnalezionych badań.

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27;367(13):1187-97.
- Fizazi K, Scher HI, Miller K, Basch E, Sternberg CN, Cella D, Forer D, Hirmand M, de Bono JS. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol*. 2014 Sep;15(10):1147-56. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70303-1. Epub 2014 Aug 4. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):e475.
- Armstrong AJ, Saad F, Phung, Dmuchowski C, Shore ND, Fizazi K, Hirmand M, Forer D, Scher HI, Bono J. Clinical outcomes and survival surrogacy studies of prostate-specific antigen declines following enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel. *Cancer*. 2017 Jun 15;123(12):2303-2311. doi: 10.1002/cncr.30587. Epub 2017 Feb 7.
- Loriot Y, Fizazi K, de Bono JS, Forer D, Hirmand M, Scher HI. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients with visceral disease in the liver and/or lung: Outcomes from the randomized controlled phase 3 AFFIRM trial. *Cancer*. 2017 Jan 1;123(2):253-262. doi: 10.1002/cncr.30336. Epub 2016 Sep 20.
- CELLA D, IVANESCU C, HOLMSTROM S, BUI CN, SPALDING J, FIZAZI K. Impact of enzalutamide on quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after chemotherapy: additional analyses from the AFFIRM randomized clinical trial. *Ann Oncol*. 2015 Jan;26(1):179-85. doi: 10.1093/annonc/mdu510. Epub 2014 Oct 30.
- MERSEBURGER AS, SCHER HI, BELLMUNT J, MILLER K, MULDER PF, STENZL A, STERNBERG CN, FIZAZI K, HIRMAND M, FRANKS B, HAAS GP, DE BONO J, DE WIT R. Enzalutamide in European and North American men participating in the AFFIRM trial. *BJU Int*. 2015 Jan;115(1):41-9. doi: 10.1111/bju.12898. Epub 2014 Oct 23.
- Saad F, de Bono J, Shore N, Fizazi K, Loriot Y, Hirmand M, Franks B, Haas GP, Scher HI. Efficacy outcomes by baseline prostate-specific antigen quartile in the AFFIRM trial. *Eur Urol*. 2015 Feb;67(2):223-30. doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.025. Epub 2014 Aug 27.
- Sternberg CN, de Bono JS, Chi KN, Fizazi K, Mulders P, Cerbone L, Hirmand M, Forer D, Scher HI. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. *Ann Oncol*. 2014 Feb;25(2):429-34.
- Beer, T. M., K. Miller, et al. (2017) The Association between Health-Related Quality-of-Life Scores and Clinical Outcomes in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients: Exploratory Analyses of AFFIRM and Preval Studies. *European journal of cancer (oxford, england : 1990)* 21-29 DOI: 10.1016/j.ejca.2017.09.035

- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755.
- Parker CC, Coleman RE, Sartor O, Vogelzang NJ, Bottomley D, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Bruland ØS, Petrenciuc O, Staudacher K, Li R, Nilsson S. Three-year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alfaradin in Symptomatic Prostate Cancer Trial. *Eur Urol*. 2017 Jul 10. pii: S0302-2838(17)30516-X. doi: 10.1016/j.eururo.2017.06.021. [Epub ahead of print]
- Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, Bottomley D, Nilsson S, Vogelzang NJ, Fang F, Wahba M, Aksnes AK, Parker C. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1397-406. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7. Epub 2014 Oct 17.
- Parker C, Zhan L, Cislo P, Reuning-Scherer J, Vogelzang NJ, Nilsson S, Sartor O, O'Sullivan JM, Coleman RE. Effect of radium-223 dichloride (Ra-223) on hospitalisation: An analysis from the phase 3 randomised Alfaradin in Symptomatic Prostate Cancer Patients (ALSYMPCA) trial. *Eur J Cancer*. 2017 Jan;71:1-6. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.020. Epub 2016 Dec 6.
- Sartor O, Coleman RE, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Vogelzang NJ, Bruland Ø, Kobina S, Wilhelm S, Xu L, Shan M, Kattan MW, Parker C. An exploratory analysis of alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, and prostate-specific antigen dynamics in the phase 3 ALSYMPCA trial with radium-223. *Ann Oncol*. 2017 May 1;28(5):1090-1097. doi: 10.1093/annonc/mdx044.
- Vogelzang NJ, Coleman RE, Michalski JM, Nilsson S, O'Sullivan JM, Parker C, Widmark A, Thuresson M, Xu L, Germino J, Sartor O. Hematologic Safety of Radium-223 Dichloride: Baseline Prognostic Factors Associated With Myelosuppression in the ALSYMPCA Trial. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Feb;15(1):42-52.e8. doi: 10.1016/j.clgc.2016.07.027. Epub 2016 Aug 8.
- Nilsson S, Cislo P, Sartor O, Vogelzang NJ, Coleman RE, O'Sullivan JM, Reuning-Scherer J, Shan M, Zhan L, Parker C. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol*. 2016 May;27(5):868-74. doi: 10.1093/annonc/mdw065. Epub 2016 Feb 23.
- Parker C, Finkelstein SE, Michalski JM, O'Sullivan JM, Bruland Ø, Vogelzang NJ, Coleman RE, Nilsson S, Sartor O, Li R, Seger MA, Bottomley D. Efficacy and Safety of Radium-223 Dichloride in Symptomatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients With or Without Baseline Opioid Use From the Phase 3 ALSYMPCA Trial. *Eur Urol*. 2016 Nov;70(5):875-883. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.002. Epub 2016 Jun 22.
- Sartor O, Hoskin P, Coleman RE, Nilsson S, Vogelzang NJ, Petrenciuc O, Staudacher K, Thuresson M, Parker C. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate*. 2016 Jul;76(10):905-16. doi: 10.1002/pros.23180. Epub 2016 Mar 23.
- Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, James ND, Solberg A, Syndikus I, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Shan M, Bruland ØS, Parker C. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jun;15(7):738-46. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4. Epub 2014 May 13.
- Angelergues A, Maillat D, Flechon A, Ozguroglu M, Mercier F, Guillot A, et al. Prostate-specific antigen flare induced by cabazitaxel-based chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2014;50(9):1602-9.
- Angelergues A, Efstathiou, et al. (2018). Results of the Flac European Database of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Treated with Docetaxel, Cabazitaxel, and Androgen Receptor-Targeted Agents. *Clin Genitourin Cancer*.
- Bahl, A., S. Masson, et al. (2015). Final Quality of Life and Safety Data for Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with Cabazitaxel in the UK Early Access Programme (Eap) (Nct01254279). *BJU International* 116(6): 880-887.

