



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Cabazitaxel Ever Pharma
(kabazytaksel)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na opornego na kastrację raka
gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4231.33.2022

Data ukończenia: 3 listopada 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (EVER Valinject GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem EVER Valinject GmbH 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 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: EVER Valinject GmbH.

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 2022 r. poz. 902) 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.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

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 szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (EVER Valinject GmbH, Sanofi-Aventis Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane EVER Valinject GmbH, Sanofi-Aventis Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (EVER Valinject GmbH, Sanofi-Aventis Sp. z o.o.)

Wykaz wybranych skrótów

ABI	octan abirateronu
ADT	terapia deprywacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AR	analiza racjonalizacyjna
ART	terapia ukierunkowana na receptory androgenowe (ang. androgen receptor axis-targeted therapies)
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
AUA	American Urological Association
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CRCP	rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. castration-resistant prostate cancer)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUOG	Canadian Uro Oncology Group
CZN	cena zbytu netto
DOC	docetaksel
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EAU	European Association of Urology
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ENZ	enzalutamid
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
ESUR	European Society for Urogenital Radiology
FACT	kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy)
FACT-P	kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (ang. Functional Assessment Of Cancer Therapy-Prostate)

FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardu (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	istotność statystyczna
ISUP	International Society of Urological Pathology
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy, ćwiartkowy (ang. interquartile range)
KAB	kabazytaksel
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 1977 z późn zm.)
mCRPC	przerzutowy kastracyjno-oporny rak stercza (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer)
MIT	mitoksantron
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
n/o	nie osiągnięto
OBS	okres obserwacji
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PARP	Poly ADP-Ribose Polymerase
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCCDC	Prostate Cancer Consensus Conference for Developing Countries
PCWG2	Prostate Cancer Clinical Trials Working Group
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności

PPI	sześciopunktowa werbalna skala służąca do określenia stopnia natężenia bólu (ang. present pain intensity)
PSA	swoisty antygen sterczowy (ang. prostate-specific antygen)
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RECIST	kryteria odpowiedzi na leczenie Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 2021 r., poz. 74)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SIOG	International Society of Geriatric Oncology
SMC	Scottish Medicines Consortium
SUCRA	wartość powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingową (ang. plot the surface under the cumulative ranking curve)
SUO	Society of Urologic Oncology
TEAE	zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia (ang. treatment-emergent adverse event)
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
TLI	technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności
TTF	czas do niepowodzenia terapii (ang. time to failure)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej
ZIN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.1.1. Informacje podstawowe	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	16
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	18
3.2. Problem zdrowotny	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	49
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	56
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	56

4.2.3.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	57
4.3.	Komentarz Agencji	58
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	61
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	61
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	61
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	62
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	69
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	69
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	71
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	72
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	76
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	78
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	79
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	79
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	82
5.4.	Komentarz Agencji.....	83
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	85
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	85
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	85
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	86
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	88
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	89
6.4.	Ocena modelu wnioskodawcy.....	90
6.4.1.	Wyniki analiz wrażliwości	91
6.4.2.	Obliczenia własne Agencji.....	93
6.5.	Komentarz Agencji.....	93
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	95
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	96
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	97
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	100
11.	Kluczowe informacje i wnioski	101
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	106
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	111
14.	Źródła.....	112
15.	Załączniki.....	116

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 10.08.2022
PLR.4500.1306.2022.23.MKO
PLR.4500.1307.2022.22.MKO
PLR.4500.1308.2022.22.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Cabazitaxel Ever Pharma, cabazitaxelum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 6 ml, kod GTIN: 05909991452735,
 - Cabazitaxel Ever Pharma, cabazitaxelum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 5 ml, kod GTIN: 05909991452728,
 - Cabazitaxel Ever Pharma, cabazitaxelum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4,5 ml, kod GTIN: 05909991452742,

- Wnioskowane wskazanie:

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Cabazitaxel Ever Pharma 1 fiolka 4,5 ml: [REDACTED]
- Cabazitaxel Ever Pharma 1 fiolka 5 ml: [REDACTED]
- Cabazitaxel Ever Pharma 1 fiolka 6 ml: [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na system ochrony zdrowia
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny:

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Austria

Wnioskodawca:

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Austria

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 10.08.2022 r., znak PLR.4500.1306.2022.23.MKO, PLR.4500.1307.2022.22.MKO oraz PLR.4500.1308.2022.22.MKO (data wpływu do AOTMiT 10.08.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Cabazitaxel Ever Pharma, cabazitaxelum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 6 ml, kod GTIN: 05909991452735,
- Cabazitaxel Ever Pharma, cabazitaxelum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 5 ml, kod GTIN: 05909991452728,
- Cabazitaxel Ever Pharma, cabazitaxelum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4,5 ml, kod GTIN: 05909991452742,

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 01.09.2022 r., znak OT.4231.33.2022.AM.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 26.09.2022 r. Ze względu na to, że po przekazanych uzupełnieniach analizy nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, wezwano wnioskodawcę o ponowne uzupełnienie analiz pismem z dnia 4.10.2022 r., znak OT.4231.33.2022.AM.15. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dn. 21.10.2022 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE], Cabazitaxel EVER Pharma (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Analiza problemu decyzyjnego wersja 1.3. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 20.10.2022 r.;
- [REDAKTOWANE], Cabazitaxel EVER Pharma (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Analiza kliniczna wersja 1.2. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 26.09.2022 r.;
- [REDAKTOWANE], Cabazitaxel EVER Pharma (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Analiza ekonomiczna wersja 1.2. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 26.09.2022 r.;
- [REDAKTOWANE], Cabazitaxel EVER Pharma (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wersja 1.2. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 26.09.2022 r.;
- [REDAKTOWANE], Cabazitaxel EVER Pharma (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Analiza ekonomiczna wersja 1.2. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 26.09.2022 r.;
- [REDAKTOWANE], Cabazitaxel EVER Pharma (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem

chemioterapii zawierającym docetaksel. Analiza racjonalizacyjna wersja 1.2. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 26.09.2022 r.;

- [REDACTED], Cabazitaxel EVER Pharma (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Odpowiedź na minimalne wymagania 1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 26.09.2022 r.;
- [REDACTED], Cabazitaxel EVER Pharma (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Odpowiedź na minimalne wymagania 2, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 19.10.2022 r.;
- Cabazitaxel EVER Pharma (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Aneks do analiz, MAHTA Sp. z o.o.;

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> – Cabazitaxel Ever Pharma, cabazitaxelum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 6 ml, kod GTIN: 05909991452735, – Cabazitaxel Ever Pharma, cabazitaxelum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 5 ml, kod GTIN: 05909991452728, – Cabazitaxel Ever Pharma, cabazitaxelum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4,5 ml, kod GTIN: 05909991452742,
Kod ATC	ATC: L01CD0 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, taksany
Substancja czynna	kabazytaksel
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD 10: C61)”
Dawkowanie	<p>Produkt leczniczy Cabazitaxel EVER Pharma należy stosować wyłącznie w oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. Produkt leczniczy można podawać jedynie w przypadku dysponowania odpowiednimi pomieszczeniami i wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia ciężkich reakcji nadwrażliwości, takich jak niedociśnienie i skurcz oskrzeli.</p> <p><u>Premedykacja</u></p> <p>W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji nadwrażliwości, zalecany schemat premedykacji powinien być wykonany przynajmniej 30 minut przed każdym podaniem produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma poprzez dożylną podanie następujących produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lek przeciwhistaminowy (5 mg dekschlorfenyraminy lub 25 mg difenhydraminy albo lek równoważnej sile działania), • kortykosteroid (8 mg deksametazonu albo lek o równoważnej sile działania) oraz • antagonistę receptora H2 (ranitydyna albo lek o równoważnej sile działania). <p>Zaleca się stosować profilaktycznie leki przeciwwymiotne, które można podawać doustnie lub dożylnie, w zależności od potrzeby.</p> <p>Podczas leczenia należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta, aby zapobiec powikłaniom, takim jak niewydolność nerek.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma wynosi 25 mg/m² pc., podawana w 1 godzinnej infuzji dożylną co 3 tygodnie, w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg, podawanym codziennie podczas leczenia.</p> <p><u>Dostosowanie dawki</u></p> <p>Dawkę należy zmodyfikować, jeśli u pacjentów pojawią się działania niepożądane określone szczegółowo w ChPL.</p>
Droga podania	Produkt Cabazitaxel Ever Pharma przeznaczony jest tylko do stosowania dożylnego.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kabazytaksel jest lekiem przeciwnowotworowym działającym przez zakłócenie sieci połączeń mikrotubul w komórkach. Kabazytaksel wiąże się z tubuliną i pobudza proces odkładania się tubuliny do mikrotubul, hamując równocześnie ich rozpad. Prowadzi to do stabilizacji mikrotubul, co powoduje zahamowanie mitotycznych i interfazowych podziałów komórki.

Źródło: ChPL Cabazitaxel Ever Pharma

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.05.2021 r.
---	---

Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Cabazitaxel EVER Pharma 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

Źródło: ChPL Cabazitaxel Ever Pharma

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Cabazitaxel Ever Pharma nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT. Niemniej w ramach analizowanego wskazania oceniane były inne produkty lecznicze zawierające kabazytaksel:

- w ramach opracowania wykazu technologii lekových o wysokim poziomie innowacyjności (TLI):
 - Cabazitaxel Accord (kabazytaksel) był przedmiotem oceny w Agencji w 2021 r. we wskazaniu: oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami u osób dorosłych, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem¹. Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 119/2021 w sprawie oceny wartości klinicznej technologii lekových pod kątem ich umieszczenia w wykazie technologii lekových o wysokiej wartości klinicznej, Rada Przejrzystości zarekomendowała uwzględnienie Cabazitaxel Accord w wykazie technologii lekových o wysokiej wartości klinicznej w drugiej kolejności.
- w ramach wniosku o objęcie refundacją:
 - Jevtana (kabazytaksel) był przedmiotem oceny Agencji w 2019 r. w ramach programu lekowego „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”². Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości (nr 37/2019), jak i Rekomendacja Prezesa Agencji (nr 35/2019) były pozytywne pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. W Stanowisku Rady Przejrzystości wskazano dodatkowo, że istnieje potrzeba rewizji programu lekowego leczenia zaawansowanego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, w szczególności dopuszczenie do stosowania obu leków hormonalnych (octanu abirateronu i enzalutamidu) przed chemioterapią bez uzależnienia od stopnia złośliwości (skala Gleasona).
- w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekových:
 - Jevtana (kabazytaksel) był przedmiotem oceny w Agencji w 2019 r. we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61)³. Zarówno Opinia Rady Przejrzystości (opinia nr 80/2019), jak i Opinia Agencji (nr 28/2019) były pozytywne.
- w ramach zlecenia dotyczącego usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej kabaytakselu stosowanego w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel:
 - Jevtana (kabaytaksel) był przedmiotem oceny w Agencji w 2012 r. – wówczas zarówno Rada Przejrzystości (stanowisko nr 36/2012), jak i Prezes Agencji (rekomendacja nr 28/2012) uznali za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel”.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 r.	<i>Rada Przejrzystości rekomenduje rozważenie umieszczenia w wykazie technologii lekových o wysokiej wartości klinicznej niżej wymienionych technologii lekových. Brano pod uwagę przede wszystkim:</i>

