

## Opinia nr 28/2019

z dnia 28 marca 2019 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844, z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Jevtana (kabazytaksel), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, we wskazaniu rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61).

W ramach wyszukiwania dowodów naukowych dotyczących skuteczności stosowania kabazytakselu w ocenianym wskazaniu odnaleziono badania retrospektywne dotyczące populacji szerszej niż wnioskowana (badania dot. pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami, bez wyodrębniających wyników dla subpopulacji z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej). Wnioski płynące z odnalezionych badań sugerują możliwe korzyści zdrowotne m.in. w zakresie redukcji PSA (o min 50%), przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby. W badaniach autorzy wnioskują, że kabazytaksel wykazuje skuteczność porównywalną do skuteczności zaobserwowanej w badaniu rejestracyjnym TROPIC, w którym większość pacjentów przyjmowała kabazytaksel w II linii leczenia, tj. po docetakselu.

Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że badania włączone do analizy są doniesieniami niskiej jakości ze względu na retrospektywny charakter, co ogranicza wnioskowanie i możliwość przełożenia wyników na rzeczywistą praktykę kliniczną.

## Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.).

W załączniku do zlecenia MZ doprecyzowano, że wskazanie dotyczy stanu po operacji radykalnej, radioterapii oraz po hormonalnej terapii adjuwantowej (goserelina i flutamid) oraz po zastosowanym leczeniu: kwas zolendronowy, bikalutamid, docetaksel, octan abirateronu, enzalutamid, karboplatyna.

## Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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

## Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne kliniczne poza kabazytakselem, w leczeniu II linii pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację – po wcześniejszej terapii docetakselem (DOC) zalecają octan abirateronu, enzalutamid (terapia ukierunkowana na receptory androgenowe (ang. *androgen receptor-targeted agents, ART*), dichlorek radu Ra 223.

Mając na uwadze wnioskowane wskazanie (zastosowano zalecane przez wytyczne i dostępne w Polsce terapie) należy uznać, że w rozważanym przypadku nie ma aktywnego leczenia alternatywnego.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

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.

Wnioskowane wskazanie dotyczy raka prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61), po operacji radykalnej, radioterapii oraz po hormonalnej terapii adjuwantowej (goserelina i flutamid) oraz po zastosowanym leczeniu: kwas zoledronowy, bicalutamid, docetaksel, octan abirateronu (ABI), enzalutamid (ENZ), karboplatyna, co jest wskazaniem węższym niż zapisy rejestracyjne dla produktu Jevtana.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono retrospektywne badania obserwacyjne dotyczące stosowania kabazytakselu w III i IV linii leczenia:

- Angelergues 2018 (FLAC) - retrospektywna analiza wyników leczenia chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka prostaty w okresie od sierpnia 2012 do lipca 2016 r. w 44 ośrodkach we Francji, Hiszpanii, UK, Grecji, Polsce i Turcji w zależności od schematu stosowanych terapii, z czego jeden z przedstawionych schematów odpowiada wnioskowanemu wskazaniu: ADT (terapia antyandrogenowa) → DOC → ART → CAB; Liczba chorych stosujących ww. sekwencję leczenia wyniosła 183 (jeden pacjent w tej grupie po niepowodzeniu leczenia otrzymał dichlorek radu) CAB stosowano w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> (lub inna, np. 20 mg/m<sup>2</sup>) co 3 tyg. razem z 10 mg prednizonu dziennie oraz lekami przeciwolegrycznymi/ przeciwwymiotnymi i czynnikami stymulującymi wzrost kolonii granulocytów.

W subpopulacji pacjentów odpowiadających populacji docelowej 69% miało przerzuty odległe do kości, 29,8% do węzłów chłonnych, a 4,7% do narządów wewnętrznych. Mediana wieku wyniosła 65 lat (48-79), mediana PSA na początku badania 20 ng/mL, a kliniczną progresję choroby stwierdzono u 18% pacjentów w ocenie wyjściowej. Przed rozpoczęciem leczenia CAB pacjenci otrzymali 6 cykli (mediana) DOC oraz przez medianę 5,9 miesiąca terapię hormonalną abirateronem lub enzalutamidem. CAB stosowano w okresie mediany 6 cykli (2-27) w zalecanej dawce 25 mg/m<sup>2</sup> co 3 tyg. u 64,6% pacjentów.