- Buonerba 2017 Buonerba, C., G. Sonpavde, et al. (2017). The Influence of Prednisone on the Efficacy of Cabazitaxel in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of Cancer* 8(14).
- Caffo 2014 Caffo O, De Giorgi U, Fratino L, Alesini D, Zagonel V, Facchini G, et al. Clinical outcomes of castration-resistant prostate cancer treatments administered as third or fourth line following failure of docetaxel and other second-line treatment: results of an Italian multicentre study. *Eur Urol.* 2014;68:147-53.
- CAPRISTANA (Carles 2018) Carles J, Pichler A, Korunkova H et al. An observational, multicentre study of cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (CAPRISTANA). *BJU Int* 2018.
- Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, Staffurth JN, North S, Vogelzang NJ, Saad F, Mainwaring P, Harland S, Goodman OB Jr, Sternberg CN, Li JH, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS; for the COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):983-992.
- De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 May 26;364(21):1995-2005.
- Montgomery B, Kheoh T, Molina A, Li J, Bellmunt J, Tran N, Loriot Y, Efstathiou E, Ryan CJ, Scher HI, de Bono JS. Impact of baseline corticosteroids on survival and steroid androgens in metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis from COU-AA-301. *Eur Urol.* 2015 May;67(5):866-73. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.042. Epub 2014 Jul 10.
- Goodman OB Jr, Flaig TW, Molina A, Mulders PF, Fizazi K, Suttman H, Li J, Kheoh T, de Bono JS, Scher HI. Exploratory analysis of the visceral disease subgroup in a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014 Mar;17(1):34-9.
- Mulders PF, Molina A, Marberger M, Saad F, Higano CS, Chi KN, Li J, Kheoh T, Haqq CM, Fizazi K. -7. Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate in an Elderly Patient Subgroup (Aged 75 and Older) with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Docetaxel-based Chemotherapy. *Eur Urol.* 2014 May;65(5):875-83. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.005. Epub 2013 Sep 20.
- COU-AA-301 Harland S, Staffurth J, Molina A, Hao Y, Gagnon DD, Sternberg CN, Cella D, Fizazi K, Logothetis CJ, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2013 Nov;49(17):3648-57.
- Ryan CJ, Molina A, Li J, Kheoh T, Small EJ, Haqq CM, Grant RP, de Bono JS, Scher HI. Serum androgens as prognostic biomarkers in castration-resistant prostate cancer: results from an analysis of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013 Aug 1;31(22):2791-8. doi: 10.1200/JCO.2012.45.4595. Epub 2013 Jul 1.
- Sternberg CN, Molina A, North S, Mainwaring P, Fizazi K, Hao Y, Rothman M, Gagnon DD, Kheoh T, Haqq CM, Cleeland C, de Bono JS, Scher HI. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. *Ann Oncol.* 2013;24(4): 1017-25.
- Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Mainwaring PN, Sternberg CN, Efstathiou E, Gagnon DD, Rothman M, Hao Y, Liu CS, Kheoh TS, Haqq CM, Scher HI, de Bono JS. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012 Dec;13(12):1210-7. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70473-4. Epub 2012 Nov 9.
- Bellmunt, J., T. Kheoh, et al. (2016) Prior Endocrine Therapy Impact on Abiraterone Acetate Clinical Efficacy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Post-Hoc Analysis of Randomised Phase 3 Studies. *European Urology* 924-932 DOI: 10.1016/j.eururo.2015.10.021
- Cella, D., S. Traina, et al. (2018). Relationship between Patient-Reported Outcomes and Clinical Outcomes in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-301 and COU-AA-302. *Annals of Oncology* 29(2): 392-397.
- Fryzek 2018 Fryzek, J. P., H. Reichert, et al. (2018). Indirect Treatment Comparison of Cabazitaxel for Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Who Have Been Previously Treated with a Docetaxel-Containing Regimen. *PLoS One* 13(4).