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/wykaz-tlk>

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5790-210-2018-zlc>

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5951-49-2019-zlc>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<ul style="list-style-type: none"> • dużą skuteczność kliniczną, • akceptowalny profil bezpieczeństwa, • niezaspokojoną potrzebę zdrowotną. <p>Za technologię lekową uważano substancję czynną, stosowaną w określonym wskazaniu. (...)</p> <p>W ocenie Rady, za technologie lekowe o wysokiej wartości klinicznej uznaje się (...)w drugiej kolejności (...) kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel [Produkt leczniczy Cabazitaxel Accord]. (...)</p> <p>Uzasadnienie: cabazitaksel: lek jest skuteczny u chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego, u których wcześniej stosowano chemioterapię opartą o docetaksel. Wydłuża przeżycie całkowite i czas do progresji. [Produkt leczniczy Cabazitaxel Accord, Jevtana];</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2019 z dnia 13 maja 2019 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 35/2019 z dnia 13 maja 2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jevtana (kabazytaksel), koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg/1,5 ml, EAN: 5909990850501, w ramach programu lekowego: „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem włączenia kabazytakselu do istniejącego programu leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>Rada stoi na stanowisku potrzeby rewizji programu lekowego leczenia zaawansowanego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, w szczególności dopuszczenie do stosowania obu leków hormonalnych (octanu abirateronu i enzalutamidu) przed chemioterapią bez uzależnienia od stopnia złośliwości (skala Gleasona).</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jevtana (kabazytaksel) w ramach programu lekowego „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. .</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.</p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono jedynie zestawienie wyników odnalezionych badań RCT, w ramach których kabazytaksel porównano z mitoksantronem, zaś komparatory z placebo. Wyniki poszczególnych badań wskazują, że zarówno kabazytaksel, jak i alternatywne technologie mogą przynosić korzyści terapeutyczne w zakresie przeżycia całkowitego oraz wydłużenia czasu do progresji nowotworu. Niemniej jednak wnioskowanie na podstawie przytoczonych danych jest ograniczone. Brak jest porównania bezpośredniego wnioskowanej technologii z komparatorami. Niemożliwe jest również przeprowadzenie porównania pośredniego ze względu na brak wspólnego komparatora w badaniach. Na podstawie przedstawionych danych wnioskodawca zakłada porównywalną skuteczność ww. terapii, co jest założeniem niepewnym i niemożliwym do weryfikacji na podstawie wyników analizy klinicznej. Należy jednak wspomnieć, że odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w II linii leczenia na równi wymieniają jako możliwe do zastosowania opcje terapeutyczne obejmujące octan abirateronu, enzalutamid, dichlorek radu Ra 223 oraz kabazytaksel.</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>Warto wskazać, że ważnym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest przyjęcie różnych czasów terapii poszczególnymi substancjami, co może wpływać na sposób naliczania kosztów w horyzoncie czasowym analizy. Przeprowadzone dodatkowe obliczenia uwzględniające dwa warianty dot. czasu terapii z zastosowaniem poszczególnych substancji wskazują, że w każdym z przyjętych scenariuszy terapia kabazytakselem jest droższa od terapii alternatywnych.</p> <p>Mając na uwadze, że w większości scenariuszy analizy ekonomicznej terapia kabazytakselem jest droższa od komparatorów, [REDAKTOWANE].</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na dodatkowe wydatki w przypadku objęcia refundacją preparatu Jevtana ([REDAKTOWANE]), jednak realny wpływ na budżet płatnika uzależniony jest od podziału udziałów w rynku poszczególnych substancji oraz rzeczywistej liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 80/2019 z dnia 25 marca 2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jevtana (kabazytaksel), koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka a 60 mg/1,5 ml we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61).</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia Agencji nr 28/2019 z dnia 28 marca 2019 r.	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844, z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><i>Uzasadnienie opinii</i></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Jevtana (kabazytaksel), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, we wskazaniu rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61).</p> <p>W ramach wyszukiwania dowodów naukowych dotyczących skuteczności stosowania kabazytakselu w ocenianym wskazaniu odnaleziono badania retrospektywne dotyczące populacji szerszej niż wnioskowana (badania dot. pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami, bez wyodrębniających wyników dla subpopulacji z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej). Wnioski płynące z odnalezionych badań sugerują możliwe korzyści zdrowotne m.in. w zakresie redukcji PSA (o min 50%), przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby. W badaniach autorzy wnioskują, że kabazytaksel wykazuje skuteczność porównywalną do skuteczności zaobserwowanej w badaniu rejestracyjnym TROPIC, w którym większość pacjentów przyjmowała kabazytaksel w II linii leczenia, tj. po docetakselu. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że badania włączone do analizy są doniesieniami niskiej jakości ze względu na retrospektywny charakter, co ogranicza wnioskowanie i możliwość przełożenia wyników na rzeczywistą praktykę kliniczną.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 28/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r</p>	<p>Rada uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel”.</p> <p><i>Uzasadnienie:</i></p> <p>Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem wykazuje skuteczność kliniczną w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, który uległ progresji w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Jednakże z powodu wartości wskaźników efektywności/użyteczności kosztowej powyżej przyjętego w Polsce progu opłacalności, należy uznać terapię kabazytakselem za kosztowo nieefektywną.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.</p> <p><i>Uzasadnienie:</i></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Jedyne dostępne badanie kliniczne (niezaślepienie) dowodzące skuteczności kabazytakselu wykazało wydłużenie mediany przeżycia całkowitego, ale także wysoki odsetek występowania działań niepożądanych. Wyniki analiz ekonomicznej i wpływu na budżet wskazują na wysokie koszty ich leczenia. Niewielkie wydłużenie wskaźników przeżycia wobec wysokiego ryzyka działań niepożądanych (powikłania o znacznym nasileniu i stanowiące zagrożenie życia) oraz wysoki koszt terapii uzasadniają usunięcie przedmiotowej technologii medycznej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Również (...) nie widzi podstaw do finansowania ze środków publicznych przedmiotowej technologii, podkreślając niski profil bezpieczeństwa terapii kabazytakselem oraz brak udokumentowania korzystnego wpływu kabazytakselu na wskaźniki jakości życia chorych. Ponadto odnalezione, opublikowane rekomendacje finansowe poszczególnych krajów w większości są negatywne z powodu braku efektywności kosztowej przedmiotowej terapii.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cabazitaxel Ever Pharma 1 fio ka 4,5 ml: [redacted] ▪ Cabazitaxel Ever Pharma 1 fio ka 5 ml: [redacted] ▪ Cabazitaxel Ever Pharma 1 fio ka 6 ml: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie

Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD 10: C61)” Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.
Kryteria kwalifikacji do leczenia	[REDACTED]
Określenie czasu leczenia w programie.	[REDACTED]
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	[REDACTED]

	<p>[Redacted]</p>
<p>Kryteria zakończenia udziału w programie</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Badania przy kwalifikacji</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Monitorowanie programu</p>	<p>[Redacted]</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie refundacyjne leku Cabazitaxel Ever Pharma obejmuje stosowanie kabazytakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku, które brzmi:

- produkt leczniczy Cabazitaxel EVER Pharma 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.

Niemniej wnioskowane wskazanie jest zawężone przez kryteria włączenia do programu lekowego opisane szczegółowo w **Tabela 5**.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Cabazitaxel Ever Pharma będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach rozszerzonego, istniejącego programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cabazitaxel Ever Pharma zakładają finansowanie w ramach nowej grupy limitowej.

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rak gruczołu krokowego (rak stercza) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

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

- *wyników badań laboratoryjnych – trzy następujące po sobie wzrosty stężenia PSA (ang. prostate-specific antigen – antygen gruczołu krokowego) z 1-tyg. przerwą, przy czym dwa wzrosty stężenia PSA o >50% ponad nadir (wartość wyjściową), gdzie PSA >2ng/ml*
- *badań radiologicznych – pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów RECIST (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe).*

Źródło: AWA OT.4231.4.2022 Lynparza

Klasyfikacja

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 rak gruczołu krokowego przypisany jest do kodu C61 nowotwór złośliwy gruczołu krokowego.

Po ustaleniu zaawansowania klinicznego z uwzględnieniem badań dodatkowych można wyróżnić następujące grupy:

- dużego ryzyka – PSA >20 ng/ml, ocena w skali Gleasona >8 pkt., zaawansowanie kliniczne T2c/T3 (naciek obejmuje oba płaty lub wykracza poza torebkę gruczołu)
- małego ryzyka – PSA <10 ng/ml, ocena w skali Gleasona <6 pkt., zaawansowanie kliniczne T1c lub T2a (naciek zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata)
- pośredniego ryzyka – pozostali chorzy.

Źródło: AWA OT.4231.4.2022 Lynparza

Epidemiologia

W 2015 r. rak gruczołu krokowego stanowił 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 43,5/100 000 (2. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 14 211 przypadków), a współczynnik umieralności 13,39/100 000 (4876 zgonów). Według danych KRN za rok 2019 standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 48,9/100 tys. (1. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 17 638 przypadków). W 2019 r. nowotwór gruczołu krokowego był jednym z pięciu najczęstszych przyczyn zgonów z powodu nowotworów - standaryzowany współczynnik zgonów wyniósł 13,8/100 tys. (5618 przypadków) (KRN 2021). *Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50 r.ż. W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Częstość występowania postaci utajonej (wykrywanej autopsyjnie) jest zbliżona na całym świecie. Populacja chorych z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (mHSPC, ang metastatic hormone-sensitive prostate cancer) jest zróżnicowana i uwzględnia podgrupy pacjentów: nowo zdiagnozowanych, z postacią pierwotnie postępującą, niskiego i wysokiego ryzyka oraz uwzględniającą obciążenie chorobą przerzutową (low- i high-volume).*

Źródło: AWA OT.4231.4.2022 Lynparza, AWA Erleada OT.4231.21.2021, KRN 2021

Rokowanie

Przeżycie chorych na raka prostaty zależy 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, a chorzy z rozsiewem 1-3 lata. Główną determinantą mediany przeżycia pacjentów z mHSPC jest stadium choroby w momencie wykrycia (głównie obciążenie chorobą przerzutową) i obecność niekorzystnych czynników ryzyka. Zgodnie z przytoczonym źródłem, mediana czasu przeżycia znajduje się w przedziale 13-72 miesięcy, natomiast jedynie 5% chorych leczonych hormonoterapią ma szansę przeżyć ponad 10 lat.

Źródło: AWA OT.4231.4.2022 Lynparza, AWA Erleada OT.4231.21.2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinia eksperta

Prof. dr hab. med. Tomasz Szydełko Konsultant krajowy w dziedzinie urologii w odpowiedzi na prośbę o opinię przesłaną przez Agencję wskazał, że „jedynym źródłem danych epidemiologicznych dotyczących nowotworów w Polsce jest Krajowy Rejestr Nowotworów. Nawet jednak w tym rejestrze nie ma danych określających stopień zaawansowania nowotworów. Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii nie dysponuje również informacjami dotyczącymi sekwencji stosowanych leków u pacjentów w różnych stadiach zaawansowania raka stercza i w moim przekonaniu uzyskanie tego typu wiarygodnych informacji jest niemożliwe.”

Dane NFZ

Według danych NFZ liczba pacjentów płci męskiej (uwzględniono dane na podstawie unikalnych numerów PESEL, osobistych nr identyfikacyjnych osób uprawnionych do świadczeń opieki zdrowotnej, serii i nr paszportów oraz uwzględniono osoby, które nie posiadają zdefiniowanych nr identyfikacyjnych) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C61 wyniosła odpowiednio: 132 485 pacjentów w 2018 r., 142 606 w 2019 r., 143 653 w 2020 r., i 150 291 w 2021 roku.

Natomiast liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.56 „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” wyniosła kolejno: 2 180 pacjentów w 2018 r., 2 907 w 2019 r., 3 751 w 2020 r. i 4 298 pacjentów w 2021 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono liczby pacjentów w latach 2018-2021 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 6 Liczebność populacji wg danych NFZ – liczba mężczyzn z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C61 oraz liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.56

Rok	Populacja pacjentów płci męskiej	
	Z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C61*	Leczonych w programie B.56
2018	132 523	2 180
2019	142 659	2 907
2020	143 709	3 751
2021	150 374	4 298

* uwzględniono dane na podstawie unikalnych nr PESEL, osobistych nr identyfikacyjnych osób uprawnionych do świadczeń opieki zdrowotnej oraz serii i nr paszportów oraz osoby, które nie posiadają zdefiniowanych nr identyfikacyjnych

W tabeli poniżej przedstawiono w oparciu o dane NFZ, liczbę mężczyzn, u których w latach 2018-2021 zastosowano substancje czynne refundowane w ramach programu B.56 „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” oraz ze wskazaniem głównym i/lub współistniejącym C61, u których zastosowano w ramach chemioterapii docetaksel. Należy podkreślić, iż do marca 2022 r. w ramach PL B.56 dostępne były takie technologie lekowe jak: octan abirateronu, enzalutamid i rad-233 jedynie dla pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, natomiast od marca 2022 r. do programu włączono terapię dla pacjentów bez przerzutów tj. apalutamid, darolutamid i enzalutamid.

Tabela 7 Liczba mężczyzn, u których w latach 2018-2021 zrefundowano substancje czynne w ramach programu B.56 oraz docetaksel w ramach chemioterapii (z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C61)

Substancja czynna	2018	2019	2020	2021
Substancje czynne refundowane w ramach programu lekowego B.56				
Octan abirateronu	1 498	1 423	1 171	1 084
Enzalutamid	552	1 257	2 339	2 976
Rad-233	130	227	242	238
W ramach chemioterapii				
Docetaksel	2 725	2 905	2 440	2 809

Ze względu na fakt, że substancje: octan abirateronu, enzalutamid w ramach PL B.56 można stosować u pacjentów z przerzutami przed stosowaniem, w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, weryfikacja oszacowań liczebności populacji docelowej wskazanej przez wnioskodawcę, która wymaga wcześniejszej chemioterapii z zastosowaniem docetakselu, jest utrudniona.

Należy również podkreślić, że do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych umożliwiających weryfikację założeń wnioskodawcy w zakresie m.in. przejścia rynku przez KAB, a tym samym oszacowań liczebności populacji docelowej, w której będzie stosowany wnioskowany lek.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 29.08.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>)
- Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>)
- National Cancer Institute (NCI) (<https://www.cancer.gov/>)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://nice.org.uk/>)
- European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/guidelines/>)
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>)
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>)
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>)
- New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/search)
- Mayo Stratification (<https://www.mayocliniclabs.com/>)
- Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>)

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych w latach 2019-2022.

Odnaleziono 9 dokumentów wytycznych odnoszących się do postępowania u pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel: zalecenia Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU) z 2019 r., wytyczne European Association of Urology – European Association of Nuclear Medicine - European Society for Radiotherapy & Oncology - European Society for Urogenital Radiology - International Society of Urological Pathology - International Society of Geriatric Oncology (EAU - EANM - ESTRO - ESUR – ISUP – SIOG) z 2022 r., National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2022 r., European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2020 r., Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) z 2020 r., American Urological Association / American Society for Radiation Oncology / Society of Urologic Oncology (AUA/ASTRO/SUO) z 2021 r., Canadian Urological Association - Canadian Uro Oncology Group (CUA-CUOG) z 2021 r., Prostate Cancer Consensus Conference for Developing Countries (PCCCDC) z 2021 r. i zalecenia National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2021 r.

Odnalezione wytyczne kliniczne nie wskazują, aby któraś z opcji terapeutycznych leczenia mCRPC była skuteczniejsza niż inne, wybór uzależniając od charakterystyki pacjentów i wcześniejszego leczenia.

Wytyczne u chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami po terapii docetakselem zalecają włączenie terapii przedłużającej życie pod postacią octanu abirateronu, kabazytakselu, enzalutamidu czy radu-223 (PTU 2019, CUA-CUOG 2021, EAU - EANM - ESTRO - ESUR – ISUP – SIOG 2022) oraz olaparybu w przypadku mutacji genów HRR (EAU - EANM - ESTRO - ESUR – ISUP – SIOG 2022). NCCN 2022, ESMO 2020 i SEOM 2020 u chorych, u których zastosowano wcześniej docetaksel, natomiast nie zastosowano ART preferują octan abirateronu, kabazytaksel lub enzalutamid. Według PCCCDC 2021 preferowaną opcją leczenia po docetakselu u pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej enzalutamidu/octanu abirateronu jest octan abirateronu lub enzalutamid, a następnie docetaksel lub kabazytaksel, natomiast u chorych, którzy doświadczyli progresji choroby w czasie <3 mies. od ostatniego cyklu docetakselu – preferowaną opcją leczenia jest octan abirateronu lub enzalutamid, a następnie kabazytaksel.

