



Rekomendacja nr 35/2019

z dnia 13 maja 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Jevtana (kabazytaksel) w ramach programu lekowego „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jevtana (kabazytaksel) w ramach programu lekowego „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego

W ramach analizy klinicznej przedstawiono jedynie zestawienie wyników odnalezionych badań RCT, w ramach których kabazytaksel porównano z mitoksantronem, zaś komparatory z placebo. Wyniki poszczególnych badań wskazują, że zarówno kabazytaksel jak i alternatywne technologie mogą przynosić korzyści terapeutyczne w zakresie przeżycia całkowitego oraz wydłużenia czasu do progresji nowotworu. Niemniej jednak wnioskowanie na podstawie przytoczonych danych jest ograniczone. Brak jest porównania bezpośredniego wnioskowanej technologii z komparatorami. Niemożliwe jest również przeprowadzenie porównania pośredniego ze względu na brak wspólnego komparatora w badaniach.

Na podstawie przedstawionych danych wnioskodawca zakłada porównywalną skuteczność ww. terapii, co jest założeniem niepewnym i niemożliwym do weryfikacji na podstawie wyników analizy klinicznej. Należy jednak wspomnieć, że odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w II linii leczenia na równi wymieniają jako możliwe do zastosowania opcje terapeutyczne obejmujące octan abirateronu, enzalutamid, dichlorek radu Ra 223 oraz kabazytaksel.

Warto wskazać, że ważnym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest przyjęcie różnych czasów terapii poszczególnymi substancjami, co może wpływać na sposób naliczania kosztów w horyzoncie czasowym analizy. Przeprowadzone dodatkowe obliczenia uwzględniające dwa



warianty dot. czasu terapii z zastosowaniem poszczególnych substancji wskazują, że w każdym z przyjętych scenariuszy terapia kabazytakselem jest droższa od terapii alternatywnych.

Mając na uwadze, że w większości scenariuszy analizy ekonomicznej terapia kabazytakselem jest droższa od komparatorów, [REDACTED]

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na dodatkowe wydatki w przypadku objęcia refundacją preparatu Jevtana ([REDACTED]), jednak realny wpływ na budżet płatnika uzależniony jest od podziału udziałów w rynku poszczególnych substancji oraz rzeczywistej liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Jevtana, (kabazytaksel) koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg/1,5 ml, EAN: 5909990850501, cena zbytu netto: [REDACTED] zł

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie dla pacjenta, lek dostępny w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. [REDACTED]

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC, ang. *castration-resistant prostate cancer, mCRPC* przerzutowy rak gruczoł krokowego oporny na kastrację (ang. *metastatic 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 antygenu gruczołu krokowego PSA (ang. *prostate-specific antigen*) lub badań radiologicznych (pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*)).

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 wynosił 32,3/100 000, natomiast średnia dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 roku) – 69,5/100 000.

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.

Alternatywna technologia medyczna

W odnalezionych wytycznych jako terapię alternatywną do wnioskowanej w II linii leczenia CRPC wskazuje się octan abirateronu, enzalutamid, dichlorek radu Ra 223.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 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)”.

Wnioskodawca jako terapię alternatywną dla wnioskowanej wskazał octan abirateronu, enzalutamid, dichlorek radu Ra 223, co należy ten należy uznać za zasadny.

Należy wskazać, że zgodnie z aktualnymi zapisami programu lekowego B.56 stosowanie produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu), jest ograniczone do pacjentów z progresją choroby po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch linii leczenia systemowego (innych niż analogi LHRH), chyba że istniały przeciwwskazania do ich zastosowania. Zatem stosowania dichloru radu możliwe jest w trzeciej linii oraz w ściśle określonych przypadkach w II i I linii leczenia.

