



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Jevtana (kabazytaksel)

we wskazaniu:

rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych
jamy brzusznej (ICD10: C61)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.24.2019

Data ukończenia: 20.03.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Sanofi-Aventis Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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 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 2016 r., poz. 1764 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)
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
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
bd	Brak danych
bRR	odpowiedź biochemiczna
BSA	powierzchnia ciała (ang. body surface area)
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CAB	Kabazytaksel
CCO	Cancer Care Ontario Clinical
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CRPC	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. castration-resistant prostate cancer)
CTH	Chemioterapia
CUP	Compassionate Use Programmes
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOC	Docetaksel
DRE	badanie per rectum – przezodbytnicze badanie gruczołu krokowego (DRE, ang. digital rectal examination)
EAP	Expanded Access Programme
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ENZ	Enzalutamid
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor)
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)

mHRCP	hormonooporny rak gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic hormone refractory prostate cancer)
MIT	Mitoksantron
MR	Rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
oRR	obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
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)
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)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
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
TRUS	Ultrasonografia przezodbytnicza (ang. transrectal ultrasonography)
UE	Unia Europejska
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.)
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	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	10
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
4.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją.....	14
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	15
6.1. Opis metodyki.....	15
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	15
7. Bezpieczeństwo stosowania	19
7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	19
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	23
9. Konkurencyjność cenowa	24
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	25
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	26
12. Opinie ekspertów.....	31
13. Piśmiennictwo	32
14. Załączniki.....	34
14.1 Diagram selekcji badań	34
14.2 Strategie wyszukiwania	35

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego: 01.03.2019, PLD.46434.356.2019.1.SK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Jevtana (kabazytaksel), koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka a 60 mg/1,5 ml

- Wnioskowane wskazanie:

rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ / 4 fiolki a 60 mg/1,5 ml

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena 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 terapii lekowych.

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%. Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest jednoznaczna z chorobą uogólnioną – 10-letnie przeżycie swoiste dla raka stercza w zależności od zaawansowania nowotworu według RTOG waha się od 34% do 75%.

Skuteczność kliniczna

Wyniki większości badań obserwacyjnych przedstawionych w niniejszym opracowaniu wskazują, że kabazytaksel stosowany w III lub IV linii, tj. po wcześniejszej terapii docetakselem i octanem abirateronu lub enzalutamidem (III linia) lub po wcześniejszej terapii docetakselem, octanem abirateronu i enzalutamidem (IV linia) wykazuje skuteczność porównywalną do skuteczności zaobserwowanej w badaniu rejestracyjnym TROPIC, w którym większość pacjentów przyjmowała kabazytaksel w II linii leczenia, tj. po docetakselu. Mediana przeżycia całkowitego w badaniu Angelergues 2018 dla kabazytakselu stosowanego w IV linii leczenia (N=183) wyniosła 12,9 m-ca, w badaniu FUJI (N=401), w którym 38% pacjentów stosowało kabazytaksel w III, a 43,4% w IV i dalszych liniach leczenia, mediana OS wyniosła 11,9 m-ca, w badaniu Pezaro (N=59), w którym 61% pacjentów stosowało kabazytaksel w III linii, a 8,5% - w IV linii - mediana OS wyniosła 15,6 m-ca. Jedynie w przypadku badania Caffo 2014 otrzymane wyniki mogą sugerować niską skuteczność kabazytakselu stosowanego w IV linii leczenia (N=12), w której mediana OS wyniosła 7 miesięcy, podczas gdy w III linii (N=110) mediana OS osiągnęła 12 m-cy. Może to jednak wynikać z niewielkiej liczebności grupy leczonej CAB w IV linii w badaniu Caffo 2014.

Należy zwrócić uwagę, że przedstawione wyżej wyniki dotyczą szerszej populacji niż wnioskowana. Przedstawiona w badaniach Angelergues 2018 i FUJI (Oudard 2018, ENCEPP/SDPP/10391) analiza czynników zwiększających ryzyko zgonu sugeruje, że wyniki dla wnioskowanej populacji będą mniej korzystne niż wyniki przedstawione dla populacji opisanej w badaniach. W badaniu FUJI wśród czynników zwiększających ryzyko zgonu wskazano m.in. przerzuty do narządów trzewnych w momencie inicjowania leczenia CAB, HR = 1,98 [95%CI: 1,40; 2,80]. Podobnie w badaniu Angelergues 2018, w którym obecność przerzutów do narządów trzewnych w momencie diagnozy mCRPC blisko dwukrotnie zwiększała ryzyko zgonu względem pacjentów z przerzutami do kości – HR = 1,995 [95%CI: 1,35, 2,96]. W badaniu Angelergues 2018 jako niekorzystny czynnik rokowniczy wskazano również równoczesną obecność przerzutów do kości i węzłów chłonnych HR = 1,32 [95%CI: 1,01; 1,72].

Podsumowując odnalezione retrospektywne badania obserwacyjne wydają się potwierdzać skuteczność kabazytakselu stosowanego w III linii leczenia i w większości – także w IV linii leczenia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, niemniej jednak w przypadku populacji docelowej niniejszego opracowania, ze względu na obecność przerzutów do kości i do węzłów jamy brzusznej, skuteczność kabazytakselu może być niższa niż raportowana w przedstawionych badaniach.

Bezpieczeństwo

We francuskim badaniu obserwacyjnym FUJI - *FUJI study: Follow-Up of Jevtana in real life* (N=401), w którym u 82% pacjentów kabazytaksel był stosowany w III lub dalszych liniach leczenia, 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 ≥ 3 stopnia odnotowano u 55,4% pacjentów, w tym u 15% pacjentów neutropenię ≥ 3 stopnia, a u 8% pacjentów gorączkę neutropeniczną.

Wpływ na wydatki NFZ

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 dla jednego pacjenta (dawka 50 mg w 21-dniowych cyklach) wynosi ██████████ zł (██████████ zł). Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Jevtana w ramach RDTL we wnioskowanym wskazaniu.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne kliniczne oraz aktualną sytuację refundacyjną w Polsce uznano, że komparator dla ocenianej interwencji stanowi najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 26 lutego 2019 r., znak: PLD.46434.356.2019.1.SK (data wpływu do AOTMiT 01.03.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), przygotowanie opinii 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 terapii lekowych. Dodatkowo we wniosku załączonym do zlecenia MZ zawarto informację, iż pacjent jest po operacji radykalnej, radioterapii oraz po hormonalnej terapii adjuwantowej (goserelina i flutamid). Dotychczas zastosowano następujące leczenie: kwas zoledronowy, bikalutamid, docetaksel, octan abirateronu, enzalutamid, karboplatyna.

Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z obecnymi zapisami programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, pacjent wcześniej leczony enzalutamidem nie może być zakwalifikowany do leczenia octanem abirateronu, analogicznie pacjent wcześniej leczony octanem abirateronu nie może być zakwalifikowany do leczenia enzalutamidem. Potwierdzają to dane NFZ, zgodnie z którymi do października 2018 r., spośród 3498 pacjentów leczonych octanem abirateronu w ramach wspomnianego programu lekowego, tylko 1 pacjent leczony był także enzalutamidem (pismo znak: DGL.4550.2.2019 2019.389.PD z dn. 3.01.2019, AWA Jevtana OT.4331.42.2018). Powyższe ograniczenia wynikają z podobnego mechanizmu działania wspomnianych leków i związanego z tym występowania krzyżowej oporności, co znacznie zmniejsza prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej (Odpowiedź MZ interpelacja 22665).

W związku z tym wydaje się, że przypadki pacjentów, którzy podobnie jak pacjent z wniosku załączonego do zlecenia MZ, byłiby uprzednio leczeniu zarówno octanem abirateronu jak i enzalutamidem, będą sporadyczne. Biorąc pod uwagę powyższe, w niniejszej ocenie zdecydowano się uwzględnić zarówno stosowanie kabazytakselu w IV linii (przyjmując, że docetaksel to leczenie I linii, a octan abirateronu i enzalutamid w dowolnej kolejności – II i III linii), jak i dodatkowo stosowanie kabazytakselu w III linii leczenia (I linia – docetaksel, II linia – octan abirateronu lub enzalutamid). Takie podejście analityczne wynika z niskiego prawdopodobieństwa stosowania kabazytakselu w IV linii leczenia tj. znacznie więcej pacjentów stosuje octan abirateronu lub enzalutamid niż oba te leki po sobie.

Źródło: zlecenie MZ, WLR marzec 2019, AWA Jevtana OT.4331.42.2018, Odpowiedź MZ interpelacja 22665, Rynek Zdrowia listopad 2018

4. Problem decyzyjny

4.1. 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 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*)).

Źródło: AWA Jevtana (nr OT.4331.42.2018), 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 patogenezę

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.

Źródło: AWA Jevtana (nr OT.4331.42.2018), 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*)

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 (wykrywających obecność przerzutów do węzłów chłonnych).

Źródło: AWA Jevtana (nr OT.4331.42.2018), 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.)

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). U 90% chorych z CRPC stwierdza się obecność przerzutów do kości.

Około 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. Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest jednoznaczna z chorobą uogólnioną, aczkolwiek metaanaliza grup ryzyka wykonana przez RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) sugeruje, że pacjenci z cechą N1 (przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych), ale jednocześnie innymi korzystnymi czynnikami prognostycznymi, zwłaszcza z niewielkim stopniem złośliwości histologicznej w skali Gleason (GS), mają stosunkowo dobre rokowanie co do 10-letniego czasu przeżycia swoistego dla choroby nowotworowej – przeżycie swoiste dla raka stercza w zależności od zaawansowania nowotworu według RTOG waha się od 34% do 75%.

Źródła: AWA Jevtana (nr OT.4331.42.2018), 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.), Rucińska 2013

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 Jevtana (nr OT.4331.42.2018), 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** – 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, AWA Jevtana (nr OT.4331.42.2018)

4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Jevtana, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka a 60 mg/1,5 ml, EAN: 5909990850501
Kod ATC	L01CD04 Leki przeciwnowotworowe, taksany
Substancja czynna	Kabazytaksel
Wnioskowane wskazanie	Rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61)
Dawkowanie wg ChPL	W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia działań niepożądanych zaleca się premedykację, która składa się z: leku przeciwhistaminowego, kortykosteroidu oraz antagonisty receptora H ₂ . Zaleca się profilaktyczne leki przeciwwymiotne oraz odpowiednie nawodnienie pacjenta w czasie trwania leczenia. Zalecana dawka produktu leczniczego Jevtana wynosi 25 mg/m ² 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. Należy zmniejszyć dawkę leku w przypadku wystąpienia takich działań niepożądanych jak: długotrwała (powyżej 1 tygodnia) neutropenia stopnia ≥3, gorączka neutropeniczna lub zakażenie w przebiegu neutropenii, biegunka stopnia ≥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.
Droga podania	Dożylnie
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące, 4 fiolki leku
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.

* to jest przy BSA (ang. body surface area, powierzchnia ciała) 2,0 – 50 mg na jedno podanie leku (doprecyzowanie we wniosku załączonym do zlecenia MZ).

Źródło: ChPL Jevtna, zlecenie MZ

4.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	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

Produkt leczniczy Jevtana jest obecnie przedmiotem oceny Agencji (AWA nr OT.4331.42.2018), we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego, w ramach programu lekowego: "Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)" (ocena dotyczy stosowania kabazytakselu w II linii leczenia – po docetakselu).

Źródło: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5790-210-2018-zlc>

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

W ramach niniejszego opracowania nie występowało z prośbą o opinię do ekspertów klinicznych.

Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie użyteczności związanych z analizowanym stanem zdrowia, ani z użytecznością stanu zdrowia po włączeniu terapii kabazytakselem jako terapii III lub IV linii u pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej.