NICE w rekomendacji z 2016 r. rekomenduje kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jako opcję leczenia przerzutowego hormonoopornego raka gruczołu krokowego u pacjentów, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po chemioterapii docetakselem, tylko jeśli chory ma status wydolności ECOG 0 lub 1 oraz otrzymywał 225 mg/m² lub więcej docetakselu. Leczenie kabazytaksem przerywa się, gdy choroba postępuje lub po maksymalnie 10 cyklach (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).

Dalsze decyzje dotyczące leczenia mCRPC EAU - EANM - ESTRO - ESUR – ISUP – SIOG 2022 radzi oprzeć na stanie sprawności pacjenta, wcześniejszym leczeniu, objawach, chorobach współistniejących, profilu genowym, nasileniu choroby i preferencjach chorego i zaleca kabazytaksel pacjentom wcześniej leczonym docetakselem, u których wystąpiła progresja w ciągu 12 miesięcy leczenia octanem abirateronu lub enzalutamidem. Ponadto kabazytaksel jest także wskazywany jako lek trzeciej linii po sekwencji docetakselu i inhibitora ukierunkowanego na sygnalizację androgenową w wytycznych SEM 2020.

NCCN 2022 po wcześniejszym leczeniu docetakselem oraz NHA (lekami hormonalnymi nowej generacji, które obejmują abirateron, enzalutamid, daralutamid lub apalutamid) jako preferowane opcje leczenia także wskazuje kabazytaksel lub ponownie docetaksel. PCCDC 2021 wskazuje, że u chorych bezobjawowych/minimalnie objawowych, którzy w I linii leczenia stosowali enzalutamid/octan abirateronu, a w II docetaksel preferowaną opcją leczenia jest octan abirateronu lub enzalutamid, a następnie kabazytaksel lub rad-233. U chorych objawowych z kolei preferowany jest kabazytaksel, a następnie octan abirateronu lub enzalutamid lub rad-233.

Z kolei AUA/ASTRO/SUO 2021 rekomenduje u pacjentów z mCRPC, którzy wcześniej otrzymywali docetaksel z/lub bez octanu abirateronu plus prednizon lub enzalutamid zastosowanie kabazytakselu, natomiast u pacjentów z mCRPC, którzy wcześniej otrzymywali docetaksel i octan abirateronu plus prednizon lub enzalutamid, zaleca terapię kabazytakselami zamiast alternatywnej ADT.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
PTU 2019 Polska Konflikt interesów: brak informacji	<p>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Urologicznego dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zakresie raka gruczołu krokowego</p> <p><i>U chorych z mCRPC (przyp. analityka: przerzutowy kastracyjno-oporny rak stercza) po terapii docetakselem zaleca się włączenie terapii przedłużającej życie pod postacią np. abirateronu, kabazytakselu, enzalutamidu czy radu-223 (silna rekomendacja).</i></p> <p><i>Druga linia leczenia mCRPC powinna być ustalona na podstawie stanu ogólnego chorego przed rozpoczęciem leczenia, preferencjach czy chorobach współistniejących chorego oraz zaawansowania choroby (silna rekomendacja).</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: siłę rekomendacji określono przy użyciu dwóch słów „silna” i „słaba” i jest ona zależna m.in. od równowagi między jakością dowodów (w tym od pewności szacunków), charakteru i zmienności wartości i preferencji pacjentów. Formularze oceny siły rekomendacji są dostępne online: https://uroweb.org/guidelines</i></p>
Rekomendacje zagraniczne	
EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG 2022 Konflikt interesów: przedstawiono informacje	<p>Wytyczne dotyczące leczenia systemowego mCRPC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie pierwszego rzutu powinno być wybrane na podstawie stanu sprawności, objawów, obecności chorób współistniejących, umiejscowienia i rozległości nowotworu oraz prowadzonej wcześniej terapii hormonalnej. Do zalecanych leków należą: abirateron, kabazytaksel, docetaksel, enzalutamid, olaparyb, rad-223 oraz sipuleucel-T. (silna rekomendacja). • Pacjentom z mCRPC, którzy kwalifikują się do terapii cytotoksycznej i nie byli leczeni wcześniej chemioterapią można zaoferować docetaksel 75 mg/m² co 3 tyg. (silna rekomendacja). • Należy zaoferować pacjentom z mCRPC i progresją po chemioterapii docetakselem dalsze opcje leczenia przedłużające życie, w tym octan abirateronu, kabazytaksel, enzalutamid, rad-223 i olaparyb w przypadku mutacji genów HRR (silna rekomendacja). • Dalsze decyzje dotyczące leczenia mCRPC należy oprzeć na stanie sprawności pacjenta, wcześniejszym leczeniu, objawach, chorobach współistniejących, profilu genowym, nasileniu choroby i preferencjach chorego (silna rekomendacja). • Należy zaoferować abirateron albo enzalutamid pacjentom wcześniej leczonym jedną lub dwoma liniami chemioterapii (silna rekomendacja). • Należy unikać stosowania po sobie leków nakierowanych na receptor androgenowy (słaba rekomendacja). • Należy zaproponować chemioterapię pacjentom wcześniej leczonym abirateronem lub enzalutamidem (silna rekomendacja). • Należy zaproponować kabazytaksel pacjentom wcześniej leczonym docetakselem (silna rekomendacja) • Należy zaoferować kabazytaksel pacjentom wcześniej leczonym docetakselem, u których wystąpiła progresja w ciągu 12 miesięcy leczenia octanem abirateronu lub enzalutamidem (silna rekomendacja). <p>Nowe terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaoferować inhibitory PARP wcześniej leczonym pacjentom z mCRPC, u których jest obecna odpowiednia mutacja genów naprawy DNA (silna rekomendacja). • Należy zaproponować 177Lu-PSMA-617 wcześniej leczonym pacjentom z mCRPC z co najmniej jedną zmianą przerzutową, z wysoką ekspresją PSMA (przewyższającą wychwyty w wątrobie) w diagnostycznym skanie PET/CT PSMA ze znakowanym radioizotopem (silna rekomendacja). <p><i>Siła rekomendacji: siłę rekomendacji określono przy użyciu dwóch słów „silna” i „słaba” i jest ona zależna m.in. od równowagi między jakością dowodów (w tym od pewności szacunków), charakteru i zmienności wartości i preferencji pacjentów. Formularze oceny siły rekomendacji są dostępne online na stronie www: https://uroweb.org/guidelines/</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>I – dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem, opcjonalne;</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane;</i></p> <p><i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane</i></p>
<p>NCCN 2022. Wersja 1.2023 (USA) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące raka prostaty opornego na kastrację z przerzutami odległymi:</p> <p>a) Chorzy, u których zastosowano wcześniej docetaksel, natomiast nie zastosowano ART:</p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • octan abirateronu (kategoria 1); • kabazytaksel (kategoria 1); • enzalutamid (kategoria 1); <p>Zastosowanie w określonych warunkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kabazytaksel/karboplatyna; • mitoksantron w ramach terapii paliatywnej u chorych objawowych, którzy nie tolerują innych terapii; • pembrolizumab w przypadku MSI-H lub dMMR lub TMB ≥ 10 mut/Mb; • rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1); <p>Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sipuleucel-T; • inna drugorzędowa terapia hormonalna. <p>b) Po wcześniejszym leczeniu docetakselą oraz NHA (leki hormonalne nowej generacji, które obejmują abirateron, enzalutamid, daralutamid lub apalutamid otrzymywany w leczeniu CRPC bez przerzutów odległych albo we wcześniejszych liniach leczenia CRPC z przerzutami odległymi). Wszystkie terapie systemowe mają kategorię 2B jeśli są obecne przerzuty trzewne:</p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kabazytaksel (kategoria 1) • ponownie docetaksel <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kabazytaksel/karboplatyna • mitoksantron w terapii paliatywnej u objawowych pacjentów, którzy nie tolerują innych terapii; • olaparyb w przypadku mutacji genowej (kategoria 1); • pembrolizumab w przypadku m.in. wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej, • rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1); • rucaparib w przypadku mutacji BRCA. <p>Inne zalecane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • octan abirateronu • enzalutamidu • inna drugorzędowa terapia hormonalna. <p><i>Siła zaleceń: wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej</i></p> <p><i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p>
<p>ESMO 2020 (Europa) Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego</p> <p>Leczenia raka gruczołu krokowego odpornego na kastrację (pierwsza linia): abirateron, docetaksel, enzalutamid, rad-223 (dla pacjentów z przerzutami tylko do kości), druga linia: abirateron, kabazytaksel, enzalutamid, rad-223.</p> <p>Zalecenia dla mCRPC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Octan abirateronu lub enzalutamid są rekomendowane u bezobjawowych / łagodnie objawowych mężczyzn z mCRPC, niestosujących uprzednio chemioterapii [I, A]. • Docetaksel jest rekomendowany dla mężczyzn z mCRPC [I, A] • U pacjentów z mCRPC po podaniu docetakselu, opcjami rekomendowanymi są: octan abirateronu, enzalutamid oraz kabazytaksel [I, A].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z przerzutami do kości z powodu CRPC z ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnych działań niepożądanych związanych z układem kostnym rekomenduje się stosowanie bisfosfonianów lub denosumabu [I, B]. • Rad-223 jest rekomendowany u mężczyzn z objawowym mCRPC z przewagą zajęcia kości bez przerzutów do trzewi [I, B]. • Rad-223 nie jest rekomendowany w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem [I, E]. • Zastosowanie drugiego inh bitora AR (octanu abirateronu po enzalutamidzie lub odwrotnie) nie jest rekomendowane [II, D]. <p>Leczenie celowane (medycyna precyzyjna)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie linii zarodkowej w kierunku mutacji BRCA2 i innych genów DDR związanych z zespołami predyspozycji do raka jest zalecane u pacjentów z pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku raka i powinno być rozważone u wszystkich pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty [III, B] • U pacjentów z mCRPC należy rozważyć badanie guza pod kątem mutacji genów naprawy DNA (lub niestabilności m krosatelitarnej) [III, B]. • Pacjenci z patogennymi mutacjami zidentyfikowanymi w badaniach nowotworowych powinni być kierowani na badania linii zarodkowej do poradnictwa genetycznego [IV, A]. • Olaparyb można rozważyć po NHA u pacjentów z mCRPC z mutacjami BRCA1 lub BRCA2 [I, B] <p><i>Poziom i siła dowodów</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności danych:</i></p> <p><i>I - dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby, dobra jakość metodologiczna (niski potencjał stronniczości) lub dobrze przeprowadzone metaanalizy badań z randomizacją bez niejednorodności;</i></p> <p><i>II - małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich prób lub prób z wykazaną niejednorodnością;</i></p> <p><i>III – prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>A - mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p><i>B – mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane;</i></p> <p><i>C - niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści nie przeważające nad ryzykiem, opcjonalne.</i></p>
<p>SEOM 2020 (Hiszpania)</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w mCRPC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaksel + prednizon powinny być pierwszą opcją u pacjentów z objawami, którzy otrzymywali wyłącznie ADT. U pacjentów bezobjawowych lub z łagodnymi objawami zaleca się docetaksel, abirateron, prednizon lub enzalutamid (I, A). • U pacjentów z mCRPC, u których nastąpiła progresja choroby po docetakselu, zaleca się abirateron-prednizon, enzalutamid lub kabazytaksel (I, A). • U pacjentów z mCRPC, u których nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu terapii antyandrogenowej nowej generacji, zaleca się stosowanie docetakselu-prednizonu (I, B). • Kabazytaksel jest wskazany jako lek trzeciej linii po sekwencji docetakselu i ART (I, A). • U pacjentów z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości i przeciwwskazaniami lub progresją po docetakselu można rozważyć zastosowanie radu-223 (I, B). • Chemioterapia oparta na platynie powinna być traktowana jako pierwsza opcja w mCRPC z kliniczno-patologicznymi cechami agresywnego wariantu raka gruczołu krokowego (II, B). <p>Nowe terapie w leczeniu przerzutowej choroby:</p> <p>Olaparyb jest zalecany u chorych mCRPC z mutacją BRCA1/BRCA2 po progresji po zastosowaniu co najmniej jednej terapii nowej generacji celowanej na receptory androgenowe (AR) [I, A].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego mogą być rozważane u pacjentów z niestabilnością mikrosatelitarną lub niedoborem naprawy niedopasowania [II, B]. • Obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać stosowanie inhibitorów AKT (kinaza) [I, C] lub terapii radioligandowej w mCRPC [II, B]. <p><i>Jakość dowodów naukowych:</i></p> <p><i>I: dowody pochodzą z co najmniej jednego, poprawnie randomizowanego badania kontrolowanego badania</i></p> <p><i>II: Dowody pochodzące z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z badań kohortowych lub kontrolowanych przypadków badań analitycznych; (najlepiej z więcej niż jednego ośrodka), lub z wielu serii czasowych lub istotnych wyników niekontrolowanych eksperymentów</i></p> <p><i>III: Dowody pochodzące z opinii uznanych autoritetów opartych na doświadczeniu klinicznym; doświadczenia, badania opisowe lub raporty komitetów ekspertów</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem, opcjonalne;</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane;</i></p> <p><i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane</i></p>
<p>AUA/ASTRO/SUO 2021 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: Brak informacji</p>	<p>Zalecenia terapii w mCRPC</p> <p>U nowo zdiagnozowanych pacjentów z mCRPC, powinno się zaproponować kontynuację ADT z octanem abirateronu plus prednizon, docetaksel lub enzalutamid (silne zalecenie; poziom dowodów A [octan abirateronu plus prednizon i enzalutamid]/B [docetaksel]).</p> <p>U pacjentów z mCRPC bezobjawowych lub minimalnie objawowych można zaproponować sipuleucel-T. (warunkowe zalecenie; poziom dowodów B).</p> <p>W przypadku pacjentów z mCRPC i przerzutami do kości i bez znanej choroby trzewnej lub powiększenia węzłów chłonnych >3 cm powinno się zaproponować rad-223 (silne zalecenie; poziom dowodów B).</p> <p>U pacjentów z mCRPC, którzy wcześniej otrzymywali docetaksel z/lub bez octanu abirateronu plus prednizon lub enzalutamid można zaoferować kabazytaksel. (zalecenie warunkowe; poziom dowodów B).</p> <p>U pacjentów z mCRPC, którzy wcześniej otrzymywali docetaksel i octan abirateronu plus prednizon lub enzalutamid, powinno się zalecać kabazytaksel zamiast alternatywnej ADT (silne zalecenie, poziom dowodów B).</p> <p>Klinicyści powinni oferować inhibitor PARP pacjentom z mutacją genu mCRPC po wcześniejszym leczeniu enzalutamidem lub octanem abirateronu, i/lub chemioterapię opartą na taksanie. Chemioterapia oparta na platynie może być oferowana jako alternatywa dla pacjentów, którzy nie mogą przyjąć inhibitora PARP (umiarkowane zalecenie; poziom dowodów C).</p> <p>U pacjentów z m.in. niestabilnością mikrosatelitarną powinno zaoferować się pembrolizumab (umiarkowane zalecenie; poziom dowodów C).</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>silna – zastosowanie rekomendacji wpływa w sposób znaczący na korzyści/ryzyka związane ze stanem pacjenta,</i> • <i>średnia – zastosowanie rekomendacji wpływa przeciętnie na korzyści/ryzyka związane ze stanem pacjenta,</i> • <i>warunkowa – zastosowanie rekomendacji nie jest poparte bezpośrednią przewagą korzyści lub ryzyk związanych ze stanem pacjenta lub gdy występuje silne zróżnicowanie stosunku korzyści/koszty zastosowanej technologii.</i> <p><i>Siła dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>A – rekomendacja oparta o dowody silne lub o umiarkowanej sile,</i> • <i>B – rekomendacja poparta słabymi, niepewnymi badaniami, ale dodatkowe dowody prawdopodobnie bez wpływu na wynik,</i> • <i>C – rekomendacja poparta słabymi dowodami, dodatkowe dowody z dużym prawdopodobieństwem mogą wpłynąć na decyzję rekomendacją.</i>
<p>NICE 2014, 2016, 2021</p> <p>(Wielka Brytania)</p> <p>Konflikt interesów: Brak informacji</p>	<p>Możliwości leczenia po chemioterapii schematem z docetakselem</p> <p>a. Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest zalecany jako opcja leczenia przerzutowego hormonoopornego raka gruczołu krokowego, u pacjentów, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po chemioterapii docetakselem, tylko jeśli pacjent ma status wydolności ECOG 0 lub 1, otrzymywał 225 mg/m² lub więcej docetakselu. Leczenie kabazytakselem przerywa się, gdy choroba postępuje lub po maksymalnie 10 cyklach (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej). (zalecenia sformułowane w 2016 r.)</p> <p>b. Enzalutamid jest zalecany w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jako opcja w leczeniu nawrotowego raka gruczołu krokowego z przerzutami u osób dorosłych, u których choroba postępowała w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Wytyczne nie obejmują stosowania enzalutamidu w leczeniu nawrotowego raka gruczołu krokowego z przerzutami, wcześniej leczonego abirateronem. (zalecenia sformułowane w 2014 r.)</p> <p>c. Abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest zalecany jako opcja w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych, tylko jeśli choroba rozwinęła się w trakcie lub po jednym schemacie chemioterapii zawierającym docetaksel. (zalecenia sformułowane w 2016 r.)</p> <p><i>Brak informacji dot. siły zaleceń i poziomu dowodów.</i></p>
<p>CUA-CUOG 2021</p> <p>(Kanada)</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p>	<p>Zalecane terapie w mCRPC po leczeniu docetakselem</p> <p>a. mCRPC z progresją po chemioterapii opartej na docetakselu – opcje zapewniające wydłużenie przeżycia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kabazytaksel (25 mg/m²) plus prednizon (5 mg / dobę) (poziom 1, silna rekomendacja). 2. Rad-223 co 4 tygodnie przez 6 cykli (poziom 1, silna rekomendacja). 3. Jeśli nie podano przed docetakselem: <ul style="list-style-type: none"> • Octan abirateronu (1000 mg / dobę) plus prednizon (5 mg 2 x dobę) (poziom 1, silna rekomendacja) • Enzalutamid (160 mg / dzień) (poziom 1, silna rekomendacja) <p>b. Opcje z nieznanymi korzyściami dla przeżycia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ponowna ekspozycja na docetaksel plus prednizon u chorych, u których wcześniej wystąpiła korzystna odpowiedź na docetaksel może być uzasadniona (opinia eksperta, słaba rekomendacja). 2. Mitoksantron plus prednizon może być oferowany w celu paliatywnego uśmierzania bólu (opinia eksperta, słabe zalecenie). <p><i>Siła zaleceń: metodologia GRADE (mocne i słabe zalecenia)</i></p>
<p>PCCDC</p>	<p>Zalecenia konsensusu ekspertów</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
2021 (Świat) Konflikt interesów: przedstawiono informacje	I linia leczenia mCRPC <ul style="list-style-type: none"> • chorzy po leczeniu docetaksemem: preferowaną opcją leczenia jest octan abirateronu w dawce 1 000 mg/d lub enzalutamid w dawce 160 mg/d. Jeśli powyższe interwencje nie były dostępne najczęściej wybieraną alternatywną terapią przez ekspertów klinicznych był ABI w dawce 250 mg/d w połączeniu z dietą tłuszczową, a następnie DOC lub KAB. II linia leczenia – najlepsza odpowiedź na leczenie <ul style="list-style-type: none"> • chorzy, którzy w I linii leczenia zastosowali DOC oraz nie stosowali ENZ/ABI – preferowaną opcją leczenia jest ABI w dawce 1 000 mg/d lub ENZ w dawce 160 mg/d. W przypadku braku dostępności ENZ/ABI najczęściej wybieraną alternatywą leczenia był ABI w dawce 250 mg/d w połączeniu z dietą tłuszczową, a następnie DOC lub KAB. II linia leczenia – chorzy, którzy doświadczyli progresji choroby w czasie <3 mies. od ostatniego cyklu DOC <ul style="list-style-type: none"> • preferowaną opcją leczenia jest ABI w dawce 1 000 mg/d lub ENZ w dawce 160 mg/d, a następnie KAB. W przypadku braku dostępności ENZ/ABI najczęściej wybieraną alternatywą leczenia był ABI w dawce 250 mg/d w połączeniu z dietą tłuszczową, a następnie KAB. III linia leczenia <ul style="list-style-type: none"> • chorzy, którzy w I linii leczenia stosowali ENZ/ABI, a w II DOC – u chorych bezobjawowych/minimalnie objawowych preferowaną opcją leczenia jest ABI w dawce 1 000 mg/d lub ENZ w dawce 160 mg/d, a następnie KAB lub rad-233. U chorych objawowych preferowany jest KAB, a następnie ABI w dawce 1 000 mg/d lub ENZ w dawce 160 mg/d lub rad-233.