- Heidenreich 2014 Heidenreich A, Bracarda S, Mason M, et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: Results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer* 2014;50:1090-9.
- Houts 2014 Houts AC, Hennessy D, et al. Treatment Patterns and Clinical Effectiveness in Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer after First-Line Docetaxel. *Journal of Community and Supportive Oncology* 2014;12(9): 321-8.
- Kongsted 2016 Kongsted, P., I. M. Svane, et al. (2016). Cabazitaxel as Second-Line or Third-Line Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Anticancer Drugs* 27(7): 695-701.
- Loblaw 2013 Loblaw DA, Walker-Dilks C, et al. Systemic Therapy in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A systematic Review. *Clinical Oncology* 2013;25(7): 406-30.
- NCT01254279 Multicentre, Single-arm, Open Label Clinical Trial Intended to Provide Early Access to Cabazitaxel in Patients With Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer Previously Treated With a Docetaxel-containing Regimen and to Document Safety of Cabazitaxel in These Patients. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01254279?term=cabazitaxel&recrs=e&rank=4>, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021128-92/BE>, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021128-92/results> [dostęp 06.03.2018 r.].
- Oh 2017 Oh, W. K., R. Miao, et al. (2017). Patient Characteristics and Overall Survival in Patients with Post-Docetaxel Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the Community Setting. *Medical Oncology* 34(9).
- Oudard 2018 (FUJI) Oudard S et al. Cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Real-life use, effectiveness, safety, and quality of life (QoL) in the FUJI cohort. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:15_suppl, 5025-5025. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5025 http://www.encepp.eu/encepp/openAttachment/studyResult/24313;jsessionid=IA5shvZMxqCy0OK8eGUdq_JtKKVXhjXwx4oDcu1EBpmce8-GmnHu!750940702
- Parente 2017 Parente, P., S. Ng, et al. (2017). CAB azitaxel in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Quality of Life Data from the Australian Early Access Program. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 13(6): 391-399.
- Perletti 2015 Perletti G, Monti E, Marras E, Cleves A, Magri V, Trinchieri A, Rennie PS. Efficacy and safety of second-line agents for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel. A systematic review and meta-analysis. *Arch Ital Urol Androl.* 2015 Jul 7;87(2):121-9. doi: 10.4081/aiua.2015.2.121.
- Poorthuis 2017 Poorthuis MHF, Vernooij RWM, van Moorselaar RJA, de Reijke TM. Second-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with progression after or under docetaxel: A systematic review of nine randomized controlled trials. *Seminars in Oncology* 2017 [Article in Press].
- QoLiTime (Hofheinz 2017/Hammerer 2018) Hammerer, P., S. E. Al-Batran, et al. (2018). Psa Response to Cabazitaxel Is Associated with Improved Progression-Free Survival in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Non-Interventional Qolitime Study. *World J Urol* 36(3): 375-381.
- Saeterdal 2016 Saeterdal, I., A. Desser, et al. (2016). Health Technology Assessment of Four Drugs for Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. Oslo, Norway, 2016 by The Norwegian Institute of Public Health (NIPH).
- Sonpavde 2015 Sonpavde G, Bhor M, et al. Sequencing of Cabazitaxel and Abiraterone Acetate after Docetaxel in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Multicenter Community-Based Us Oncology Practices. *Clinical Genitourinary Cancer* 2015;13(4):309-18.
- Stenner 2017 (SEQOND) Stenner, F., S. I. Rothschild, et al. (2017). Quality of Life in Second-Line Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Using CAB azitaxel or Other Therapies after Previous Docetaxel Chemotherapy: Swiss Observational Treatment Registry. *Clinical Genitourinary Cancer* (Stenner F.; Rothschild S.I.; Rentsch C.) Department of Oncology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland).

- Summers 2017 Summers N, Vanderpuye-Orgle J, Reinhart M, Gallagher M, Sartor O. Efficacy and safety of post-docetaxel therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of the literature. *Curr Med Res Opin.* 2017 Nov;33(11):1995-2008. doi: 10.1080/03007995.2017.1341869. Epub 2017 Jul 10.
- Suner 2016 Suner, A., D. Aydin, et al. (2016). Effectiveness and Safety of CAB azitaxel Chemotherapy for Metastatic Castration-Resistant Prostatic Carcinoma on Turkish Patients (the Anatolian Society of Medical Oncology). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20(7): 1238-1243.
- Tassinari 2018 Tassinari, D., C. Cherubini, et al. (2018). Treatment of Metastatic, Castration-Resistant, Docetaxel-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review of Literature with a Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Rev Recent Clin Trials.*
- TROPIC 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.
- Bahl A, Oudard S, Tombal B, Ozguroglu M, Hansen S, Kocak I, Gravis G, Devin J, Shen L, de Bono JS, Sartor AO; for the TROPIC Investigators. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2402-8. doi: 10.1093/annonc/mdt194. Epub 2013 May 30.
- Meisel A, von Felten S, Vogt DR, Liewen H, de Wit R, de Bono J, Sartor O, Stenner-Liewen F. Severe neutropenia during cabazitaxel treatment is associated with survival benefit in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A post-hoc analysis of the TROPIC phase III trial. *Eur J Cancer.* 2016 Mar;56:93-100. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.009. Epub 2016 Jan 30.
- Lorente D, Mateo J, Templeton AJ, Zafeiriou Z, Bianchini D, Ferraldeschi R, Bahl A, Shen L, Su Z, Sartor O, de Bono JS. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is associated with survival and response to treatment with second-line chemotherapy for advanced prostate cancer independent of baseline steroid use. *Ann Oncol.* 2015 Apr;26(4):750-5. doi: 10.1093/annonc/mdu587. Epub 2014 Dec 23.
- De Bono J, Sartor O, Geffriaud-Ricouard C, Joulain F, Widmark A. Cabazitaxel shows a consistently greater survival benefit compared to mitoxantrone in patients with mCRPC. *Nowotwory* 2014;64(1):1-6.
- Pouessel D, Oudard S, Gravis G, Priou F, Shen L, Culine S. [Cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: the TROPIC study in France]. *Bull Cancer.* 2012 Jul-Aug;99(7-8):731-41.
- Zhao 2018 Zhao, Y., H. Huang, et al. (2018). Efficacy and Safety of Different Interventions in Castration Resistant Prostate Cancer Progressing after Docetaxel-Based Chemotherapy: Bayesian Network Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Cancer* 9(4): 690-701.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO/CCO 2014 <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2013.54.8404>
- AUA 2018 [https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-castration-resistant-\(2013-amended-2018\)](https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-castration-resistant-(2013-amended-2018))
- CARE 2017 https://static1.squarespace.com/static/52f8f139e4b0bae912c96d0d/t/59fb4631085229964c63b1cc/1509639730427/Advanced+Prostate+algorithm_2017_FINAL.pdf
- EAU 2018 <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
- ESMO 2015 <https://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate>
- G-BA 2012 <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/10/#tab/beschlusse>
- HAS 2014/2018 https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1528194/fr/jevtana-xtandi-et-zytiga-cabazitaxel-enzalutamide-et-abiraterone-des-progres-therapeutiques-pour-certains-cancers-metastatiques-de-la-prostate
https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2893472/fr/jevtana
- NCCN 2018 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf