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania kabazytakselu u pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami do kości i do węzłów jamy brzusznej, dokonano przeszukiwania w następujących bazach:

- MEDLINE (PubMed),
- EMBASE (Embase.com),
- Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.03.2019 w bazie PubMed i w dniu 7.01.2019 w pozostałych bazach.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14.2.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. W trakcie przeszukiwania zastosowano filtry językowe (opracowania w języku polskim i angielskim). Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi AOTMiT
Populacja	Pacjenci z rakiem prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej, po wcześniejszym leczeniu docetakselom i enzalutamidem/octanem abirateronu	Inna niż wymieniono	W przypadku nieodnalezienia publikacji opisujących wyniki dla pacjentów z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej, do przeglądu włączano publikacje oceniające stosowanie kabazytakselu w IV lub III linii, w których w charakterystyce pacjentów zawarto informacje o odsetku pacjentów z poszczególnymi przerzutami, w oparciu o co można wnioskować, że wśród włączonych pacjentów byli pacjenci z populacji docelowej niniejszego opracowania.
Interwencja	Kabazytaksel	Inna niż wymieniono	-
Komparatory	Dowolny	-	-
Punkty końcowe	Dowolne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;	-
Typ badań	Dowolny	-	-
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim w postaci pełnych tekstów	Inne niż wymieniono	-

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji wyodrębniających wyniki dla pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej. W związku z tym zdecydowano się przedstawić wyniki dla populacji szerszej niż wnioskowana:

- pochodzące z badań, w których odniesiono się do wpływu umiejscowienia przerzutów na wyniki skuteczności kabazytakselu stosowanego w III i IV linii leczenia:

- retrospektywne badanie obserwacyjne Angelergues 2018 (FLAC)
- retrospektywne badanie obserwacyjne FUJI - francuskie badanie porejestacyjne, którego wyniki opublikowano w postaci doniesienia konferencyjnego i plakatu 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.

- pochodzące z badań dotyczących stosowania kabazytakselu w III i IV linii leczenia:

- retrospektywne badanie obserwacyjne Caffo 2014
- retrospektywne badanie obserwacyjne Pezaro 2014

Ograniczenia badań dotyczących skuteczności klinicznej:

1. Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest nieodnalezienie badań w wyodrębnionych wynikach 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.
2. Kolejnym ograniczeniem jest nieodnalezienie badań RCT lub nierandomizowanych prospektywnych badań z grupą kontrolną. Wszystkie odnalezione badania były badaniami retrospektywnymi.
3. Odnalezione badania nie uwzględniają porównania z wybranym komparatorem, tj. BSC (najlepszym leczeniem wspomagającym).

Wyniki skuteczności

Angelergues 2018

Badanie stanowiło retrospektywną analizę 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:

- schemat 1: ADT (terapia anty-androgenowa (ang. androgen deprivation therapy), → DOC (docetaksel) → CAB (kabazytaksel);
- schemat 2: **ADT → DOC → ART** (terapia ukierunkowana na receptory androgenowe (ang. androgen receptor-targeted agents), tj. abirateron lub enzalutamid → **CAB**;
- schemat 3: ADT → DOC → CAB → ART.

CAB stosowano w dawce 25 mg/m² (lub inna, np. 20 mg/m²) co 3 tyg. razem z 10 mg prednizonu dziennie oraz lekami przeciwolegrycznymi/ przeciwwymiotnymi i czynnikami stymulującymi wzrost kolonii granulocytów. W badaniu oceniano odpowiedź na leczenie wg parametru PSA (minimum 50% redukcja względem początku badania), czas do progresji choroby (klinicznej lub radiologicznej), oraz przeżycie całkowite. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki leczenia chorych według schematu 2, który odpowiada najbardziej populacji docelowej (pacjencie po niepowodzeniu leczenia docetaksem oraz abirateronem lub enzalutamidem). Liczba chorych stosujących ww. sekwencję leczenia wyniosła 183 (jeden pacjent w tej grupie po niepowodzeniu leczenia otrzymał dichlorek radu). 69% pacjentów w tej grupie 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 baseline. 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/m² co 3 tyg. u 64,6% pacjentów.

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). Wśród czynników zwiększających ryzyko zgonu wskazano m.in. równoczesną obecność 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, a także obecność 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) HR=0,65 (95% CI: 0,45-0,96), p=0,012 dla porównania schematu 3 vs schemat 1.

FUJI (Oudard 2018, ENCEPP/SDPP/10391)

We francuskim wieloośrodkowym (42 ośrodki) badaniu obserwacyjnym FUJI - *FUJI study: Follow-Up of Jevtana in real life*, retrospektywnie analizowano historię pacjentów za rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (N=401) leczonych kabazytakselem 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 kabazytakselem 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/m² w przypadku 46,1% pacjentów, poniżej 25 mg/m² u 48,9% pacjentów, powyżej 25 mg/m² u 3,2% pacjentów. Mediana czasu leczenia wyniosła 3,4 miesiąca, z medianą liczby cykli leczenia wynoszącą 5 cykli.

W badaniu mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 11,9 miesiąca (95%CI: 10,1-12,9). Wśród czynników zwiększających ryzyko zgonu wskazano m.in. przerzuty do narządów trzewnych w momencie inicjowania leczenia CAB, HR: 1,98 [95%CI: 1,40; 2,80] oraz przyjmowanie ≥ 3 leków mających wpływ na OS (docetaksel, octan abirateronu, enzalutamid przed leczeniem CAB), HR: 1,39 [95%CI: 1,00; 1,92]. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła: 3,9 miesiąca [95%CI: 3,5; 4,6].

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 retrospektywnym, wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym we Włoszech (31 ośrodków), 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 (abirateron)). Dawkowanie analizowanych leków było zgodne z zarejestrowanym, tj. CAB 25 mg/m² co 3 tyg. z prednizonem 10 mg dziennie; ENZ 160 mg dziennie; ABI 1000 mg dziennie. Analizowane następujące punkty końcowe: bRR (odpowiedź biochemiczna definiowana jako minimum 50% redukcja PSA), oRR (obiektywna odpowiedź na leczenie), PFS (czas wolny od progresji choroby) oraz OS (przeżycie całkowite). W pracy analizowano również wpływ na przeżycie całkowite pacjentów zastosowania 4 linii terapii względem nieleczenia chorych.

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.

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 (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 wnioskują, 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 brytyjskim jednośrodkowym badaniu obserwacyjnym 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 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.