ADT - deprywacja androgenowa (ang. *androgen deprivation therapy*); ASTRO - American Society for Radiation Oncology; ART – terapia ukierunkowana na receptory androgenowe (ang. *androgen receptor axis-targeted therapies*); AUA - American Urological Association; EANM - European Association of Nuclear Medicine; CUA - Canadian Urological Association; CUOG - Canadian Uro Oncology Group; EAU - European Association of Urology; ECOG - skala sprawności Eastern Cooperative Oncology Group; ESMO - European Society for Medical Oncology; ESTRO - European Society for Radiotherapy & Oncology; ESUR - European Society for Urogenital Radiology; ISUP - International Society of Urological Pathology; mCRPC - przerzutowy kastracyjno-oporny rak stercza (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); NCCN - National Comprehensive Cancer Network; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; PARP - Poly ADP-R baze Polymerase; PCCDC - Prostate Cancer Consensus Conference for Developing Countries; PTU – Polskie Towarzystwo Urologiczne; SEOM - Spanish Society of Medical Oncology; SIOG - International Society of Geriatric Oncology; SUO - Society of Urologic Oncology

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad AWA otrzymano jedną opinię ekspercką od Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii, prof. dr hab. med. Tomasza Szdełko.

Ekspert odniósł się jedynie do liczebności populacji. Opinię przedstawiono w rozdziale 3.3.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 110)⁴, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) są:

- w programie lekowym B.56. „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”:
 - octan abirateronu
 - enzalutamid
 - darolutamid
 - apalutamid
 - dichlorek radu Ra-223.
- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C61:
 - bikalutamid
 - karboplatyna

⁴ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r>

- cisplatyna
- cyklofosfamid
- dakarbazyna
- docetaksel
- doksorubicyna
- etopozyd
- gemcytabina
- ifosfamid
- winkrystyna
- winorelbina
- w ramach katalogu A – leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym:
 - deksametazon we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestryjnych objętych refundacją, tj. w nowotworach złośliwych w ramach leczenia wspomagającego i premedykacji,
 - flutamid, cyklofosfamid w nowotworach złośliwych,
 - prednizolon we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji,
 - prednizon we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w nowotworach złośliwych,
 - agoniści/analogi GnRH – goserelina, leuprorelina, tryptorelina w nowotworach złośliwych – raku prostaty.

Szczegółowe dane przedstawiono w Tabeli 65 – Zał. 10.

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż w 2021 r. najczęściej stosowaną substancją czynną stosowaną w ramach programu lekowego B.56 był enzalutamid.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla kabazytakselu wskazał octan abirateronu, enzalutamid i najlepsze leczenie wspomagające (BSC). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 9. 10Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • Leki nakierowane na receptor androgenowy (octan abirateronu i enzalutamid). • Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) np. leki przeciwbólowe, kortykosteroidy. <p>Poniżej wskazano miejsca w ścieżce leczenia, w których leki nakierowane na receptor androgenowy (ART) oraz BSC stanowią komparator dla KAB:</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Po leczeniu DOC: <ul style="list-style-type: none"> • DOC → ART (ENZ lub ABI) II. Po leczeniu DOC i ART (ENZ lub ABI) <ul style="list-style-type: none"> • DOC → ENZ/ABI → BSC • ENZ/ABI → DOC → BSC 	<p><i>W zależności od miejsca zastosowania kabazytakselu w ścieżce leczenia określono, że komparatorem dla kabazytakselu będą leki nakierowane na receptor androgenowy (octan abirateronu i enzalutamid) lub najlepsze leczenie wspomagające. U chorych po leczeniu docetakselem komparatorem dla kabazytakselu będzie lek nakierowany na receptor androgenowy (DOC → KAB vs DOC → ART). Z kolei u chorych po leczeniu docetakselem i lekiem nakierowanym na receptor androgenowy komparatorem będzie BSC (DOC, ART → KAB vs DOC, ART → BSC). (...)</i></p>	<p>Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną, aczkolwiek SEOM 2020 i NCCN 2022 jako lek trzeciej linii po sekwencji docetakselu i inhibitora ukierunkowanego na sygnalizację androgenową (ART) wskazują docetaksel, polskie wytyczne PTU 2019 wybór leku uzależniają od stanu chorego.</p> <p>Jednakże wątpliwości analityków Agencji budzi fakt wykluczenia spośród technologii alternatywnych dichlorku radu-223, który jest zalecany przez wytyczne w przypadku objawowych przerzutów do kości i w drugiej linii leczenia po DOC oraz refundowany w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	[Redacted]	<p>opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61).</p> <p>Należy zauważyć, że dichlorek radu został uwzględniony jako komparator w raporcie AOTMiT z 2019 r. nr OT.4331.42.2018 dla leku Jevtana (kabazytaksel), również w raporcie NICE z 2016 r. zwrócono uwagę na brak porównania kabazytakselu z dichlorkiem radu-223.</p>

ABI – octan abirateronu; ART – terapia ukierunkowana na receptory androgenowe (ang. *androgen receptor axis-targeted therapies*); BSC - najlepsze leczenie wspomagające; DOC – docetaksel; ENZ – enzalutamid; KAB – kabazytaksel

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Cabazitaxel EVER Pharma (kabazytaksel) stosowanego w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel, z refundowanymi technologiami opcjonalnymi.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych i wtórnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w bazach głównych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli mężczyźni, chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC), leczeni wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.</p> <p>Uwzględniono poniższe linie leczenia dla kabazytakselu (KAB):</p> <p>Po leczeniu DOC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOC → KAB <p>Po leczeniu DOC i ART (ENZ lub ABI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOC → ENZ/ABI → KAB • ENZ/ABI → DOC → KAB. 	<p>Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia np. chorzy nieleczeni wcześniej DOC.</p> <p>W związku z tym, że KAB może być stosowany w określonych miejscach w ścieżce leczenia wykluczano badania, w których:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy stosowali uprzednio ENZ i ABI. Zgodnie z praktyką kliniczną w Polsce leki te nie mogą być stosowane sekwencyjnie po sobie oraz nie jest możliwe ponowne zastosowanie tego samego leku. Do analizy włączano jedynie badania, w których chorzy leczeni ENZ i ABI stanowili nie więcej niż 15% populacji; • opis i sposób prezentacji danych nie pozwala na określenie sekwencji leczenia np. nie można wykluczyć, że chorzy stosowali uprzednio ENZ i ABI; • wyniki przedstawiono łącznie dla różnych sekwencji leczenia. 	Komentarz w Tabeli 9. 10.
Interwencja	<p>Kabazytaksel w dawce 25 mg/m² pc., podawanej w 1-godz. infuzji dożylniej co 3 tygodnie, w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg, podawanym codziennie podczas leczenia.</p>	Inna niż wymieniona.	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> - Leki nakierowane na receptor androgenowy (octan abirateronu i enzalutamid). <p>ENZ w dawce 160 mg (cztery kapsułki miękkie po 40 mg) 1x/dobę.</p> <p>ABI w dawce 1 000 mg (cztery tabletki 250 mg) 1x/dobę.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) np. leki przeciwbólowe, kortykosteroidy. <p>Wnioskodawca wskazał, że w zależności od miejsca zastosowania KAB w schemacie terapeutycznym komparatorem będą:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Po leczeniu DOC: <ul style="list-style-type: none"> • DOC → ART (ENZ lub ABI) - Po leczeniu DOC i ART (ENZ lub ABI) <ul style="list-style-type: none"> • DOC → ENZ/ABI → BSC 	Inna niż wymieniona.	Komentarz w Tabeli 9. 10.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	• ENZ/ABI → DOC → BSC		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite chorych; • przeżycie wolne do progresji choroby; • odpowiedź na leczenie; • ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, bólu); • profil bezpieczeństwa. <p>W przypadku badań, w których przedstawiono jedynie wyniki dla interwencji badanej (brak wyników dla ramienia komparatora) włączane będą badania, w których opublikowano zarówno medianę OS, jak i PFS.</p>	Niezgodne z założonymi.	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy); • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa); • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji); • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie; • Publikacje pełnotekstowe; • Publikacje w językach: polskim i angielskim. 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy niesystematyczne; • Opisy przypadków; • Opracowania pogładowe; • Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście; • Publikacje w językach innych niż polski lub angielski. 	Brak uwag.