- FUJI - francuskie badanie porejestacyjne, którego wyniki opublikowano w postaci doniesienia konferencyjnego i plakatu Oudard 2018. W badaniu analizowano historię pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (N=401) leczonych kabazytaksem między wrześniem 2013 a sierpniem 2015 (follow-up 18 m-cy).

Przerzuty do kości występowały u 75,6% pacjentów, do węzłów chłonnych u 43,6%, do narządów trzewnych u 7,2% pacjentów. W momencie rozpoczęcia leczenia kabazytaksem u 44,9% pacjentów występowało powyżej 5 przerzutów do kości, natomiast u 19,7% - przerzuty do narządów trzewnych. Liczba wcześniejszych linii leczenia (nie wliczając hormonoterapii pierwszej generacji) wynosiła: jedna – 18% pacjentów, dwie – 38% pacjentów, trzy – 22,7% pacjentów, cztery lub pięć – 20,7% pacjentów. Wszyscy pacjenci przyjmowali wcześniej docetaksel, natomiast octan abirateronu przyjmowało wcześniej 76,6% pacjentów, enzalutamid – 33,4%. Mediana wieku pacjentów wynosiła 70 lat.

U większości pacjentów kabazytaksel był podawany co 3 tygodnie dawka początkowo kabazytakselu wynosiła 25 mg/m<sup>2</sup> w przypadku 46,1% pacjentów, poniżej 25 mg/m<sup>2</sup> u 48,9% pacjentów, powyżej 25 mg/m<sup>2</sup> u 3,2% pacjentów. Mediana czasu leczenia wyniosła 3,4 miesiąca, z medianą liczby cykli leczenia wynoszącą 5 cykli.

- Caffo 2014 – w badaniu w okresie od stycznia 2012 do grudnia 2013 r. analizowano skuteczność leczenia chorych na opornego na kastrację raka prostaty (N=260) w ramach 3 linii terapii (po niepowodzeniu terapii docetakselem i jednym z nowych leków – CAB

(kabazytaksel), ENZ (enzalutamid), ABI (octan abirateronu)). Dawkowanie analizowanych leków było zgodne z zarejestrowanym, tj. CAB 25 mg/m<sup>2</sup> co 3 tyg. z prednizonem 10 mg dziennie; ENZ 160 mg dziennie; ABI 1000 mg dziennie.

W badaniu uczestniczyło 260 pacjentów, z czego pacjentów otrzymujących CAB w ramach III linii terapii było 110 (94 po terapii DOC→ ABI oraz 16 po terapii DOC→ ENZ). W ramach IV linii analizowano wyniki dla 38 chorych, z czego CAB zastosowano u 12 chorych (10 chorych po terapii DOC→ ABI→ ENZ; u 2 pacjentów, którzy odpowiedzieli na CAB w ramach II linii ponownie zastosowano CAB w IV linii po niepowodzeniu ABI w III linii). Mediana okresu obserwacji wyniosła 6 miesięcy (IQR: 4-11), a mediana wieku w grupie CAB w III linii 71 lat (IQR: 65-74). Przerzuty do kości wystąpiły u 86%, a do węzłów chłonnych u 54% pacjentów leczonych CAB w III linii.

- Pezaro 2014 - retrospektywnie analizowano historię pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (N=59) leczonych kabazytakselem między styczniem 2008 a sierpniem 2013 (mediana follow-up 16,4 miesiąca). Wszyscy pacjenci byli uprzednio leczeni docetakselem, ponadto 41 pacjentów przed rozpoczęciem terapii kabazytakselem przyjmowało octan abirateronu lub enzalutamid (32 pacjentów octan abirateronu, 4 pacjentów enzalutamid, 5 pacjentów octan abirateronu i enzalutamid).

W populacji pacjentów, którzy przyjmowali uprzednio octan abirateronu (n=37) przerzuty do kości występowały u 86% pacjentów, do węzłów chłonnych u 54%, do narządów trzewnych u 35% pacjentów.

Mediana wieku pacjentów wynosiła 68,9 lat. Mediana cykli leczenia kabazytakselem wyniosła 6 cykli (zakres 1-10 cykli), dawkowanie było zgodne z ChPL.