Komentarz Agencji

Wyniki większości badań obserwacyjnych przedstawionych w niniejszym opracowaniu wskazują, że kabazytaksel stosowany w III lub IV linii, tj. po wcześniejszej terapii docetakselem i octanem abirateronu lub enzalutamidem (III linia) lub po wcześniejszej terapii docetakselem, octanem abirateronu i enzalutamidem (IV linia) wykazuje skuteczność porównywalną do skuteczności zaobserwowanej w badaniu rejestracyjnym TROPIC, w którym większość pacjentów przyjmowała kabazytaksel w II linii leczenia, tj. po docetakselu. Mediana przeżycia całkowitego w badaniu Angelergues 2018 dla kabazytakselu stosowanego w IV linii leczenia (N=183) wyniosła 12,9 m-ca, w badaniu FUJI (N=401), w którym 38% pacjentów stosowało kabazytaksel w III, a 43,4% w IV i dalszych liniach leczenia, mediana OS wyniosła 11,9 m-ca, w badaniu Pezaro (N=59), w którym 61% pacjentów stosowało kabazytaksel w III linii, a 8,5% - w IV linii - mediana OS wyniosła 15,6 m-ca. Jedynie w przypadku badania Caffo 2014 otrzymane wyniki mogą sugerować niską skuteczność kabazytakselu stosowanego w IV linii leczenia (N=12), w której mediana OS wyniosła 7 miesięcy, podczas gdy w III linii (N=110) mediana OS osiągnęła 12 m-cy. Może to jednak wynikać z niewielkiej liczebności grupy leczonej CAB w IV linii w badaniu Caffo 2014.

Należy zwrócić uwagę, że przedstawione wyżej wyniki dotyczą szerszej populacji niż wnioskowana. Na podstawie zawartych w badaniach informacji o odsetkach pacjentów z poszczególnymi przerzutami, można przypuszczać, że pacjenci z wnioskowanym wskazaniem tj. z przerzutami do kości i do węzłów jamy brzusznej byli obecni w populacjach uwzględnionych w badaniach włączonych do niniejszego opracowania, jednak w badaniach tych nie wyodrębniano wyników dla tej subpopulacji pacjentów. Należy zwrócić uwagę, że przedstawiona w badaniach Angelergues 2018 i FUJI (Oudard 2018, ENCEPP/SDPP/10391) analiza czynników zwiększających ryzyko zgonu sugeruje, że wyniki dla wnioskowanej populacji będą mniej korzystne niż wyniki przedstawione dla populacji opisanej w badaniach. W badaniu FUJI wśród czynników zwiększających ryzyko zgonu wskazano m.in. przerzuty do narządów trzewnych w momencie inicjowania leczenia CAB, HR = 1,98 [95%CI: 1,40; 2,80]. Podobnie w badaniu Angelergues 2018, w którym obecność przerzutów do narządów trzewnych w momencie diagnozy mCRPC blisko dwukrotnie zwiększała ryzyko zgonu względem pacjentów z przerzutami do kości – HR = 1,995 [95%CI: 1,35, 2,96]. W badaniu Angelergues 2018 jako niekorzystny

czynnik rokowniczy wskazano również równoczesną obecność przerzutów do kości i węzłów chłonnych HR = 1,32 [95%CI: 1,01; 1,72].

Podsumowując odnalezione retrospektywne badania obserwacyjne wydają się potwierdzać skuteczność kabazytakselu stosowanego w III linii leczenia i w większości – także w IV linii leczenia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, niemniej jednak w przypadku populacji docelowej niniejszego opracowania, ze względu na obecność przerzutów do kości i do węzłów jamy brzusznej, skuteczność kabazytakselu może być niższa niż raportowana w przedstawionych badaniach.

7. Bezpieczeństwo stosowania

FUJI (Oudard 2018, ENCEPP/SDPP/10391)

We francuskim badaniu obserwacyjnym FUJI - *FUJI study: Follow-Up of Jevtana in real life* (N=401), w którym u 82% pacjentów kabazytaksel był stosowany w III lub dalszych liniach leczenia, 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 ≥ 3 stopnia odnotowano u 55,4% pacjentów, w tym u 15% pacjentów neutropenię ≥ 3 stopnia, a u 8% pacjentów gorączkę neutropeniczną.

Angelergues 2018

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Angelergues 2018 nie odniesiono się do bezpieczeństwa kabazytakselu,

Caffo 2014

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Caffo 2014 nie odniesiono się do bezpieczeństwa kabazytakselu.

Pezaro 2014

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Pezaro 2014 nie odniesiono się do bezpieczeństwa kabazytakselu.

7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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 wyniósł 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, AWA Jevtana OT.4331.42.2018

Działania niepożądane na podstawie danych WHO

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Jevtana (kabazytaksel) z podziałem na typy przedstawione poniżej.

Tabela 4. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Jevtana wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1420
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	674
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	651
Badania	549
Zakażenia i zarażenia	478
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	272
Zaburzenia układu nerwowego	234
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	202
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	198
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	147
Zaburzenia naczyń	131
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	116
Zaburzenia serca	101
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	84
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	81
Zaburzenia psychiczne	55
Zaburzenia układu immunologicznego	44
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	43
Choroby oczu	23
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	12
Zaburzenia ucha i błędnika	11
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	10
Zaburzenia endokrynologiczne	7
Funkcjonowanie społeczne	4
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	2
Wady produktu	2
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	1

Źródło: baza Vigiaccess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 18.03.2019

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 zgon: 65 (6,6%)
- TEAE prowadzące do przerwania leczenia: 253 (25,8%)

Liczba zgonów z jakiegokolwiek przyczyny: 216 (22,0%)

Źródło: AWA Jevtana OT.4331.42.2018

8. 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 - została pozytywnie oceniona przez Europejską Agencję Leków (EMA).

Tabela 5. Ocena relacji korzyści do ryzyka terapii kabazytaksem u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego przeprowadzona przez EMA (źródło: EPAR – Assessment report Jevtana)