Skróty: ABI – octan abirateronu; ART – terapia ukierunkowana na receptory androgenowe (ang. *androgen receptor axis-targeted therapies*); BSC - najlepsze leczenie wspomagające; ENZ – enzalutamid; DOC – docetaksel; KAB – kabazytaksel; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz Medline przez PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów, rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register) oraz stron internetowych wybranych agencji rządowych (URPLWMIpB, EMA, FDA, ADRReports, WHO UMC). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano lipiec 2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, EMBASE, the Cochrane Library. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca nie odnalazł randomizowanych badań klinicznych, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy, w związku z tym w analizie uwzględniono:

- 15 przeglądów systematycznych opublikowanych od 2016 r.; natomiast w niniejszej AWA przedstawiono informacje z przeglądów, w których wykonano porównanie pośrednie kabazytakselu, octanu abirateronu

i enzalutamidu poprzez BSC u chorych wcześniej leczonych docetakselem (Fryzek 2018, Chen 2022, Tassinari 2018);

- 6 badań obserwacyjnych: CAPRO (Puente 2019), CASTOR (Caffo 2020), Caffo 2015, Gunduz 2015, Sonpavde 2015a, Houts 2014; w których porównano kabazytaksel z terapią antyandrogenową (octanem abirateronu lub enzalutamidem) stosowanych po leczeniu docetakselem;
- nie odnaleziono badań porównujących docetaksel z BSC, dlatego przedstawiono wyniki badań:
 - TROPIC – badanie RCT porównujące kabazytaksel i mitoksantron u chorych po uprzedniej terapii docetakselem. Zgodnie z AKL wnioskodawcy: *grupa leczona mitoksantronem przybliża efekt komparatora, ponieważ mitoksantron jest stosowany jako terapia paliatywna u chorych, którzy nie tolerują innych terapii. Skuteczność mitoksantronu, według wnioskodawcy, jest porównywalna do skuteczności prednizolonu w monoterapii, a więc leczenia objawowego.*
 - CARD – badanie RCT porównujące kabazytaksel i ART u chorych po uprzedniej terapii docetakselem oraz ART (przed lub po leczeniu docetakselem). Octan abirateronu podawano chorym, którzy wcześniej otrzymali enzalutamid. Z kolei enzalutamid podawano chorym, którzy wcześniej otrzymali octan abirateronu. Według wnioskodawcy w tej sytuacji zastosowanie 2 terapii ART przybliża efekt komparatora - BSC, ponieważ w przypadku leków tej samej klasy możliwe jest wystąpienie oporności krzyżowej na leczenie.
- 15 badań obserwacyjnych (retro- i prospektywnych), uwzględniających różne możliwe ścieżki leczenia KAB (maksymalnie 3 grupy w badaniu). W AKL wnioskodawcy uwzględniono wyniki dla tych grup (ścieżek leczenia) z badań, które odpowiadały kryteriom włączenia do przeglądu (CAPRISTANA, Conteduca 2019, Angelergues 2018, Cicero 2017, Kongsted 2016, Caffo 2015, CABARESC, Angelergues 2014, Lee 2014, Pezaro 2014, Buonerba 2013, Miyake 2021, Delanoy 2018, Al. Nakouzi 2015, Caffo 2015, Wissing 2015. Charakterystyka powyższych badań znajduje się w rozdz. 3.8.2 AKL wnioskodawcy.

W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono także wyniki z badań rzeczywistej praktyki klinicznej, celem przedstawienia dodatkowych informacji o skuteczności KAB w zależności od jego pozycjonowania w sekwencji leczenia, nie spełniające kryteriów komparatora dla wnioskowanej populacji (Angelergues 2018 i Delanoy 2018).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań RCT włączonych do AKL. Charakterystyka pozostałych badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy, w tym obserwacyjnych, znajduje się w rozdz. 3.8.2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
TROPIC (de Bono 2010, Oudard 2011, Bahl 2013a) Źródło finansowania: Sanofi	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, RCT fazy III, przeprowadzone metodą otwartą Hipoteza: <i>superiority</i> <u>Okres obserwacji:</u> mediana: 12,8 miesiąca (IQR: 7,8-16,9) Sekwencje leczenia: DOC → KAB DOC → MIT	Chorzy z mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu docetakselem. <u>Kryteria włączenia:</u> • <i>wiek ≥18 r.ż.</i> , • <i>stan sprawności w skali ECOG 0-2;</i> • <i>u chorych z chorobą mierzalną, udokumentowana progresja choroby wg kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych z ≥1 zmianą przerzutową trzewną lub do tkanki miękkiej;</i> • <i>u chorych z chorobą niemierzalną, zanotowane ≥2 kolejne wzrosty stężenia PSA w surowicy, w stosunku do wartości referencyjnej mierzonej w odstępie ≥1 tyg. lub pojawienie się ≥ 1 nowej zmiany wykazanej radiograficznie;</i> • <i>kastracyjny poziom testosteronu po zastosowaniu kastracji hormonalnej i/lub chirurgicznej;</i> • <i>odpowiednia czynność hematologiczna, wątroby, nerek i serca oraz frakcja wyrzutowa lewej komory > 50%.</i>	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> • <i>przeżycie całkowite;</i> <u>Pozostałe:</u> • <i>złożony punkt końcowy (przeżycie wolne od progresji choroby): progresja PSA; progresja nowotworu; progresja bólu; zgon;</i> • <i>odpowieź / progresja PSA;</i> • <i>obiektywna odpowiedź w oparciu o kryteria RECIST w przypadku chorych z chorobą możliwą do zmierzenia;</i> • <i>odpowieź na ból lub progresja bólu;</i> • <i>czas do progresji nowotworu (wg RECIST);</i> • <i>zdarzenia niepożądane.</i>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie mitoksantronem; radioterapia co najmniej 40% szpiku kostnego; leczenie przeciwnowotworowe inne niż analogi hormonu uwalniającego hormon luteinizujący stosowane w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania; aktywna neuropatia obwodowa lub zapalenie jamy ustnej ≥ 2. stopnia; inna poważna choroba (w tym rak wtórny); nadwrażliwość na leki zawierające polisorbat-80 lub prednizon. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>N=755</p> <ul style="list-style-type: none"> KAB 25 mg/m² i.v. przez 1 godz. co 21 dni + prednizon 10 mg/d, Mediana liczby cykli KAB: 6 (3; 10) <p>N=378</p> <ul style="list-style-type: none"> MIT 12 mg/m² i.v. przez 15-30 min. co 21 dni + prednizon 10 mg/d, N=377 Mediana liczby cykli MIT: 4 (2; 7) 	
CARD (de Wit 2019, Fizazi 2020) Źródło finansowania: Sanofi	RCT, fazy IV, otwarte, wieloośrodkowe (62 ośrodki, 13 krajów europejskich) Hipoteza: <i>superiority</i> <u>Okres obserwacji:</u> mediana: 9,2 (IQR: 5,6; 13,1) Sekwencje leczenia: DOC, ART → KAB DOC, ART → ART	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzony histologicznie mCRPC; stan sprawności wg skali ECOG 0-2; progresja choroby w czasie 12 mies. leczenia ABI/ENZ (przed lub po terapii DOC); kastracyjny poziom PSA w surowicy (<0,5 ng/ml); wcześniejsze leczenie ≥ 3 cyklami DOC; potwierdzona progresja choroby (na podstawie RECIST 1.1) lub ≥ 2 nowe zmiany kostne lub wzrost poziomu PSA. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>bd</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> KAB 25 mg/m² i.v. przez 1 godz. co 21 dni + prednizon 10 mg/d, N=129 Mediana liczby cykli KAB: 7,0 (1,0; 29,0) ART (ABI/ENZ) 12 mg/m² i.v. przez 15-30 min. co 21 dni + prednizon 10 mg/d, N=126 Mediana liczby cykli ART: 4,0 (1,0; 45,0) 	<ul style="list-style-type: none"> I rzędowe punkty końcowe: czas przeżycia wolnego od progresji choroby określonej na podstawie metody obrazowania; II rzędowe punkty końcowe: czas przeżycia wolnego od progresji choroby, czas przeżycia całkowitego, obiektywna odpowiedź na leczenie, odpowiedź PSA, czas do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym, czas do progresji bólu, odpowiedź w odniesieniu do bólu oraz czas do pogorszenia się wyniku wg FACT- P, bezpieczeństwo.

ABI – octan abirateronu; ART – terapia ukierunkowana na receptory androgenowe (ang. *androgen receptor axis-targeted therapies*); BSC – najlepsze leczenie wspomagające; ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; ENZ – enzalutamid; DOC – docetaksel; KAB – kabazytaksel; mCRPC – przerzutowy kastracyjno-oporny rak stercza (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); MIT – mitoksantron; IQR – rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*); PSA – swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate-specific antigen*); RCT – badanie kliniczne z randomizacją (ang. *randomized controlled trial*)

Należy ponadto zaznaczyć, że w badaniach obserwacyjnych (retro- i prospektywne) uwzględnionych w AKL wnioskodawcy nie wszędzie określono okres obserwacji, co utrudnia ich interpretację (podawano najczęściej okres zbierania danych do badania, lub okres czasu, w którym chorzy rozpoczynali leczenie). W poniższych tabelach przedstawiono definicje punktów końcowych i kwestionariuszy uwzględnionych w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy (na podstawie AKL wnioskodawcy, rozdz. 3.8.4).

Tabela 13. Definicje punktów końcowych w badaniach

Punkt końcowy	Definicja
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	<p>CASTOR, Angelergues 2018, Cicero 2017, Kongsted 2016 – wystąpienie klinicznej / radiologicznej / biochemicznej progresji choroby lub zgonu;</p> <p>CAPRO – (1) progresja kliniczna lub radiologiczna oraz (2) biochemiczna;</p> <p>CARD – (1) czas od randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji nowotworu wg kryteriów RECIST, progresji zmian w obrębie kości wg kryteriów PCWG2 lub zgonu; (2) czas od randomizacji do wystąpienia progresji</p>

Punkt końcowy	Definicja
	radiologicznej nowotworu wg kryteriów RECIST oraz PCWG2/progresji objawów/bólu;/zgon z jakiegokolwiek przyczyny; Gonduz 2015, Al Nakouzi 2015 – wystąpienie radiologicznej / biochemicznej progresji choroby lub zgonu; Houts 2014 – brak definicji progresji choroby; CAPRISTANA, Buonerba 2013, Wissing 2015 – czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; Conteduca 2019, Delanoy 2018 – czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia radiologicznej progresji choroby lub zgonu; Caffo 2015, CABARESC – czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby, którą definiowano zgodnie z kryteriami PCWG2; Miyake 2021 – biochemiczna progresja choroby; Angelergues 2014 – radiologiczna i/lub kliniczna progresja choroby zgodnie z kryteriami PCWG2; Lee 2014 – czas do wystąpienia złożonej progresji, którą definiowano jako wystąpienie ≥ 1 progresji określonych wg kryteriów PCWG2 (szczegóły AKL str. 72); Pezaro 2014 – czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji ocenianej na podstawie PSA, progresji nowotworu, progresji klinicznej lub zgonu; TROPIC – czas od randomizacji do wystąpienia pierwszej progresji PSA, progresji nowotworu/bólu lub zgonu; Sonpavde 2015a – w badaniu przedstawiono parametr TTF, czyli czas do niepowodzenia terapii, który definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia danej linii (pierwszej – TTF1 lub drugiej TTF2) do zakończenia leczenia kolejnej linii lub wystąpienia zgonu.
Czas przeżycia całkowitego	CARD, CABARESC, TROPIC – czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; CAPRISTANA, Kongsted 2016, Caffo 2015, Angelergues 2014, Delanoy 2018, Wissing 2015 – czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; Conteduca 2019, Cicero 2017, Al Nakouzi 2015 – czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu lub utraty chorego z obserwacji; CAPRO, Buonerba 2013 – czas od włączenia do badania do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; Angelergues 2018 – od rozpoczęcia leczenia mCRPC; Sonpavde 2015a – czas od rozpoczęcia leczenia II linii do wystąpienia zgonu lub daty cenzury danych, jeśli u chorego nie odnotowano zgonu; Miyake 2021, Lee 2014, Houts 2014 – brak definicji.
Odpowiedź PSA	Redukcja PSA o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych (wszystkie badania).
Czas do wystąpienia progresji PSA	TROPIC – czas od randomizacji do wystąpienia progresji nowotworu wg kryteriów RECIST.
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	TROPIC, CARD – wystąpienie odpowiedzi całkowitej lub częściowej wg kryteriów RECIST.