Opis wnioskowanego świadczenia

Kabazytaksel (CAB) 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) 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.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Jevtana jest analogiczne do wskazania rejestracyjnego

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy klinicznej włączono 4 randomizowane badania kliniczne (RCT) porównujące:

- kabazytaksel (CAB) z mitoksantronem – badanie TROPIC. Mediana okresu obserwacji wynosił medianą: 12,8 miesiąca (IQR 7,8-16,9). Liczba włączonych pacjentów wynosiła 755 osób.
- octan abirateronu (ABI) z placebo (PLC) – badanie COU-AA-301. Mediana okresu obserwacji wynosiła 20,2 mies. Liczba włączonych pacjentów wynosiła 1195 osób.
- enzalutamid (ENZ) z placebo – badanie AFFIRM Mediana okresu obserwacji wynosiła 14,4 mies. Liczba włączonych pacjentów wynosiła 1199 osób.
- dichlorek radu Ra-223 z placebo – badanie ALSYMPCA. Brak danych dot. okresu obserwacji (planowany okres obserwacji 3 lata. Liczba włączonych pacjentów wynosiła 921 osób.

Ocena jakości ww. badań za pomocą narzędzia Cochrane Colaboration wskazuje na niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, we wszystkich ocenianych domenach.

Dodatkowo w ramach analizy klinicznej uwzględniono:

- wyniki 11 badań dotyczących 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.
- wyniki publikacji FUJI, CAPRISTANA, Litwin 2017,
- 2 publikacje: Bahl 2015 i Parente 2017 dot. wpływu stosowania kabazytakselu na jakość życia
- publikację Heidenreich 2014 dotyczącą bezpieczeństwa stosowania kabazytakselu.

W niniejszym dokumencie przedstawiono jedynie najważniejsze informacje z ww. źródeł.

W celu oceny poszczególnych punktów końcowych posłużono się parametrami:

- HR - iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
- RR-Ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
- RD - różnica ryzyka (ang. risk difference)
- NNH - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy klinicznej przedstawiono jedynie zestawienie wyników włączonych badań.

Przeżycie całkowite (*ang. overall survival, OS*):

- CAB vs. MIT: istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w grupie CAB. Różnica w medianach OS wynosiła 2,4 miesiąca (dla mediany obserwacji 12,8 m-ca): 15,1 [14,1; 16,3] vs. 12,7 [11,6; 13,7], HR= 0,70 [0,59; 0,83] (dla mediany obserwacji 25,5 m-ca: HR=0,72 [0,61; 0,84])
- ABI vs. PLC: istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w grupie ABI. Różnica w medianach OS wynosiła 3,9 miesiąca (mediana obserwacji 12,8 m-ca): 14,8 vs. 10,9, HR=0,65 [0,54; 0,77], zaś dla mediany obserwacji 20,2 m-ca mediana OS wynosiła odpowiednio: 15,8 [14,8; 17,0] vs. 11,2 [10,4; 13,1]) HR=0,74 [0,64; 0,86])
- ENZ vs. PLC: istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w grupie ENZ. Różnica w medianach OS wynosiła 4,8 miesiąca (dla mediany obserwacji 14,4 m-ca): 18,4 [17,3; NR] vs. 13,6 [11,3; 15,8], HR=0,63 [0,53; 0,75];
- Ra-223 vs. PLC: istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w grupie Ra-223. Różnica w medianach OS wynosiła 3,6 miesiąca (analiza przed crossover): 14,9 vs. 11,3, HR=0,70 [0,58; 0,83], zaś w przypadku analizy przed crossover dla subpopulacji leczonych wcześniej DOC: mediana OS wynosiła odpowiednio: 14,4 [12,5; 15,5] vs. 11,3 [10,0; 12,9], HR=0,70 [0,56; 0,88])

Przeżycie wolne od progresji (*ang. progression free survival, PFS*):

Dane dot. PFS oceniane były tylko w badaniu TROPIC. Wykazano istotnie statystycznie dłuższy PFS w grupie CAB. Różnica w medianach PFS wynosiła 1,4 miesiąca (mediana obserwacji 12,8 m-ca): 2,8 [2,4; 3,0] vs. 1,4 [1,4; 1,7], HR= 0,74 [95%CI 0,64; 0,86].