Korzyści	Ryzyko	Relacja korzyści do ryzyka stosowania
<p>Preparat Jevtana jest przeznaczony do leczenia pacjentów z mHRPC, uprzednio leczonych schematem zawierającym docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem. Celem leczenia w tej populacji jest poprawa ogólnego przeżycia lub przynajmniej jakości życia.</p> <p>Ocena opiera się na jednym badaniu kluczowym. Głównym celem było ustalenie, czy kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem prowadzi do poprawy całkowitego przeżycia w porównaniu z mitoksantronem w skojarzeniu z prednizonem. Kabazytaksel/prednizon był związany z 2,4-miesięcznym wzrostem mediany całkowitego przeżycia w porównaniu z mitoksantronem/prednizonem.</p> <p>Obszary niepewności w zakresie potencjalnych korzyści:</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe, takie jak PFS, wskaźnik odpowiedzi guza i progresja guza były zgodne z pierwszorzędnym punktem końcowym. W analizach zaobserwowano również różnicę mediany PFS, wynoszącą 1,4 miesiąca na korzyść kabazytakselu/prednizonu.</p> <p>Kabazytaksel/prednizon był również związany z wyższym wskaźnikiem odpowiedzi oraz wydłużeniem czasu do progresji PSA.</p> <p>Istnieje pewna niepewność co do skuteczności u pacjentów, którzy otrzymywali mniej niż 225 mg/m² docetakselu. Wcześniejsze leczenie skumulowaną dawką docetakselu <225 mg/m² zostało wprowadzone jako kryterium wykluczenia po zmianie protokołu.</p> <p>Podgrupa złożona z 59 pacjentów otrzymała wcześniej skumulowaną dawkę docetakselu <225 mg/m² (29 pacjentów w ramieniu kabazytakselu, 30 pacjentów w ramieniu mitoksantronu). Nie było znaczącej różnicy w całkowitym przeżyciu w tej grupie pacjentów (HR (95% CI) 0,96 (0,49-1,86)). Ta obserwacja może być spowodowana inną skutecznością w tej podgrupie pacjentów. Niska liczba pacjentów w tej analizie podgrup może również wyjaśnić brak wyraźnego efektu.</p>	<p>Liczba pacjentów z jakimkolwiek TEAE, poważnym TEAE, TEAE stopnia ≥ 3 i rezygnacja z badania z powodu TEAE była istotnie wyższa w grupie kabazytakselu w porównaniu z grupą mitoksantronu. W badaniu EFC6193 odsetek pacjentów, którzy zmarli z powodu TEAE (innych niż progresja choroby) w ciągu 30 dni od ostatniej infuzji leku, wynosił 4,9% w grupie otrzymującej kabazytaksel w porównaniu z 1,9% w grupie mitoksantronu. Spośród 18 pacjentów, którzy zmarli w grupie kabazytakselu, 7 z nich przypisano neutropenii i jej konsekwencjom. Toksyczność hematologiczna była również wyższa dla kabazytakselu/prednizonu w porównaniu z mitoksantronem/prednizonem. W badaniu EFC6193 częstość występowania neutropenii stopnia ≥ 3 była większa w przypadku kabazytakselu niż w przypadku mitoksantronu (27,5% w porównaniu do 8,4%), ze szczególnie większą liczbą pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna w grupie otrzymującej kabazytaksel. Ponadto infekcje występowały częściej w ramieniu kabazytakselu w porównaniu z ramieniem mitoksantronu. Nawet przy profilaktycznym lub terapeutycznym G-CSF kabazytaksel wiązał się z wyższym odsetkiem neutropenii prowadzącej do zakażeń i posocznicy.</p>	<p>Za najważniejszy czynnik uważa się poprawę mediany ogólnego przeżycia. Przedstawione badanie podstawowe oceniało zarówno pierwszo- jak i drugorzędowe punkty końcowe, z wyjątkiem odpowiedzi na ból. Więcej osób doświadczyło zdarzenia niepożądanego, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem lub zgonu związanego z leczeniem w ramieniu kabazytakselu. Neutropenia, a w szczególności gorączka neutropeniczna, są ważnym, związanym z leczeniem kabazytaksem/prednizonem działaniem niepożądanym.</p> <p>CHMP jest zdania, że istnieje wyraźna korzyść w odniesieniu do całkowitego przeżycia związanego z kabazytaksem/prednizonem w porównaniu z mitoksantronem/prednizonem w leczeniu pacjentów z mHRCP, uprzednio leczonych schematem zawierającym docetaksel. W podgrupie pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej mniej niż 225 mg/m² docetakselu, korzyści w zakresie OS nie są znaczące. Pomimo zwiększonej toksyczności związanej z kabazytaksem/prednizonem zaobserwowano przewagę całkowitego przeżycia, a wpływ pod względem tego punktu końcowego uznano za klinicznie i statystycznie istotny.</p> <p>Efekt pod względem całkowitego przeżycia jest podobny do obserwowanego w przypadku innych terapii w późnych liniach leczenia nowotworów, gdzie znaczące skutki w zakresie całkowitego przeżycia są rzadkie z powodu zaawansowanego stadium choroby. Z powodu złego rokowania, dużej niezaspokojonej potrzeby klinicznej i braku terapii alternatywnych, obserwowane korzyści pod względem całkowitego przeżycia uważa się za klinicznie istotne. Nie ma większych niepewności, które miałyby wpływ na stosunek korzyści do ryzyka.</p>

mHRCP – hormonooporny rak gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic hormone refractory prostate cancer), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival), PSA – antygen specyficzny dla prostaty (ang. prostate specific antigen), OS - przeżycie całkowite (ang. overall survival), HR – iloraz hazardów (ang. hazard ratio), TEAE – zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania leczenia (ang. treatment emergent adverse events), G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor), CHMP – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)

Źródło: EPAR Jevtana

9. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. w Polsce nie są obecnie refundowane żadne produkty lecznicze zawierające kabazytaksel.

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 (██████████ zł).

Tabela 6. Dane kosztowe dla technologii ocenianej, maksymalny koszt terapii jednego pacjenta

Dane kosztowe [zł]		Jevtana (kabazytaksel)
Cena leku (1 op. fiołka á 60 mg/1,5 ml)	netto	██████████
	+8% VAT	██████████
	CHB	██████████
Koszt terapii (4 fiołki) ¹	netto	██████████
	+8% VAT	██████████
	Całkowity koszt terapii brutto	██████████

¹ zgodnie ze zleceniem MZ lek ma być podawany w dawce 50 mg na jedno podanie leku (25 mg/m², to jest przy BSA 2,0), podawany w odstępach 21 dni

Produkt leczniczy Jevtana jest obecnie przedmiotem oceny Agencji (AWA nr OT.4331.42.2018), 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). ██████████

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie ze zleceniem MZ (pismo z dn. 26.02.2019, znak: PLD.46343.356.2019.1.SK) wniosek o refundację kabazytakselu w ramach RDTL dotyczy pacjenta, który przebył operację radykalną, radioterapię, hormonoterapię ajuwantową, był leczony kwasem zoledronowym, bikalutamidem, docetakselem, abirateronem, enzalutamidem i karboplatiną. W piśmie NFZ z dn. 3.01.2019 (znak: DGL.4550.2.2019 2019.389.PD), przekazanym na potrzeby opracowania nr OT.4331.42.2018 (AWA Jevtana) wskazano, iż 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 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.