mCRPC – przerzutowy kastracyjno-oporny rak stercza (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); PCWG2 – The Prostate Cancer Clinical Trials Working Group; PSA – swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate-specific antigen*); RECIST – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TTF – czas do niepowodzenia terapii (ang. *time to failure*)

Tabela 14. Definicje kwestionariuszy i skal wykorzystanych w AKL

Kwestionariusz /skala	Definicja
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia. Składa się z dwóch części: opisowej oraz wizualnej skali analogowej EQ VAS. Część opisowa kwestionariusza zawiera 5 domen (wymiarów), takich jak: mobilność, samoobsługa, zwykłe, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Każdy z wymiarów respondent może ocenić na jednym z trzech (wersja kwestionariusza EQ-5D-3L) lub pięciu (wersja kwestionariusza EQ-5D-5L) poziomów, stawiając krzyżyk w okienku odpowiednim dla danego poziomu. Dla wersji kwestionariusza EQ-5D-3L są to poziomy: brak problemów (cyfra 1), umiarkowane problemy (cyfra 2), znaczne problemy (cyfra 3). W ten sposób stan zdrowia opisywany jest przy pomocy 5-cyfrowej liczby: cyfra kolejno dla każdej z domen. Możliwy jest więc opis 243 stanów zdrowia. EQ VAS stanowi skala od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobraźalny stan zdrowia. Respondent ma za zadanie ocenić swój stan zdrowia, łącząc kwadrat umieszczony obok skali z odpowiednim punktem na osi. ⁵
ECOG	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) zwana też skalą Zubroda służy do oceny ogólnej sprawności pacjenta w zakresie od 0 do 5 ⁶ , gdzie: 0 - prawidłowa sprawność, zdolność do wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń, 1 - obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy,

⁵ http://www.przegląd.amp.edu.pl/uploads/2015/3/170_3_44_2015.pdf

⁶ <https://www.mp.pl/medycynarodzinnna/skale/119778.skala-ecog>

Kwestionariusz /skala	Definicja
	2 - zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia, 3 - ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia, 4 - konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby, 5 - zgon.
FACT-G	Kwestionariusz oceny jakości życia w chorobach onkologicznych (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) składający się z 27 stwierdzeń obejmujący 4 podskale funkcjonowania (fizyczne, społeczne/rodzinne, emocjonalne, poznawcze), składające się na ogólny wynik; ocena wg 5-stopniowej skali odpowiedzi: 0 (wcale) do 4 (bardzo mocno). Max. wynik 100 pkt.
FACT-P	<i>Kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (FACT-P, ang. Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate) 39-elementowy kwestionariusz: dotyczący funkcjonalnej oceny terapii nowotworów, specyficznej dla raka gruczołu krokowego. Składa się z 5 domen, oceniających jakość życia w zakresie: dobrostanu fizycznego, dobrostanu społecznego i rodzinnego, dobrostanu emocjonalnego, dobrostanu funkcjonalnego oraz dolegliwości specyficznych dla wybranego typu nowotworu. Każdy element może zostać oceniony w skali od 0 do 4 punktów. Narzędzie to należy do grupy kwestionariuszy FACT (Funkcjonalna Ocena Terapii Raka, ang. Functional Assessment of Cancer Therapy), w których stosuje się liczne podskale, odpowiadające objawom towarzyszącym różnym chorobom. Pierwsze 4 domeny stanowią ocenę według wersji ogólnej kwestionariusza (FACT-G, ang. Functional Assessment of Cancer Therapy–General), natomiast piąta domena jest typowa dla chorób nowotworowych (Stone 2008). W pytaniach dotyczących dolegliwości związanych z rakiem gruczołu krokowego wyróżniono skalę związaną z symptomami choroby (PCS, ang. prostate cancer symptoms) oraz towarzyszącym jej bólem (PRS, ang. pain-related score). Wynik oceny za pomocą narzędzia FACT-P zawierał się w przedziale od 0 do 156 punktów. Wyższa ocena wyniku w formie punktacji wskazuje na lepszą jakość życia.⁷</i>

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; FACT – kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy*)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu badań eksperymentalnych z grupą kontrolną za pomocą skali Jadada. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS, a badania jednoramienne w skali NICE. Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook. Jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2. Szczegółowa ocena publikacji włączonych do AKL znajduje się w rozdz. 3.8 i 17.5 AKL wnioskodawcy.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu TROPIC i CARD w każdej z ocenianych domen oceniano jako niskie, z wyjątkiem zaślepienia oceny wyników badania CARD, które oceniono jako wysokie. Badania TROPIC i CARD zostały ocenione na 3/5 w skali Jadada. Badania jednoramienne oceniono w skali NICE na 5-7/8, szczegółowa ocena (w skali NOS) pozostałych badań obserwacyjnych znajduje się w rozdz. 3.8.2.3 AKL wnioskodawcy. Przeglądy systematyczne uwzględnione w niniejszej AWA zostały ocenione w skali AMSTAR 2 jako bardzo niskiej jakości (Chen 2022, Fryzek 2018 i Tassinari 2018). Ocena badań przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 15. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach CARD i TROPIC na podstawie wnioskodawcy i analityków Agencji

Domena	Ocena ryzyka	
	TROPIC	CARD
Randomizacja	niskie	niskie
Utajnienie kodu randomizacji	niskie	niskie
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	niskie	niskie
Zaślepienie oceny wyników badania	niskie	wysokie
Niepełne dane na temat wyników	niskie	niskie
Wybiórcze raportowanie	niskie	niskie
Inne źródła błędów	niskie	niskie

⁷ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/066/AW/66_OT.4231.21.2021_Erleada_AKL.pdf

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- o *Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących KAB vs ART oraz KAB vs BSC we wnioskowanej populacji (rozdz. 14 AKL);*

Uwaga analityka AOTMiT: do AKL włączono badania TROPIC i CARD niespełniające kryteriów włączenia pod względem komparatora (zgodnie z kryteriami włączenia do przeglądu wnioskodawcy BSC obejmuje kortykosteroidy i leki przeciwbólowe), ponadto należy zaznaczyć, że mitoksantron nie jest refundowany w Polsce, według ChPL jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z kortykosteroidami w leczeniu paliatywnym (np. łagodzeniu bólu) w związku z opornym na kastrację, zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego.

- o *(...) badania TROPIC i CARD zostały ocenione na 3 pkt. w skali Jadada, ponieważ badania nie były zaślepione. Należy jednak podkreślić, że ocena obiektywnych punktów końcowych (m.in. czasu przeżycia całkowitego, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, odpowiedzi PSA) nie jest podatna na interpretację chorego. W związku z powyższym ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji oceniono jako niskie, a ogólna ocena wg Cochrane wskazuje na niskie ryzyko błędu systematycznego (rozdz. 14 AKL);*
- o *W części badań obserwacyjnych nie przedstawiono informacji o dawkowaniu interwencji, jednakże biorąc pod uwagę, że badania te dotyczyły rzeczywistej praktyki klinicznej, można założyć, iż leki te stosowano zgodnie ze standardowym schematem dawkowania. (str. 36 AKL);*

Uwaga analityka AOTM: nie można określić, czy wszystkie badania włączone przez wnioskodawcę spełniały kryteria włączenia pod względem dawki kabazytakselu. Ponadto w części badań włączonych do AKL (w tym TROPIC i CARD) kryteria włączenia dopuszczały możliwość udziału pacjentów o stanie sprawności według ECOG w zakresie 0-2. Należy zauważyć, że [redacted].

- o W badaniach pierwotnych uwzględnionych w analizie, mediana liczby zastosowanych cykli KAB była różna i zawierała się w zakresie od 4 do 8 cykli. (str. 36 AKL)

Uwaga analityka AOTMiT [redacted]

[redacted] ChPL Cabazitaxel [redacted] nie wskazuje na maksymalną ilość możliwych do zastosowania cykli leczenia [redacted]

- o W przypadku badań porównujących KAB vs ART jedynie w badaniu Sonpavde 2015a przedstawiono medianę liczby cykli leczenia kabazytaksel (5 cykli). (str. 36 AKL) (...) *Maksymalny czas trwania leczenia w badaniu TROPIC obejmował 10 cykli leczenia w każdej grupie. Mediana liczby otrzymanych cykli w grupie KAB wyniosła 6. Większość chorych (76%) otrzymało >90% zaplanowanej dawki kabazytakselu. Dla porównania mediana liczby otrzymanych cykli w grupie leczonej mitoksantronem wyniosła 4. W związku z powyższym ekspozycja na lek w grupie badanej była wyższa niż w grupie kontrolnej (str. 173 AKL);*
- o *(...) źródła danych opisujące rzeczywistą praktykę kliniczną, w tym badanie przeprowadzone na licznej kohorcie chorych potwierdzają, że kabazytaksel w II linii leczenia jest częściej oferowany chorym z większym obciążeniem klinicznym. (str. 36 AKL)*
- o W badaniu Gonduz 2015 ograniczeniem analizy przeżycia wolnego od progresji choroby jest niewielka liczba chorych w ramieniu kontrolnym i badanym, a także brak szczegółowej charakterystyki chorych w obu grupach. (str. 108 AKL);

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- o Wnioskodawca w ramach AKL przedstawił wyniki badania RCT CARD porównującego kabazytaksel i ART u chorych po uprzedniej terapii docetaksemem oraz ART (przed lub po leczeniu docetaksemem). Octan abirateronu podawano chorym, którzy wcześniej otrzymali enzalutamid. Z kolei enzalutamid podawano chorym, którzy wcześniej otrzymali octan abirateronu. Według wnioskodawcy w tej sytuacji zastosowanie 2 terapii ART przybliży efekt komparatora - BSC, ponieważ w przypadku leków tej samej klasy możliwe jest wystąpienie oporności krzyżowej na leczenie.

Zgodnie z AWA Xtandi (enzalutamid), raport AOTMiT nr OT.4231.15.2021⁸: w przypadku leków tej samej klasy możliwe jest wystąpienie oporności krzyżowej na leczenie. Dostępne dane kliniczne pochodzące z badań retrospektywnych wskazują na istnienie oporności krzyżowej między lekami skierowanymi na receptor antyandrogenowy, tj. między enzalutamidem a octanem abirateronu (Shore 2017, Lombard 2018). Eksperci kliniczni, których stanowiska wykorzystano w analizie weryfikacyjnej (AWA) dot. Xtandi (OT.4351.1.2017) wskazują na niskie prawdopodobieństwo (wg jednego z ekspertów poniżej 30%) uzyskania odpowiedzi klinicznej/biochemicznej po zastosowaniu enzalutamidu po wcześniejszym użyciu abirateronu w leczeniu CRPC (AWA Xtandi OT.4351.1.2017, Odpowiedź MZ interpelacja 22665). Jednakże mimo zjawiska oporności krzyżowej niektórzy pacjenci mogą odnieść kliniczną korzyść z zastosowania drugiej terapii antyandrogenowej (Shore 2017).

- o w badaniach obserwacyjnych (retro- i prospektywne) uwzględnionych w AKL wnioskodawcy nie wszędzie określono okres obserwacji, co utrudnia ich interpretację (podawano najczęściej okres zbierania danych do badania, lub okres, w którym chorzy rozpoczęli leczenie).

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- (...) w badaniach efektywności klinicznej kabazytakselu obserwowano duży rozrzut wyników dotyczących mediany OS oraz mediany PFS. Wyniki te mogą odzwierciedlać heterogeniczność badań, a tym samym różnice w metodyce, wyjściowej charakterystyce chorych oraz definicji progresji choroby. Fakt ten może utrudniać interpretację wyników, ale jednocześnie dowodzi o tym, że chorzy z mCRCP w rzeczywistej praktyce klinicznej będą się różnić między sobą w zakresie różnych czynników prognostycznych (rozdz. 14 AKL);
- Schemat przypisywania terapii w mCRPC może się (...) różnić w zależności od stanu chorego, dlatego interpretacja wyników może być ograniczona ze względu na błąd selekcji. (str. 37 AKL);
- Analiza danych demograficznych oraz wnioski autorów z badań wskazują, że charakterystyka chorych, którym przepisuje się octan abirateronu i kabazytaksel może różnić się między sobą. Octan abirateronu jest bardziej preferowany w II linii leczenia u chorych z mniejszym obciążeniem chorobą niż inne terapie (w tym kabazytaksel) [Puente 2019]. Schemat przypisywania terapii zależy od stanu chorego, dlatego interpretacja wyników badań bez randomizacji może być ograniczona ze względu na błąd selekcji. W badaniach obserwacyjnych wyjściowa charakterystyka chorych często jest niezrównoważona między grupami, dlatego konieczne jest dopasowanie tych różnic, co wykonuje się m.in. za pomocą modelu regresji [Brazauskas 2016]. (str. 99 AKL);
- Badania, dla których przeprowadzono zestawienie wyników dla KAB cechowały się zróżnicowaniem pod względem wyjściowej charakterystyki populacji. Czynniki takie jak stan sprawności, rodzaj przerzutów, stopień złośliwości nowotworu, stężenie hemoglobiny, dehydrogenazy mleczanowej, fosfatazy alkalicznej czy czas trwania leczenia różniły się między badaniami. Co więcej, stwierdzono rozbieżności pod względem rodzaju raportowanych parametrów na początku badania czy odsetkiem danych brakujących. (...) Ze względu na omówioną powyżej heterogeniczność badań nie było możliwe przeprowadzenie zbiorczej analizy wyników. (str. 38 AKL);
- Szczególną uwagę należy zwrócić na różnice w definiowaniu progresji choroby między badaniami, dla których zestawiono wyniki skuteczności dla sekwencji DOC → KAB oraz DOC → ART → KAB. W większości badań oceniano złożoną progresję choroby, na którą składały się: progresja radiologiczna, biochemiczna (PSA) lub kliniczna. W części badań progresja choroby obejmowała progresję radiologiczną/kliniczną lub progresję radiologiczną/PSA. Rzadziej do oceny progresji choroby stosowano wyłącznie biochemiczną progresję choroby. Należy zauważyć, iż w przypadku najszerszej definicji progresji możliwe jest jej wcześniejsze wykrycie, a więc trudniej jest osiągnąć dłuższy czas PFS. Nie zawsze autorzy zdefiniowali jak określano każdą z wymienionych progresji choroby lub ich definicje mogły się różnić np. progresja kliniczna mogła obejmować progresję bólu (badanie Buonerba 2013), wystąpienie bólu w miejscu, w którym wcześniej nie występował (badanie Cicero 2017) czy progresję objawów określoną jako pogorszenie stanu sprawności wg ECOG i/lub nasilenie bólu (badanie Lee 2014). Na długość mediany PFS wpływa również częstość wykonywania badań obrazowych, która może przyczyniać się do skrócenia lub wydłużenia obserwowanego PFS lub skutkować nie wykryciem