Czas do progresji nowotworu:

- CAB vs. MIT: istotnie statystycznie dłuższy czas do progresji w grupie CAB. Różnica w medianach wynosiła 3,4 miesiąca (mediana obserwacji 12, 8 m-ca): 8,8 [3,9; 12,0] vs. 5,4 [2,3; 10,0], HR= 0,61 [95%CI 0,49; 0,76];
- ABI vs. PLC: istotnie statystycznie dłuższy czas do progresji w grupie ABI. Różnica w medianach wynosiła 2 miesiące (mediana obserwacji 12, 8 m-ca): 5,6 vs. 3,6, HR=0,67 [95%CI 0,58;0,78];
- ENZ vs. PLC: istotnie statystycznie dłuższe czas do progresji w grupie ENZ. Różnica w medianach wynosiła 5,3 miesiąca (mediana obserwacji 14,4 m-ca): 8,3 [8,2; 9,4] vs. 3,0 [2,9; 3,7], HR=0,25 [95%CI 0,20; 0,30];
- Ra-223 vs. PLC: istotnie statystycznie dłuższy czas do progresji w grupie Ra-223. Różnica w medianach wynosiła 3,6 miesiąca (analiza przed crossover): 3,6 vs. 3,4, HR=0,64 [95%CI 0,54; 0,77].

Czas do progresji PSA:

- CAB vs. MIT: istotnie statystycznie dłuższy czas do progresji w grupie CAB. Różnica w medianach wynosiła 3,3 miesiąca (mediana obserwacji 12, 8 m-ca): 6,4 [2,2; 10,1] vs. 3,1 [0,9; 9,1], HR= 0,75 [95%CI 0,63; 0,90];
- ABI vs. PLC: istotnie statystycznie dłuższy czas do progresji w grupie ABI. Różnica w medianach wynosiła 3,6 miesiące (mediana obserwacji 12, 8 m-ca): 10,2 vs. 6,6, HR=0,58 [0,46; 0,73];
- ENZ vs. PLC: istotnie statystycznie dłuższe czas do progresji w grupie ENZ. Różnica w medianach wynosiła 5,3 miesiąca (mediana obserwacji 14,4 m-ca): 8,3 [5,8;8,3] vs. 3,0 [2,9; 3,7], HR=0,25 [95%CI 0,20; 0,30];
- Ra-223 vs. PLC: istotnie statystycznie dłuższy czas do progresji w grupie Ra-223. Różnica w medianach wynosiła 3,6 miesiąca (analiza przed crossover): 3,6 vs. 3,4, HR=0,64 [95%CI 0,54; 0,77].

Czas do progresji w odniesieniu do bólu:

- CAB vs. MIT: nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie w ocenianym punkcie końcowym.
- ENZ vs. PLC: istotnie statystycznie dłuższe czas do progresji w grupie ENZ, HR=0,56 [95%CI 0,41; 0,78];
- W pozostałych badaniach dot. ABI i Ra-223 nie oceniano tego punktu końcowego.

Pozostałe punkty końcowe:

- We wszystkich badaniach wykazano statystycznie istotne większy odsetek pacjentów z odpowiedzią nowotworu i odpowiedzią PSA na korzyść r ocenianych interwencji.
- Wyniki porównania CAB vs. MIT 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.
- Dla porównań ABI vs. PLC i ENZ vs. PLC zaobserwowane różnice w odsetku pacjentów ze zmniejszeniem bólu były na korzyść aktywnych interwencji, a różnice osiągnęły istotność statystyczną.

Dodatkowe dowody w zakresie jakości życia:

Badanie NCT01254279 - Bahl 2015

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.

Parente 2017

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.