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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>);
- 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/>)

W niniejszym opracowaniu wykorzystano wytyczne kliniczne wyszukane w ramach opracowania AWA Jevtana OT.4331.42.2018. 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 2019.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 7. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2013 (Polska)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego</u></p> <p><u>Chemioterapia paliatywna</u></p> <p>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 ablacyjnej 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).</p> <p>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 pierwszym lekiem, dla którego wykazano efekt paliatywny w postaci zmniejszenia dolegliwości bólowych i poprawy jakości życia (jednak nie stwierdzono wpływu na czas przeżycia).</p> <p>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 docetaksem 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.</p> <p>W drugiej linii leczenia u chorych wcześniej otrzymujących docetaksel można rozważyć stosowanie innego taksonidu, 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).</p> <p>Objawy niepożądane występują częściej u chorych leczonych kabazytakselem — około 5% z nich umiera z powodu powikłań. Nie są dostępne dane dotyczące jakości życia chorych leczonych kabazytakselem.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.
<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><u>Leczenie kolejnych linii mCRPC</u></p> <p>Wybór dalszego leczenia po docetakselu i jednej linii leczenia hormonalnego pozostaje kwestią otwartą. Uzasadnione jest stosowanie dichloru radu-223 lub chemioterapia drugiej linii (kabazytaksel). Oczekuje się przy tym, że zastosowanie określonych leków w kolejnych liniach leczenia przyniesie mniej korzyści niż przy wcześniejszym ich stosowaniu. Istnieją dowody na oporność krzyżową między enzalutamidem i abirateronem</p> <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 wytycznych nie odniesiono się do linii leczenia dalszych niż linia druga.</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 przed 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 rekomendacji: A); u pacjentów przyjmujących wcześniej abirateron stosowanie enzalutamidu może być rozważone w wybranych przypadkach (poziom dowodów naukowych: IV, siła rekomendacji: D); <p>W wytycznych nie odniesiono się do linii leczenia dalszych niż linia druga.</p> <p>W wytycznych nie zdefiniowano przyjętych poziomów dowodów naukowych ani stopni rekomendacji.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2016 (Wielka Brytania)</p> <p><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 docetaksemem</u></p> <p>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 docetaksemem, jedynie w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dobrego stanu sprawności (ECOG: 0-1) - wcześniejszego leczenia docetaksemem w dawce 225 mg/m² lub większej <p>Terapię kabazytaksemem należy zakończyć w przypadku progresji choroby lub po maksymalnie 10 cyklach leczenia (w zależności od tego, co będzie miało miejsce wcześniej).</p> <p>Wytyczne NICE nie odnoszą się do linii leczenia dalszych niż linia druga.</p> <p>W wytycznych nie określono poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p>
<p>CARE 2017 (Kanada)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego</u></p> <p>Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem może być oferowany pacjentom, którzy doświadczyli progresji po leczeniu docetaksemem. Jest dobrze tolerowany i wpływa na poprawę jakości życia (korzyść: umiarkowana, szkodliwość: umiarkowana, siła dowodów: silne, siła rekomendacji: umiarkowana).</p> <p>Uwagi dla leczenia wspomagającego: zdarzenia niepożądane, na które należy zwrócić szczególną uwagę: neutropenia, reakcje nadwrażliwości, objawy żołądkowo-jelitowe, upośledzenie funkcji nerek.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do linii leczenia dalszych niż linia druga.</p> <p>W wytycznych nie zdefiniowano określeń stosowanych dla poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p>
<p>ASCO/CCO 2014 (USA/Kanada)</p> <p><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></p> <p>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); <p>Docetaksel i prednizon (korzyść kliniczna: umiarkowana, szkodliwość: umiarkowana; siła dowodów naukowych: silna, siła rekomendacji: umiarkowana);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapie zwiększające czas przeżycia, o nieznanym wpływie na jakość życia: <p>Pacjentom z progresją choroby mimo leczenia docetaksemem można zaoferować kabazytaksel i prednizon (korzyść kliniczna: umiarkowana, szkodliwość: umiarkowana do wysokiej; siła dowodów naukowych: silna, siła rekomendacji: umiarkowana).</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do linii leczenia dalszych niż linia druga.</p>
<p>AUA 2018 (USA)</p> <p><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 docetaksemem, należy zastosować leczenie abirateronem w skojarzeniu z prednizonem, leczenie kabazytaksemem 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 docetaksemem ze względu na wystąpienie odwracalnych zdarzeń niepożądanych można zastosować powtórne leczenie docetaksemem (opcja terapeutyczna, poziom dowodów naukowych C). • W przypadku mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, u pacjentów w dobrym stanie sprawności, którzy byli wcześniej leczeni docetaksemem i którzy nie mają rozpoznanych przerzutów do narządów trzewnych, należy zastosować leczenie dichlorkiem Radu Ra-223 (standard terapeutyczny, poziom dowodów naukowych B). <p>W wytycznych nie odniesiono się do linii leczenia dalszych niż linia druga.</p> <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 2019 (USA) Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów (https://www.nccn.org/disclosures/ guidelinepanelisting.aspx)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego CRPC z przerzutami do trzewi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>chorzy wcześniej leczeni DOC (2. linia):</u> <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 ▪ <u>kolejna linia leczenia (kategoria 2B) – w przypadku potwierdzenia progresji choroby:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jeżeli nie były stosowane wcześniej: <ul style="list-style-type: none"> ○ ENZ ○ CAB ○ ABI+PRE ○ ABI+metylprednizolon ○ MIT+PRE (u pacjentów nietolerujących innych terapii) ○ pembrolizumab (MSI-H/dMMR) ▪ badanie kliniczne ▪ ponowne leczenie DOC ▪ inna wtórna terapia hormonalna, ▪ najlepsze leczenie wspomagające <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 osiągnięcie 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 krokowy 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 krokowy 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

Wybór technologii alternatywnej

Zgodnie ze zleceniem MZ niniejsze opracowanie dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Jevtana (kabazytaksel) w populacji pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61). Dodatkowo, zgodnie z ustawową definicją, ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest zasadny jeśli: „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych” (u pacjenta, którego dotyczy wniosek zastosowano: operację radykalną, radioterapię, hormonalną terapię adjuwantową, tj. goserelinę i flutamid oraz kwas zoledronowy, bikalutamid, docetaksel, octan abirteronu, enzalutamid i karboplatynę).