⁸https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/060/AWA/60_AWA_OT.4231.15.2021_Xtandi_2021.06.01_BIP_R_EOPTR.pdf

progresji. Nie we wszystkich badaniach wskazano w jakich przedziałach czasowych dokonywano oceny PFS lub okresy te mogły się różnić między badaniami. (...) w części włączonych badań odnotowano braki w szczegółowym opisie mierzonych parametrów oraz różnice w definicjach progresji choroby, które obok różnic w charakterystyce wyjściowej chorych, mogą mieć wpływ na rozrzut obserwowanych wartości PFS. (str. 145 AKL);

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W ramach oceny skuteczności przedstawiono wyniki dla istotnych z punktu widzenia problemu zdrowotnego punktów końcowych. Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdz. 5-8 AKL wnioskodawcy. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

a) Wyniki dla porównania DOC → KAB vs DOC → ART - zestawienie wyników 6 badań obserwacyjnych

Przeżycie całkowite (OS)

W 2 z 4 badań obserwacyjnych - CAPRO i Sonpavde 2015a odnotowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko zgonu w grupie KAB vs ABI. Mediana OS w badaniu CAPRO w grupie KAB wyniosła 20,3 mies., a w grupie ABI nie została osiągnięta. Z kolei mediana OS w badaniu Sonpavde 2015a w grupie KAB wyniosła 7,0 mies. (5,0; 12,0), a w grupie ABI 17,0 mies. (14,0; n/o). W dwóch pozostałych badaniach – Caffo 2015 i Houts 2014 nie zaobserwowano IS różnic.

Przedstawiona w analizie wnioskodawcy regresja Coxa uwzględniająca zmienne (np. wynik w skali Gleasona, zwiększone stężenie LDH, niedokrwistość, zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej) pomiędzy grupami pacjentów stosujących KAB i ABI, wykazała brak istotnej statystycznie różnicy między grupami w ocenie ryzyka wystąpienia zgonu. Jedynie w badaniu Houts 2014 analiza Coxa wykazała, że ryzyko zgonu w grupie KAB jest istotnie statystycznie niższe niż w grupie ABI. W badaniu Caffo 2015 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą KAB vs ENZ w ocenie ryzyka wystąpienia zgonu. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – mediana przeżycia całkowitego (OS)

Badanie	DOC → KAB		DOC → ABI		HR (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)		
Czas przeżycia całkowitego [mies.]						
CAPRO (Puente 2019)	44 [^]	20,3 (bd)	100	n/o	2,5 (0,4; 4,8)	p=0,004
Sonpavde 2015a	54	7,0 (5,0; 12,0)	183	17,0 (14,0; n/o)	bd	p=0,0002
Caffo 2015	89	26 (bd)	143	20 (bd)	bd	bd
Houts 2014	60	13,91 (9,87; 19,04)	71	10,56 (7,83; 15,09)	bd	p=0,271*
Skumulowany czas przeżycia całkowitego [mies.]						
CAPRO (Puente 2019)	44	bd	97	bd	2,4 (0,4; 4,5)	p=0,008
Czas przeżycia całkowitego - analiza skorygowana o różnice w charakterystyce chorych (regresja Coxa**)						
CAPRO (Puente 2019)	44	bd	100	bd	1,1 (0,9; 1,4)	p=0,484
Sonpavde 2015a	54	bd	183	bd	bd	p=0,1183
Houts 2014	60	bd	71	bd	0,59 (0,37; 0,94)	p=0,0258
Badanie	DOC → KAB		DOC → ENZ		HR (95% CI)	Wartość p

	N	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)		
Czas przeżycia całkowitego [mies.]						
Caffo 2015	89	26 (b/d)41	28	bd	bd	bd

ABI – ostan abirateronu; ART – terapia ukierunkowana na receptory androgenowe (ang. *androgen receptor axis-targeted therapies*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DOC – docetaksel, ENZ – enzalutamid; HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), n/o – nie osiągnięto, OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), KAB – kabazytaksel, N – liczebność osób ogółem w grupie

* p-value odnosi się do porównania 3 grup terapeutycznych tj. DOC → KAB, DOC → ART i DOC → inna terapia (ketokonazol, mitoksantron, związki platyny i docetaksel). Zgodnie z informacją autorów badania nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między ww. interwencjami.

** uwzględniająca zmienne związane z rodzajem terapii przepisywanej w II linii leczenia tj. wiek, wyn k w skali Gleasona, zwiększone stężenie LDH, niedokrwistość, zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej.

^ u chorych w grupie KAB raportowano wyższy odsetek chorych z ECOG=2, z wynikiem w skali Gleason ≥8, przerzutami do kości, niedokrwistością, podwyższonym stężeniem LDH i podwyższonym stężeniem fosfatazy alkalicznej, co może świadczyć o gorszym rokowaniu tej kohorty.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Definicja przeżycia wolnego od progresji choroby różniła się pomiędzy ocenianymi badaniami (patrz: **Tabela 13**). Wyniki AKL wskazują na istotnie statystycznie niższą korzyść z leczenia KAB niż ART w odniesieniu do PFS w przypadku badań CASTOR (KAB vs ART) i CAPRO (KAB vs ABI) (w przypadku czasu przeżycia wolnego od progresji klinicznej/radiologicznej). Autorzy badania CASTOR podali, że interpretacja istotności klinicznej dla różnicy między grupami jest ograniczona⁹. W badaniach Gonduz 2015 i Houts 2014 różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Wyniki uzupełniających analiz Coxa, uwzględniających dodatkowe zmienne, których dobór był różny w zależności od badania, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między KAB vs ART w ocenie PFS (badania CASTOR, CAPRO i Houts 2014). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Badanie	Definicja progresji	DOC → KAB		DOC → ART (ENZ/ABI)		HR (95% CI)	p
		N	Mediana [mies.] (95% CI)	N	Mediana [mies.] (95% CI)		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby [mies.]							
CASTOR	Progresja kliniczna/radiologiczna/biochemiczna/zgon	299	5,6 (4,93; 6,27)	592	6,1 (5,69; 6,51)	1,31 (1,14; 1,51)	p<0,001
Badanie	Definicja progresji	DOC → KAB		DOC → ABI		HR (95% CI)	p
		N	Mediana [mies.] (95% CI)	N	Mediana [mies.] (95% CI)		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby [mies.]							
CAPRO	Progresja kliniczna/radiologiczna	44	6,4 (b/d)	100	8,7 (bd)	1,75 (1,18; 2,63)	p=0,005
	Progresja biochemiczna	44	9,9 (b/d)	100	9,2 (bd)	1,28 (0,81; 2,04)	p=0,29
Gunduz 2015	Progresja radiologiczna/biochemiczna/zgon	13	5,9 (b/d)	30	6,7 (bd)	bd	p=0,213
Houts 2014	Brak definicji progresji choroby	60	5,23 (3,39; 6,08)	71	6,05 (3,91; 7,83)	bd	p=0,616
Skumulowany czas przeżycia wolnego od progresji choroby [mies.]							
CAPRO	Progresja kliniczna/radiologiczna	44	bd	100	bd	1,77 (1,18; 2,65)	p=0,005
	Progresja biochemiczna	44	bd	100	bd	1,28 (0,81; 2,04)	p=0,290
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – regresja Coxa [mies.]							

⁹ Według wnioskodawcy na różnicę między grupami może wpływać m.in. czas leczenia, ponieważ ART stosuje się aż do wystąpienia progresji choroby, przy czym leczenie KAB trwa zwykle 9-10 cykli. Ponadto określono, że chorzy w grupie DOC → KAB w porównaniu z grupą DOC → ART byli istotnie statystycznie: młodsi, o gorszym stanie sprawności, wyższym stężeniem fosfatazy alkalicznej i PSA. Stwierdzono, że chorzy w grupie KAB to chorzy z bardziej zaawansowaną chorobą.

Badanie	Definicja progresji	DOC → KAB		DOC → ART (ENZ/ABI)		HR (95% CI)	p
		N	Mediana [mies.] (95% CI)	N	Mediana [mies.] (95% CI)		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby [mies.]							
CAPRO	Progresja kliniczna/radiologiczna	44	bd	100	bd	0,89 (0,67; 1,18)	p=0,42
	Progresja biochemiczna	44	bd	100	bd	0,82 (0,61; 1,10)	p=0,184
Houts 2014	Brak definicji progresji choroby	60	bd	71	bd	bd	p=0,701
Sonpavde 2015a	Analiza uwzględniająca czynniki rokownicze*	54	3,0 (2,0; 4,0)	183	4,0 (3,0; 5,0)	bd	p=0,648

ABI – octan abirateronu; ART – terapia ukierunkowana na receptory androgenowe (ang. androgen receptor axis-targeted therapies); bd – brak danych; CI – przedział ufności (ang. confidence interval); DOC – docetaksel; ENZ – enzalutamid; HR – hazard względny (ang. hazard ratio); KAB – kabazytaksel; N – liczebność osób ogółem w grupie

* Autorzy zidentyfikowali następujące istotnie statystycznie zmienne prognostyczne dla dwulekowej sekwencji leczenia: stosowanie leków narkotycznych, czas leczenia, stężenie hemoglobiny

Odpowiedź PSA

W badaniu CASTOR redukcja poziomu PSA o $\geq 50\%$ występowała istotnie statystycznie częściej w grupie KAB niż w grupie ART (43,7% vs 37,3%). Także w badaniu Caffo 2015 stwierdzono istotną statystycznie wyższą częstość występowania odpowiedzi PSA u chorych z grupy KAB w porównaniu z grupą ABI (ok. 47% vs 31%), w badaniu CAPRO nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami KAB i ABI w ocenie szansy wystąpienia odpowiedzi PSA. Również dla porównania KAB z ENZ (Caffo 2015) różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Odpowiedź PSA (redukcja poziomu PSA o $\geq 50\%$)

Badanie	DOC → KAB		DOC → ART (ENZ/ABI)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	p	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N				
CASTOR	b/d (43,7)	b/d	b/d (37,3%)	b/d	n/o*	n/o*	p=0,05	-
Badanie	DOC → KAB		DOC → ABI		OR (95% CI)	RD (95% CI)	p	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N				
CAPRO	10 (32,3)	31	43 (47,3)	91	0,53 (0,23; 1,25)	-0,15 (-0,34; 0,04)	NS	-
Caffo 2015	42 (47,2)	89	44 (30,8)	143	2,01 (1,16; 3,47)	0,16 (0,04; 0,29)	TAK	NNT=7 (4; 25)
Badanie	DOC → KAB		DOC → ENZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N				
Caffo 2015	42 (47,2)	89	10 (35,7)	28	1,61 (0,67; 3,87)	0,11 (-0,09; 0,32)	NS	-

ABI – octan abirateronu; ART – terapia ukierunkowana na receptory androgenowe (ang. androgen receptor axis-targeted therapies); DOC – docetaksel; ENZ – enzalutamid; KAB – kabazytaksel; NNH – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed-to-harm); NNT – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed-to-treat); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); PSA – antygen gruczołu krokowego (ang. prostate-specific antigen); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

* niemożliwe do obliczenia, autorzy nie określili liczby chorych w każdej z grup terapeutycznych.

Ocena bólu

Występowanie bólu oceniano jedynie w badaniu Houts 2014. Na początku badania (w momencie rozpoczęcia II linii leczenia) ból o nasileniu co najmniej łagodnym wystąpił u wyższego odsetka chorych w grupie ABI niż w grupie KAB. Z kolei różnica między częstością występowania bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego na początku badania nie była istotna statystycznie. Ocena nasilenia bólu w dowolnym momencie w czasie badania wykazała brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do bólu o nasileniu co najmniej łagodnym / oraz bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ocena bólu

Badanie	Okres obserwacji	Ocena bólu	DOC → KAB		DOC → ABI		p*
			n (%)	N	n (%)	N	
Houts 2014	Początek badania	Ból o nasileniu co najmniej łagodnym	34 (56,7)	60	56 (78,9)	71	p <0,024
	Dowolny moment w czasie badania		42 (70,0)	60	60 (84,5)	71	p=0,062
	Początek badania	Ból o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	22 (36,7)	60	19 (26,8)	71	p=0,289
	Dowolny moment w czasie badania		37 (61,7)	60	35 (49,3)	71	p=0,126

ABI – octan abirateronu; DOC – docetaksel; KAB – kabazytaksel

* p-value odnosi się do porównania 3 grup terapeutycznych tj. KAB, ART i inna terapia (ketokonazol, mitoksantron, związki platyny i docetaksel). W związku z powyższym odstąpiono od liczenia parametrów względnych i ograniczono się wyłącznie do przedstawienia wartości p-value wskazanych przez autorów badania.

a) Wyniki dla porównania KAB vs BSC stosowanych po DOC (w badaniach tych komparator nie spełnia definicji komparatora przedstawionej w APD wnioskodawcy)

W badaniu TROPIC mediana liczby otrzymanych cykli w grupie KAB wyniosła 6. Większość chorych (76%) otrzymało >90% zaplanowanych dawek kabazytakselu. Dla porównania mediana liczby otrzymanych cykli w grupie leczonej mitoksantronem wyniosła 4. W związku z powyższym ekspozycja na lek w grupie badanej była wyższa niż w grupie kontrolnej.