Bezpieczeństwo

W badaniu TROPIC w grupie przyjmującej kabazytaksel w porównaniu do grupy przyjmującej mitoksantron wykazano statystycznie istotne wyższe odsetki pacjentów, u których wystąpiły następujące zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia:

- neutropenia, ryzyko wystąpienia wyższe o 41% (RR=1,41 [1,28; 1,56], RD=0,24 [0,17; 0,30], NNH=5 [4; 6]);
- neutropenia wymagająca interwencji medycznej, ryzyko wystąpienia wyższe ponad trzykrotnie (RR=3,04 [2,00; 4,62], RD=0,14 [0,09; 0,19], NNH=7 [6; 11]);
- gorączka neutropeniczna, ryzyko wystąpienia wyższe ponad pięciokrotnie (RR=5,60 [2,19; 14,34], RD=0,06 [0,03; 0,09], NNH=17 [11; 31]);
- leukopenia, ryzyko wystąpienia wyższe o 61% (RR=1,61 [1,40; 1,85], RD= 0,26 [0,19; 0,33], NNH= 4 [4; 6]);
- anemia, ryzyko wystąpienia wyższe ponad dwukrotnie (RR=2,17 [1,26; 3,72], RD= 0,06 [0,02; 0,09], NNH=18 [11; 55])

z czego najczęstszym hematologicznym zdarzeniem niepożądanym 3. lub 4. stopnia była neutropenia, która wystąpiła u ponad 80% pacjentów.

W badaniu TROPIC w grupie przyjmującej 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.

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 rradu-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.

Dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa:

Heidenreich 2014

Działania niepożądane ≥ 3 stopnia, 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 kabazytaksem, 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%).

Badanie NCT01254279

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%)

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.

Komunikaty dot. bezpieczeństwa

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.

Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo

W badaniach Houts 2014, Oh 2017, Sonpavde 2015 oceniano stosowanie CAB vs. ABI/ENZ. W badaniach udział wzięło od 131 do 629 pacjentów.

W zakresie OS różnica median w poszczególnych badaniach wynosiła:

- Houts 2014 – 3,35 mies. Mediana CAB: 13,91 (9,87; 19,04): ABI: 10,56 (7,83; 15,09)
- Oh 2017 – 4,9 mies. Mediana CAB 10,2 mies. vs ABI/ENZ 15,1 mies.

- Sonpavde 2015 – 10 mies. Mediana CAB 7,0 (5,0; 12,0) vs. ABI 17,0 (14,0; ne)

W badaniu obserwacyjnym FUJI mediana przeżycia całkowitego 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.

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.

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%).

W publikacji Litwin 2017, wskazano na 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

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Brak kontrolowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa kabazytakselu z komparatorami. Brak jest również możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, w związku z czym analiza kliniczna opiera się jedynie o zestawienie wyników odnalezionych badań. Porównanie tego typu stanowi ograniczone źródło informacji i znacząco ogranicza wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanej terapii w odniesieniu do alternatywnych terapii.
- 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.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- W charakterystyce badania TROPIC wnioskodawca wskazuje, że w badaniu TROPIC, w którym populacja chorych z mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu docetaksemem 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.
- Większość z włączonych do analizy skuteczności praktycznej badań to badania retrospektywne wielośrodkowe 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).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Ocena efektywności kosztowej refundacji leku Jevtana została przeprowadzona z wykorzystaniem: analizy minimalizacji kosztów (CMA). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Przyjęto roczny horyzont czasowy.

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.

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszt uzyskania jednego QALY przy zastosowaniu leczenia produktem leczniczym Jevtana wynosi w perspektywie płatnika publicznego [redacted] i w porównaniu z ENZ [redacted] w porównaniu z ABI [redacted], a w porównaniu z Ra-223 jest [redacted] RSS.

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.

Dla porównania CAB vs. ENZ koszt inkrementalny [redacted] po przyjęciu [redacted] powierzchni ciała chorego oraz [redacted] po przyjęciu wyższego odsetka chorych otrzymujących G-CSF w ramach profilaktyki pierwotnej, 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 oraz przyjęcie alternatywnych kosztów nabycia komparatorów – 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], natomiast [redacted] koszt inkrementalny [redacted] po przyjęciu wyższego odsetka chorych otrzymujących G-CSF w ramach profilaktyki pierwotnej i [redacted] po przyjęciu [redacted] powierzchni ciała chorego.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest założenie dot. porównywalnej skuteczności terapii na podstawie wyników zestawienia wyników badań przedstawionych w analizie klinicznej.