W ramach powyższych badań skuteczność oceniano na podstawie następujących punktów końcowych:

- OS – ang. *Overall survival*, przeżycie całkowite;
- PFS – ang. *Progression free survival*, przeżycie wolne od progresji;
- oRR – ang. *Objective response ratio*, odsetek obiektywnych odpowiedzi;
- bRR, - odpowiedź biochemiczna definiowana jako minimum 50% redukcja PSA,.

Celem wskazania siły interwencji posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *Hazard ratio*, hazard względny;

### Skuteczność

#### Angelergues 2018

W grupie leczonej ADT → DOC → ART → CAB wykazano potwierdzoną redukcję PSA (o min 50%) u 44,6% chorych; mediana PFS (kliniczna lub radiologiczna) wyniosła 7,9 miesiąca (95% CI: 6,7-9,0), a mediana OS 12,9 miesiąca (95% CI: 10,35-14,65).

W zakresie czynników zwiększających ryzyko zgonu uzyskano wyniki:

- wyższe prawdopodobieństwo ryzyka zgonu o 32% w przypadku równoczesnej obecności przerzutów do kości i węzłów chłonnych w momencie diagnozy mCRPC - HR = 1,32 [95%CI: 1,01; 1,72] względem obecności przerzutów tylko do kości,
- prawie 2-rotnie wyższe prawdopodobieństwo ryzyka zgonu w przypadku obecności przerzutów do narządów trzewnych – HR = 1,995 [95%CI: 1,35, 2,96] względem obecności przerzutów tylko do kości.

Według autorów badania najlepsze efekty terapii uzyskiwali pacjenci leczeni sekwencją wg schematu 3 (ADT → DOC → CAB → ART) względem schematu obejmującego : ADT → DOC → CAB. Wskazano na wyższe prawdopodobieństwo uzyskania lepszych efektów terapii o 35%, HR=0,65 (95% CI: 0,45-0,96), p=0,012

#### FUJI (Oudard 2018)

W badaniu mediana OS wyniosła 11,9 miesiąca (95%CI: 10,1-12,9). Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła: 3,9 miesiąca [95%CI: 3,5; 4,6].

W zakresie czynników zwiększających ryzyko zgonu uzyskano wyniki:.

- wyższe prawdopodobieństwo ryzyka zgonu o 98% w przypadku przerzutów do narządów trzewnych w momencie inicjowania leczenia CAB, HR: 1,98 [95%CI: 1,40; 2,80] oraz
- wyższe prawdopodobieństwo ryzyka zgonu o 39% w przypadku przyjmowania ≥ 3 leków mających wpływ na OS (docetaksel, octan abirateronu, enzalutamid przed leczeniem CAB), HR: 1,39 [95%CI: 1,00; 1,92].

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.

#### Caffo 2014

W badaniu stwierdzono brak statystycznych różnic w charakterystyce wyjściowej chorych stosujących poszczególne schematy leczenia.

W grupie leczonej CAB w ramach III linii (N=110) uzyskano:

- bRR u 28%
- oRR u 14%
- mediana PFS wyniosła 5 (przedział międzykwartylowy, ang. interquartile range IQR 3 – 9) miesięcy
- mediana OS wyniosła 12 (IQR 6 – 12) miesięcy.

Z kolei w grupie leczonej CAB w ramach IV linii (N=12) wykazano:

- bRR u 25%
- oRR u 17%
- mediana PFS wyniosła 4 (IQR 3 – 12) miesięcy
- mediana OS wyniosła 7 (IQR 5 – brak danych) miesięcy.

Analiza wyników dla porównania aktywnego leczenia w ramach IV linii względem braku leczenia nie wykazała istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pacjentów.

Autorzy publikacji stwierdzili, że w badaniu potwierdzono wyniki innych badań retrospektywnych, w których wykazano, że stosowanie nowych leków (CAB, ABI, ENZ) w następującej po sobie sekwencji leczenia powoduje coraz niższą ich skuteczność pod względem kontroli choroby. Stwierdzono również, że między poszczególnymi terapiami (CAB, ABI, ENZ) stosowanymi w ramach III linii leczenia nie było różnic istotnych statystycznie pod względem wpływu na przeżycie całkowite pacjentów, przeżycie wolne od progresji choroby, redukcji PSA, czy odsetków odpowiedzi na leczenie.