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).

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 dichlorku 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, ABI+metyloprednizolon, MIT+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. Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna” (Rozdz. 2.4). 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.

Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne kliniczne oraz aktualną sytuację refundacyjną w Polsce uznano, że komparator dla ocenianej interwencji stanowi najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

12. Opinie ekspertów

Ze względu na ograniczenia czasowe w ramach niniejszego opracowania nie występowało z prośbą o opinię do ekspertów klinicznych. W kontekście niniejszej oceny należy jednak zwrócić uwagę na opinię prof. dr. hab. med. Andrzeja Stelmacha, przekazaną w ramach uwag do opublikowanej w BIP analizy weryfikacyjnej Jevtana (nr raportu OT.4331.42.2018), dotyczącej będącego obecnie przedmiotem oceny Agencji wniosku refundacyjnego "Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)".

Według eksperta „należy pamiętać, że kabazytaksel mógłby być jedyną opcją dla szczególnej grupy pacjentów, którzy progresują po docetakselu pomimo wcześniejszego leczenia abirateronem lub enzalutamidem (tzw. hormonooporni), a jednocześnie nie spełniają kryteriów włączenia do leczenia dichlorkiem Radu – na tę chwilę w polskim systemie ochrony zdrowia dla takich osób nie jest dostępna żadna terapia przedłużająca życie, a jedyną alternatywą jest opieka paliatywna”. Wskazana przez eksperta subpopulacja pacjentów jest zbliżona do populacji, której dotyczy niniejsza ocena. Pacjent, którego dotyczy niniejszy wniosek był uprzednio leczony zarówno enzalutamidem jak i octanem abirateronu, a obecność przerzutów do węzłów chłonnych jamy brzusznej, pozwala przypuszczać że nie kwalifikuje się on do leczenia dichlorkiem radu Ra-223 w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”¹.

Źródło: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5790-210-2018-zlc>

¹ Jednym z kryteriów kwalifikacji pacjentów do leczenia dichlorkiem radu Ra-223 w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61) jest „brak przerzutów do narządów trzewnych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej” - Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2019/19/>

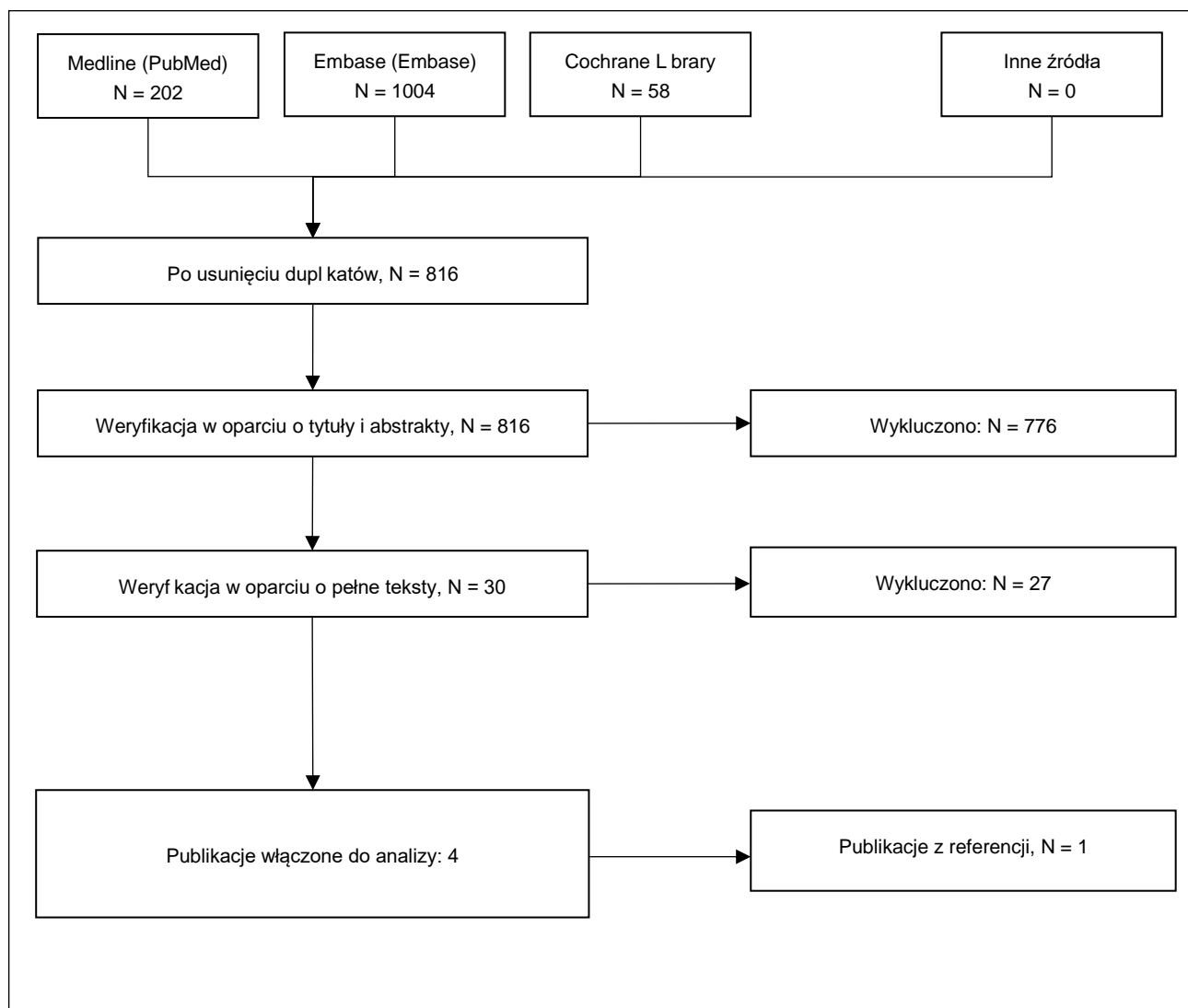
13. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Angelergues 2018	Angelergues, Antoine, et al. "Results of the FLAC European Database of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Treated With Docetaxel, Cabazitaxel, and Androgen Receptor-Targeted Agents." <i>Clinical genitourinary cancer</i> 16.4 (2018): e777-e784.
Caffo 2015	Caffo, Orazio, 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." <i>European urology</i> 68.1 (2015): 147-153.
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. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 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=IA5shvZMxqCyOOK8eGUdq_JtKkVXhjXwx4oDcu1EBpmce8-GmnHu!750940702
Pezaro 2014	Pezaro Cj, et al. Activity of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and next-generation endocrine agents. <i>Eur Urol.</i> 2014 Sep;66(3):459-65.
Rekomendacje kliniczne	
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)
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
NCCN 2019	https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
NICE 2016	https://www.nice.org.uk/guidance/TA391/chapter/1-Recommendations
PTOK 2013	http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf
SEOM 2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5785604/
Pozostałe publikacje	
AWA Jevtana OT.4331.42.2018	Analiza weryfikacyjna Agencji dotycząca leku Jevtana (kabazytaksel) nr OT.4331.42.2018 http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5790-210-2018-zlc
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 deprywacją 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.)
ChPL Jevtana	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jevtana (04.2017 r.)
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
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
Onkologia Online Komunikat 2013	http://onkologia-online.pl/info/show/3274.urpl:komunikat_bezpieczenstwa_dotyczacy_produkту_leczniczego_jevtana_(kabazytaksel):_mozliwosc_popelnienia_bledu_w_przygotowaniu_produkту_jevtana
PTOK Komunikat 2013	https://ptok.pl/strona_glowna/komunikat_bezpieczenstwa_prezesa_urzedu_rejestracji_produkту_leczniczych_wyrobu_w_medycznych_i_produkту_leczniczych
Rucińska 2013	Rucińska A., Janiga P., Milecki P., Radioterapia raka prostaty z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. <i>Zeszyty Naukowe WCO, Letters in Oncology Science</i> , 2013, 10.1: 30-33.