NCPE 2012/2014	http://www.ncpe.ie/drugs/carbazitaxel-jevtana-for-prostate-cancer/
NICE 2016	https://www.nice.org.uk/guidance/TA391/chapter/1-Recommendations http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-07/1st-time-decisions
PBAC 2011/2012	http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-11/subsequent-decisions http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-03/positive-recommendations
PTOK 2013	http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowoplciovogo.pdf
SEOM 2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5785604/
SMC 2016	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabazitaxel-jevtana-resubmission-73511/

Pozostałe publikacje

ChPL Jevtana	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jevtana (04.2017 r.)
AWA Xtandi (nr OT.4331.15.2018)	Analiza weryfikacyjna Agencji dotycząca leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: leczenie 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 (nr OT.4331.15.2018) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/116/AWA/OT.4331.15.2018_XTANDI_BIP.pdf (data dostępu: 15.01.2019 r.)
PTOK Komunikat 2013	https://ptok.pl/strona_glowna/komunikat_bezpieczenstwa_prezesa_urzedu_rejestracji_produkow_leczniczych_wyrobow_medycznych_i_produkow_leczniczych
Onkologia Online Komunikat 2013	http://onkologia-online.pl/info/show/3274_urpl:komunikat_bezpieczenstwa_dotyczacy_produkow_leczniczych_jevtana_(kabazytaksel):mozliwosc_popelnienia_bledu_w_przygotowaniu_produkow_leczniczych
EMA Jevtana procedural steps	https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/jevtana-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
EMA Otero 2013	https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-reporting-experience-national-patient-safety-organisations-maria-jose-otero_en.pdf
Francini 2019	https://www.nature.com/articles/s41391-018-0121-2
Linder 2019	Linder S, et al. Enzalutamide therapy for advanced prostate cancer: Efficacy, resistance and beyond. <i>Endocrine-Related Cancer</i> 2019; 26:R31-R52
Oh 2018	Oh WK et al. Real-world Characteristics and Outcomes of Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Receiving Chemotherapy Versus Androgen Receptor-targeted Therapy After Failure of First-line Androgen Receptor-targeted Therapy in the Community Setting. <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> 2018; 16:50-57.

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Jevtana stosowanego w leczeniu hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami, [REDACTED], Warszawa 2018
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Jevtana stosowanego w leczeniu hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami, [REDACTED], Warszawa 2018
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Jevtana stosowanego w leczeniu hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami, [REDACTED], Warszawa 2018
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Jevtana stosowanego w leczeniu hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami, [REDACTED], Warszawa 2018
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Jevtana stosowanego w leczeniu hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami, [REDACTED], Warszawa 2018
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Jevtana (kabazytaksel) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4331.42.2018.AKP.2