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).

Przyjęty w analizie różny czas stosowania poszczególnych terapii, może przekładać się na naliczane koszty terapii, które ponoszone będą w różnych okresach czasu, zaś przyjęty horyzont czasowy może nie przedstawiać rzeczywistych kosztów ponoszonych w tym czasie przez płatnika publicznego przy stosowaniu poszczególnych terapii. W związku z czym w ramach obliczeń własnych przedstawiono wariant uwzględniający zrównany czas terapii (168 dni) oraz średni czas terapii przedstawiony przez

wnioskodawcę w ramach uwag do analizy weryfikacyjnej. Należy przy tym podkreślić, że obliczenia te obarczone są niepewnością i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych różnic w kosztach poszczególnych terapii.

Obliczenia własne Agencji:

Wariant A: Identyczny czas leczenia – 168 dni.

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. Czas terapii poszczególnymi substancjami wynosi: CAB – 128 dni (6 cykli), ABI – 170 dni (5,6 mies.), ENZ – 253 dni (8,3 mies.), RAD – 168 dni (6 cykli).

Oszacowany inkrementalny koszt CAB vs. komparator wynosi:

- vs.ABI - [redacted]
- vs. ENZ - [redacted]
- vs. Ra-223 - [redacted]

W przyjętym wariantcie 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 wynosi:

- vs.ABI - [redacted] zł
- vs. ENZ - [redacted] zł
- vs. Ra-223 - [redacted] zł.

Ograniczeniem powyższych obliczeń jest możliwe pominięcie kwestii różnej skuteczności terapii zależnej od czasu jej stosowania.

Wariant B: Średni czas teapii

W ramach uwag do analizy weryfikacyjnej Wnioskodawca przeprowadził obliczenia uzupełniające, przedstawiające oszacowania dot. średniego czasu terapii poszczególnymi substancjami. Obliczeń tych dokonano w oparciu o dopasowanie krzywych czasu terapii dla poszczególnych interwencji. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy ze względu na fakt, że zgodnie z oszacowaniami po upływie 1 roku 13-14% pacjentów nadal stosuje terapię ABI/ENZ. W konsekwencji ograniczenie horyzontu do 1 roku skutkowałoby nieuzasadnionym zaniżeniem średniego czasu hormonoterapii. Uzyskane średnie czasy terapii wyniosły: dla CAB: 125 dni (6 cykli), dla ABI: 187 dni (6,1 mies.), dla ENZ: 198 dni (6,5 mies.), dla RAD: 114 dni (4 cykle).

Uwzględniając powyższe oszacowany inkrementalny koszt CAB vs. komparator wynosi:

- vs.ABI - [redacted]
- vs. ENZ – [redacted]
- vs. Ra-223 – [redacted]

W przyjętym wariantcie 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 wynosi:

- vs.ABI - [redacted] zł
- vs. ENZ - [redacted]

- vs. Rad-223 - ██████ zł.

Dodatkowo w ramach uwag do analizy weryfikacyjnej wnioskodawca przedstawił oszacowanie urzędowej ceny zbytu w odniesieniu do komparatora ważonego, gdzie koszty komparatorów zostały zważone udziałami w rynku, przy czym w oszacowaniach tych uwzględniono podział rynku pomiędzy ABI i ENZ. Mając na uwadze, że Rad-223 może być stosowany u części pacjentów w ramach II linii leczenia oraz u pacjentów w III linii leczenia, wariant ten nie odzwierciedla rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce i jego wyniki nie zostały przedstawione w niniejszej rekomendacji.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy 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 wynosi:

- ██████ zł (vs. Ra-223)
- ██████ zł(vs ABI)
- ██████ zł(vs. ENZ)

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (zbliżona do perspektywy NFZ) w 2 letnim horyzoncie czasowym. W ramach analizy wpływu na budżet 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.