Rynek Zdrowia listopad 2018	http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/MZ-ws-braku-mozliwosci-leczenia-sekwencyjnego-raka-prostaty-lekami-abirateron-i-enzalutamid.189775.1013.html
Odpowiedź MZ interpelacja 22665	Odpowiedź na interpelację nr 22665 w sprawie ograniczenia dostępności do terapii w leczeniu zaawansowanego raka prostaty. Odpowiadający: podsekretarz stanu w Ministerstwie Zdrowia Maciej Miłkowski. Warszawa, 30-07-2018 https://orka.sejm.gov.pl/Sejm8.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=B3XH6M
WLR marzec 2019	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, http://dziennkmz.mz.gov.pl/#/legalact/2019/19/

14. Załączniki

14.1 Diagram selekcji badań



14.2 Strategie wyszukiwania

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed – analiza podstawowa (data ostatniego wyszukiwania: 18.03.2019)

nr	Zapytanie	Liczba
#12	((((((((neoplasm*[Text Word] OR cancer*[Text Word]) AND prostat*[Text Word])) AND (((refractory[Text Word] OR resistant[Text Word]) AND (castration[Text Word] OR hormone[Text Word]))) OR hormone relapsed prostate cancer) OR CRPC)) AND (((cabazitaxel[Supplementary Concept] OR cabazitaxel[Text Word] OR Jevtana[Text Word]) Sort by: PublicationDate Filters: published in the last 5 years	367
#11	((cabazitaxel[Supplementary Concept] OR cabazitaxel[Text Word] OR Jevtana[Text Word])	784
#10	Jevtana[Text Word]	24
#9	cabazitaxel[Text Word]	783
#8	cabazitaxel[Supplementary Concept]	360
#7	((((((((neoplasm*[Text Word] OR cancer*[Text Word]) AND prostat*[Text Word])) AND (((refractory[Text Word] OR resistant[Text Word]) AND (castration[Text Word] OR hormone[Text Word]))) OR hormone relapsed prostate cancer) OR CRPC	10327
#6	CRPC	2616
#5	hormone relapsed prostate cancer	199
#4	(((neoplasm*[Text Word] OR cancer*[Text Word]) AND prostat*[Text Word]) AND (((refractory[Text Word] OR resistant[Text Word]) AND (castration[Text Word] OR hormone[Text Word])))	9958
#3	((refractory[Text Word] OR resistant[Text Word]) AND (castration[Text Word] OR hormone[Text Word]))	18215
#2	((neoplasm*[Text Word] OR cancer*[Text Word]) AND prostat*[Text Word])	164023
#1	Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant[MeSH Terms]	2830

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) – analiza podstawowa (data ostatniego wyszukiwania: 7.01.2019)

nr	Zapytanie	Liczba
#14	limit 13 to last 5 years	691
#13	4 and 11	1039
#12	7 and 11	1671
#11	8 or 9 or 10	2462
#10	Jevtana.af.	210
#9	cabazitaxel.af.	2450
#8	exp cabazitaxel/	2328
#7	5 or 6	17649
#6	CRPC.ab.	5544
#5	1 or 4	16681
#4	2 and 3	12349
#3	((refractory or resistant or relapsed) and (castration or hormone)).ab.	21368
#2	((neoplasm* or cancer*) and prostat*).ab.	168775
#1	exp castration resistant prostate cancer/	10550

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library – analiza podstawowa (data ostatniego wyszukiwania: 7.01.2019)

nr	Zapytanie	Liczba
#16	#14 OR #15	107
#15	#9 and #12 with Cochrane Library publication date from Jan 2014 to Jan 2019, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Clinical Answers, Editorials and Special collections	1
#14	#9 and #12 with Publication Year from 2014 to 2019, in Trials	106
#13	#9 and #12	127
#12	#10 OR #11	176
#11	jevtana	4
#10	cabazitaxel	176
#9	#5 OR #8	1640

nr	Zapytanie	Liczba
<u>#8</u>	(CRPC):ab	827
<u>#7</u>	#5 or #6	1643
<u>#6</u>	(CRPC):ti,ab,kw	859
<u>#5</u>	#1 or #4	1483
<u>#4</u>	#2 and #3	1483
<u>#3</u>	((refractory or resistant or relapsed) AND (castration or hormone)):ti,ab,kw	2182
<u>#2</u>	((neoplasm* or cancer*) AND prostat*):ti,ab,kw	10398
<u>#1</u>	[Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant] explode all trees	169