Ponadto autorzy publikacji wnioskuje, że stosowanie nowych leków w ramach IV linii terapii nie powinno być standardową praktyką kliniczną, ze względu na ograniczoną efektywność terapii na tym etapie (wyniki ogółem dla III linii: bRR=24%, oRR=13%, mPFS=4 (3-8), mOS=11 (6-24) vs wyniki dla IV linii ogółem: bRR=16%, oRR=8%, mPFS=5 (3-12), mOS=5 (4-11)).

### Pezaro 2014

W populacji pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni octanem abirateronu lub enzalutamidem mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 15,8 m-cy (95%CI: 11,0; 20,5), natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS): 4,6 miesiąca (95%CI: 3,0; 4,1).

Autorzy badania, zestawiając otrzymane wyniki z wynikami badania rejestracyjnego TROPIC, w którym kabazytaksel był stosowany głównie w II linii leczenia (OS 15,1 m-ca), wysnuli wniosek, że leczenie kabazytakselem jest skuteczne w przypadku zastosowania go w dalszych liniach - po wcześniejszym leczeniu octanem abirateronu i/lub enzalutamidem.

### *Bezpieczeństwo*

#### FUJI (Oudard 2018, ENCEPP/SDPP/10391)

W badaniu nie zaobserwowano nowych zdarzeń niepożądanych względem badania rejestracyjnego TROPIC. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 99% pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia hematologiczne (92,5%), z czego neutropenia wystąpiła u 26,9% pacjentów. Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane  $\geq 3$  stopnia odnotowano u 55,4% pacjentów, w tym u 15% pacjentów neutropenię  $\geq 3$  stopnia, a u 8% pacjentów gorączkę neutropeniczną.

W pozostałych badaniach włączonych do analizy nie odniesiono się do bezpieczeństwa kabazytakselu.

#### Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (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.

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Jevtana (kabazytaksel), z którego wynika, że najczęściej raportowano: zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Odnaleziono także wyniki globalne zakończonego programu typu *early access* (EAP), według których:

- Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*, 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%)

### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania kabazytakselu we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel (czyli wskazania szerszego niż wnioskowane) - została pozytywnie oceniona przez Europejską Agencję Leków (EMA).

### *Ograniczenia analizy*

- Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest nieodnalezienie badań w wyodrębnionych wynikami dla populacji ściśle odpowiadającej populacji wnioskowanej, tj. pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej. Niemniej jednak wysokie odsetki pacjentów z poszczególnym umiejscowieniem przerzutów we włączonych badaniach pozwalają przypuszczać, że wśród pacjentów znajdowali się pacjenci ze wskazaniem z ocenianego wniosku. Ponadto w części włączonych badań zawarto informację o wpływie umiejscowienia przerzutów na wyniki skuteczności leczenia.
- Brak randomizowanych badań z grupą kontrolną (ang. *randomized controlled trial*, RCT) lub nierandomizowanych prospektywnych badań z grupą kontrolną. Wszystkie odnalezione badania były badaniami retrospektywnymi, stojącymi niżej w hierarchii wiarygodności dowodów naukowych.
- Odnalezione badania nie uwzględniają porównania z wybranym komparatorem, tj. BSC (najlepszym leczeniem wspomagającym).

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

W rozważanym przypadku brak jest aktywnego leczenia alternatywnego.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Cena netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Jevtana (fiolka á 60 mg/1,5 ml) wskazana we wniosku wynosi ██████████ zł (cena hurtowa brutto ██████████ zł). Koszt netto wnioskowanej terapii (dawka 50 mg w 21 dniowych cyklach) wynosi ██████████ zł).

Produkt leczniczy Jevtana jest obecnie przedmiotem oceny Agencji, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego, w ramach programu lekowego: "Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)". Cena zaproponowana we wspomnianym wniosku refundacyjnego jest zbliżona do ceny przedstawionej w niniejszym wniosku złożonym w ramach RDTL i wynosi ██████████ zł (cena zbytu netto), tj. ██████████ zł (urzędowa cena zbytu, +8% VAT). ██████████

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Zgodnie z informacją dołączoną do zlecenia MZ, wnioszek o refundację kabazytakselu w ramach RDTL dotyczy przypadków, kiedy pacjenci przebyli operację radykalną, radioterapię, hormonoterapię adjuwantową, leczenie: kwasem zoledronowym, bikalutamidem, docetakselem, abirateronem, enzalutamidem i karboplatyną. Jak wynika z danych do października 2018 r. spośród 3498 pacjentów leczonych abirateronem, tylko 1 leczony był także enzalutamidem. W związku z powyższym należy przyjąć, że pacjenci z historią leczenia zgodną z wnioskiem załączonym do zlecenia MZ będą stanowić pojedyncze przypadki.