Liczebność populacji stosującej lek Repatha w wariancie podstawowym scenariusza nowego analizy wynosi: [redacted] chorych w I roku i [redacted] chorych w II roku.

W wariancie 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 wariancie 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.

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 [redacted]. Przyjęcie odmiennych kosztów komparatorów skutkuje [redacted].

Ograniczenia

Na niepewność oszacowań w analizie wpływu na budżet ma wpływ:

- 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. 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 roku, 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 ponad 70% udziałów dichloru radu Ra-223. 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 wariancie podstawowym wnioskodawca przyjął podejście konserwatywne.
- 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

Obliczenia własne Agencji:

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.

Przeprowadzone obliczenia własne wykazały niewielki spadek kosztów inkrementalnych względem scenariusza podstawowego (w granicach -2% do -5% z/ [redacted]).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do 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 ujednocnienia zapisów obu programów.

Najważniejsze różnice między programami:

- Kryteria kwalifikacji do leczenia CAB (ust. 1, pkt 3 lit. a): określanie progresji choroby na podstawie dwóch wzrostów stężenia PSA (pozostałe leki: trzech kolejnych wzrostów PSA);
- Kryteria kwalifikacji do leczenia CAB (ust. 1, pkt 3 lit. b): brak szczegółowych kryteriów określających wystąpienia objawów progresji zmian w badaniach obrazowych (ABI – również brak szczegółowych kryteriów, ENZ – określono szczegółowe kryteria, Ra-223 - brak szczegółowych kryteriów);
- Kryteria kwalifikacji do leczenia CAB (ust. 1, pkt 4): stan sprawności 0-2 wg WHO (pozostałe leki: ABI 0-1, ENZ 0-1, Ra-223 0-2);
- Określenie czasu leczenia CAB w programie (ust. 2): decyzja lekarza zgodnie z kryteriami wyłączenia, maksymalna liczba cykli wynosi 10 (pozostałe leki: ABI - nie podano max. liczby cykli, decyzja lekarza zgodnie z kryteriami wyłączenia, ENZ - nie podano max. liczby cykli, decyzja lekarza zgodnie z kryteriami wyłączenia, Ra-223 – 6 podań, chyba że decyzja lekarza o wyłączeniu zgodnie z kryteriami wyłączenia);
- Brak zapisów dotyczących kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu (dla pozostałych leków są takie zapisy).

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%), tymczasem zapisy proponowanego programu lekowego w kryteriach kwalifikacji przewidują pacjentów ze stanem sprawności 0-2 wg WHO.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

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 rytuksymab (MabThera), powodując tym samym obniżenie limitu finansowania w grupie limitowej.

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej

W ramach wyszukiwania odnaleziono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013
- European Association of Urology (EAU) 2018
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015
- Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) 2017
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016
- Community Academic Research Education (CARE) 2017
- American Society of Clinical Oncology/ – Cancer Care Ontario Clinical (ASCO/CCO) 2014
- American Urological Association (AUA) 2018
- National Comprehensive Cancer Network (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).

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono:

- 6 rekomendacji pozytywnych
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2014/2018
 - Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2012
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2012
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2014
- 3 rekomendacje negatywne.
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2011 (2 rekomendacje)
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2014

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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Jevtana jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym 5 o PKB zbliżonym do Polski (). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi . W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Proponowana cena zbytu netto jest niższa niż we wszystkich ww. państwach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.11.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.3314.2018.17.MN), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny 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)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2019 z dnia 13 maja 2019 roku w sprawie oceny leku Jevtana (kabazytaksel) w ramach programu lekowego: „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2019 z dnia 13 maja 2019 roku w sprawie oceny leku Jevtana (kabazytaksel) w ramach programu lekowego: „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”
2. Raport nr OT.4331.42.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. Data ukończenia: 17 stycznia 2019 r.