Stosowanie kabazytakselu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) we wskazaniu „rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61)” z większym prawdopodobieństwem dotyczyć będzie pacjentów, którzy stosowali octan abirateronu lub enzalutamid niż pacjentów, którzy zastosowali oba te leki. Jednakże brak jest danych, jaka liczba spośród tych pacjentów będzie odpowiadać populacji wskazanej w zleceniu MZ pod względem umiejscowienia przerzutów. Mając na uwadze powyższe odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Jevtana (kabazytaksel) we wnioskowanym wskazaniu w populacji docelowej.

## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chorych z rakiem prostaty w ramach II linii leczenia:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019
- American Urological Association (AUA) 2018
- 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
- European Association of Urology (EAU) 2018
- Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) 2017
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015

Wytyczne zalecają stosowanie kabazytakselu w leczeniu II linii pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację – po wcześniejszej terapii docetaksemem. 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 kabazytaksemem powinno być ograniczone do pacjentów z dobrym stanem sprawności (ECOG: 0-1).

Jednak do sposobu postępowania po niepowodzeniu leczenia drugiej linii, odnoszą się jedynie wytyczne European Association of Urology (EAU 2018) oraz National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2019). W wytycznych europejskich wskazuje się, że wybór dalszego leczenia pozostaje kwestią otwartą, przy czym uzasadnione jest stosowanie dichloru radu-223 lub chemioterapia drugiej linii (kabazytaksel). Należy jednak wskazać, że zgodnie z ChPL Xofigo, Ra-223 nie powinien być stosowany u pacjentów ze stwierdzonymi przerzutami trzewnymi, na co zwrócono uwagę również w wytycznych AUA 2018, ESMO 2015 i NCCN 2019.

Natomiast wytyczne amerykańskie NCCN 2019 zalecają w ramach kolejnej linii leczenia u pacjentów z mCRCP z przerzutami trzewnymi zastosowanie (o ile nie były stosowane wcześniej): ENZ, CAB, ABI+PRE (Prednizon) ABI+metyloprednizolon, MIT (mitoksantron) +PRE (u pacjentów nietolerujących innych terapii), pembrolizumab (u pacjentów z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia - MSI-H lub niedopasowaniem funkcji genów naprawczych - dMMR), a także udział w badaniach klinicznych, ponowne zastosowanie DOC, leczenie inną wtórną terapią hormonalną oraz najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Większość aktywnych terapii wskazanych przez NCCN 2019 jest refundowanych w Polsce u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, zatem nie może stanowić komparatora dla kabazytakselu wnioskowanego w ramach RDTL.

Wymieniany w wytycznych amerykańskich pembrolizumab w Europie zarejestrowany jest w leczeniu czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca, klasycznego chłoniaka Hodgkina, raka urotelialnego oraz płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, natomiast w Polsce refundowany jest w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca oraz w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych. W opinii analityków Agencji pembrolizumab w warunkach polskich nie może stanowić technologii alternatywnej dla ocenianej interwencji, gdyż nie stanowi aktualnej praktyki medycznej - nie pojawia się w polskich i europejskich wytycznych, ani nie był wskazywany w stanowiskach eksperckich dotyczących prowadzonych w Agencji ocen innych leków stosowanych w raku gruczołu krokowego z przerzutami (AWA Xtandi OT.4331.15.2018, uwagi złożone przez eksperta do analizy AWA Jevtana



OT.4331.42.2018). Ponadto wytyczne NCCN ograniczają jego stosowanie do guzów ze ściśle określoną dysfunkcją genetyczną.

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 1.03.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.356.2019.1.SK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 80/2019 z dnia 25 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61) oraz raportu nr OT.422.24.2019, „Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61)”, data ukończenia: 20.03.2019 r.