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu TROPIC zaobserwowano statystycznie istotnie dłuższą medianę przeżycia całkowitego w grupie KAB vs MIT (BSC), mediana OS w grupie KAB wyniosła 15,1 mies., a w grupie MIT 12,7 mies. Wyniki badania TROPIC utrzymywały się dla dłuższego okresu obserwacji. Podobne wyniki otrzymano w badaniu CARD, w którym KAB stosowany był po docetakselu i ART – mediana OS w grupie KAB wyniosła 13,6 mies., a w grupie ART 11,0 mies. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Czas przeżycia całkowitego, KAB vs BSC

Badanie	OBS, mediana (IQR) [mies.]	DOC → KAB		DOC → MIT		HR (95% CI)	p
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
TROPIC [^] (de Bono 2010)	12,8 (7,8; 16,9)	15,1 (14,1; 16,3)	378	12,7 (11,6; 13,7)	377	0,70 (0,59; 0,83)	p <0,0001
TROPIC [^] (Oudard 2011)	25,5 (20,7; 30,0)	15,1 (14,1; 16,3)	378	12,7 (11,6; 13,7)	377	0,72 (0,61; 0,84)	p <0,0001
Badanie	OBS, mediana (IQR) [mies.]	DOC, ART → KAB		DOC, ART → ART		HR (95% CI)	p
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
CARD ^{^^} (de Wit 2019)	9,2 (5,6; 13,1)	13,6 (11,5; 17,5)	129	11,0 (9,2; 12,9)	126	0,64 (0,46; 0,89)	p=0,008

ART – terapia ukierunkowana na receptory androgenowe (ang. androgen receptor axis-targeted therapies); DOC – docetaksel; HR – hazard względny (ang. hazard ratio); IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. interquartile range); KAB – kabazytaksel; MIT – mitoksantron; OBS – okres obserwacji

[^]dane dla daty odcięcia 25.09.2009 r.

^{^^}dane dla daty odcięcia 27.03.2019 r.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu TROPIC zaobserwowano statystycznie istotnie dłuższą medianę przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie KAB vs MIT (BSC) – mediana PFS w grupie KAB wyniosła 2,8 mies., a w grupie MIT 1,4 mies. W badaniu CARD w grupie KAB wykazano również istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby (ogółem a także określonej na podstawie metody obrazowania) w porównaniu z ART.

W badaniu CARD kabazytaksel wykazywał istotną statystycznie wyższą skuteczność w odniesieniu do PFS ocenianego na podstawie metody obrazowania względem grupy kontrolnej niezależnie od zastosowanego ART (ENZ lub ABI). Wnioskodawca zwraca uwagę, iż definicja PFS w badaniu TROPIC była najszersza, gdyż możliwe

było wcześniejsze wykrycie progresji choroby, a więc trudniej było osiągnąć dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby, KAB vs BSC

Badanie	OBS, mediana (IQR) [mies.]	DOC → KAB		DOC → MIT		HR (95% CI)	p
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby [mies.]							
TROPIC [^] (de Bono 2010)	12,8 (7,8; 16,9)	2,8 (2,4; 3,0)	378	1,4 (1,4; 1,7)	377	0,74 (0,64; 0,86)	p <0,0001
Badanie	OBS, mediana (IQR) [mies.]	DOC, ART → KAB		DOC, ART → ART		HR (95% CI)	p
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby określonej na podstawie metody obrazowania [mies.]							
CARD ^{^^} (de Wit 2019)	9,2 (5,6; 13,1)	8,0 (5,7; 9,2)	129	3,7 (2,8; 5,1)	126	0,54 (0,40; 0,73)	p <0,001
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby [mies.]							
CARD ^{^^} (de Wit 2019)	9,2 (5,6; 13,1)	4,4 (3,6; 5,4)	129	2,7 (2,4; 2,8)	126	0,52 (0,40; 0,68)	p <0,001
Badanie	OBS, mediana (IQR) [mies.]	DOC, ART → KAB		DOC, ABI → ENZ		HR (95% CI)	p
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby określonej na podstawie metody obrazowania [mies.]							
CARD ^{^^} (de Wit 2019)	9,2 (5,6; 13,1)	b/d	129	b/d	66	0,57 (0,36; 0,90)	p <0,05
Badanie	OBS, mediana (IQR) [mies.]	DOC, ART → KAB		DOC, ENZ → ABI		HR (95% CI)	p
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby określonej na podstawie metody obrazowania [mies.]							
CARD ^{^^} (de Wit 2019)	9,2 (5,6; 13,1)	b/d	129	b/d	58	0,44 (0,29; 0,67)	p <0,05

ABI – octan abirateronu; ART – terapia ukierunkowana na receptory androgenowe (ang. androgen receptor axis-targeted therapies); DOC – docetaksel; ENZ – enzalutamid; HR – hazard względny (ang. hazard ratio); IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. interquartile range); KAB – kabazytaksel; MIT – mitoksantron; OBS – okres obserwacji

[^]dane dla daty odcięcia 25.09.2009 r.

^{^^}dane dla daty odcięcia 27.03.2019 r.

Pozostałe punkty końcowe

W badaniu TROPIC zaobserwowano statystycznie istotnie dłuższą medianę czasu do wystąpienia progresji nowotworu w grupie KAB vs MIT (BSC), a także statystycznie istotnie dłuższą medianę czasu do wystąpienia progresji PSA. Nie zaobserwowano natomiast różnic znamiennych statystycznie pomiędzy KAB i MIT w ocenie czasu do progresji bólu i czasu do pogorszenia się stanu sprawności wg ECOG w badaniu TROPIC, a także w czasie do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym między grupą badaną i kontrolną w badaniu CARD. Z kolei w badaniu CARD czas do progresji bólu był istotnie statystycznie dłuższy u chorych leczonych KAB w porównaniu z ART. W badaniu CARD oceniano także czas do pogorszenia się wyniku wg FACT. Czas do pogorszenia się wyniku był istotnie statystycznie dłuższy w grupie KAB w porównaniu z grupą ART dla podskali samopoczucia emocjonalnego oraz podskali oceniającej ból. Dla pozostałych podskali tj. wskaźnika wyników badań, samopoczucia fizycznego, samopoczucia społeczne/rodzinnego, samopoczucia związanego z funkcjonowaniem oraz podskali raka prostaty różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Pozostałe punkty końcowe, porównanie KAB vs BSC

Badanie	OBS, mediana (IQR) [mies.]	DOC → KAB		DOC → MIT		HR (95% CI)	p
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do wystąpienia progresji nowotworu [mies.]							
TROPIC [^] (de Bono 2010)	12,8 (7,8; 16,9)	8,8 (3,9; 12,0)	378	5,4 (2,3; 10,0)	377	0,61 (0,49; 0,76)	p <0,0001
Czas do wystąpienia progresji PSA [mies.]							
TROPIC [^] (de Bono 2010)	12,8 (7,8; 16,9)	6,4 (2,2; 10,1)	378	3,1 (0,9; 9,1)	377	0,75 (0,63; 0,90)	p=0,001
Czas do progresji bólu [mies.]							
TROPIC [^] (de Bono 2010)	12,8 (7,8; 16,9)	11,1 (2, n/o)	378	n/o	377	0,91 (0,69; 1,19)	p=0,52
Czas do pogorszenia się stanu sprawności wg ECOG [mies.]							
TROPIC [^] (de Bono 2010)	12,8 (7,8; 16,9)	b/d	357	b/d	364	0,776 (0,558; 1,080)	p=0,1328
Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	DOC, ART → KAB		DOC, ABI → ENZ		HR (95% CI)	p
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym [mies.]							
CARD ^{^^} (de Wit 2019)	9,2 (5,6; 13,1)	n/o (20,0; n/o)	129	16,7 (10,8; n/o)	126	0,59 (0,35; 1,01)	p=0,05
Czas do progresji bólu [mies.]							
CARD ^{^^} (de Wit 2019)	9,2 (5,6; 13,1)	n/o (n/o; n/o)	111	8,5 (4,9; n/o)	109	0,55 (0,32; 0,97)	p=0,035
Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	DOC, ART → KAB		DOC, ART → ART		HR (95% CI)	p
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do pierwszego pogorszenia wyniku FACT-P [mies.]							
CARD ^{^^} (Fizazi 2020)	FACT-P – wynik całkowity	14,8 (6,3; n/o)	108	8,9 (6,3; n/o)	114	0,72 (0,44; 1,20)	-
	FACT-G – wynik całkowity	14,8 (8,8; n/o)	108	11,4 (11,4; n/o)	114	0,71 (0,42; 1,18)	-
	Wskaźnik wyników badań	14,8 (8,5; n/o)	108	8,9 (6,3; n/o)	114	0,65 (0,39; 1,09)	-
	Samopoczucie fizyczne	14,8 (4,9; n/o)	108	8,9 (4,3; n/o)	114	0,82 (0,51; 1,30)	-
	Samopoczucie społeczne/rodzinne	14,8 (7,9; 14,8)	108	8,9 (6,3; n/o)	114	1,03 (0,61; 1,73)	-
	Samopoczucie emocjonalne	n/o (n/o; n/o)	108	13,7 (6,3; n/o)	114	0,46 (0,25; 0,87)	p=0,015
	Samopoczucie związane z funkcjonowaniem	n/o (5,9; n/o)	108	8,9 (4,8; n/o)	114	0,81 (0,51; 1,28)	-
	Podskala dla raka prostaty	14,8 (9,8; n/o)	108	8,9 (4,8; n/o)	114	0,68 (0,42; 1,08)	-
	Podskala oceniająca ból	10,4 (8,5; n/o)	108	8,9 (4,9; n/o)	114	0,74 (0,46; 1,19)	p <0,001

ABI – octan abirateronu; ART – terapia ukierunkowana na receptory androgenowe (ang. androgen receptor axis-targeted therapies); DOC – docetaksel; ECOG – skala sprawności Eastern Cooperative Oncology Group; ENZ – enzalutamid; FACT-P – kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (ang. Functional Assessment Of Cancer Therapy-Prostate); HR – hazard względny (ang. hazard ratio); IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. interquartile range); KAB – kabazytaksel; MIT – mitoksantron; OBS – okres obserwacji; PSA – antygen gruczołu krokowego (ang. prostate-specific antigen)

[^]dane dla daty odcięcia 25.09.2009 r.

^{^^}dane dla daty odcięcia 27.03.2019 r.

W badaniu TROPIC obiektywną odpowiedź na leczenie raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie KAB vs MIT tj. kolejno u 14,4% oraz 4,4% chorych. W badaniu CARD obiektywna odpowiedź na leczenie również występowała istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych KAB w porównaniu z leczeniem ART (36,5% vs 11,5%). Odpowiedź PSA również występowała istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych KAB w porównaniu z leczeniem ART (CARD) lub MIT (TROPIC). W badaniu CARD raportowano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania odpowiedzi w odniesieniu do bólu w grupie KAB w porównaniu z grupą ART. Nie zaobserwowano natomiast różnic znamienych statystycznie pomiędzy KAB i BSC w ocenie częstości wystąpienia odpowiedzi w odniesieniu do bólu, natężenia bólu wg PPI i stopnia sprawności wg ECOG w badaniu TROPIC oraz objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym w badaniu pomiędzy KAB i ART w badaniu CARD. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Pozostałe punkty końcowe, porównanie KAB vs BSC

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.] / Punkt końcowy	DOC → KAB		DOC → MIT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
Obiektywna odpowiedź na leczenie								
TROPIC (de Bono 2010)	12,8 (7,8; 16,9)	29 (14)	201	9 (4)	204	3,65 (1,68; 7,93)	0,10 (0,04; 0,16)	10 (7; 25)
Odpowiedź PSA (redukcja poziomu PSA o≥50%)								
TROPIC (de Bono 2010)	12,8 (7,8; 16,9)	129* (39,2)	329	58* (17,8)	325	2,97 (2,07; 4,26)	0,21 (0,15; 0,28)	5 (4; 7)
Odpowiedź w odniesieniu do bólu								
TROPIC (de Bono 2010)	12,8 (7,8; 16,9)	16 (9,2)*	174	13 (7,7)*	168	1,21 (0,56; 2,59)	0,01 (-0,04; 0,07)	-
Natężenie bólu wg PPI								
TROPIC (de Bono 2010)	Natężenie bólu – poprawa	71 (21,3)	333	59 (18,2)	324	1,22 (0,83; 1,79)	0,03 (-0,03; 0,09)	-
	Natężenie bólu – bez zmian	154 (46,2)	333	161 (49,7)	324	0,87 (0,64; 1,18)	-0,03 (-0,11; 0,04)	-
	Natężenie bólu - pogorszenie	108 (32,4)	333	104 (32,1)	324	1,02 (0,73; 1,41)	0,00 (-0,07; 0,07)	-
Stopień sprawności wg ECOG								
TROPIC (Oudard 2011)	Poprawa stanu sprawności wg ECOG	4 (1,1)	357	8 (2,2)	364	0,50 (0,15; 1,69)	-0,01 (-0,03; 0,01)	-
	Stan sprawności wg ECOG bez zmian	283 (79,3)	357	284 (78,0)	364	1,08 (0,75; 1,54)	0,01 (-0,05; 0,07)	-
	Pogorszenie stanu sprawności wg ECOG	70 (19,6)	357	72 (19,8)	364	0,99 (0,69; 1,43)	-0,0017 (-0,0598; 0,0563)	-
Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.] / Punkt końcowy	DOC, ART → KAB		DOC, ART → ART		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
Obiektywna odpowiedź na leczenie								
CARD (de Wit 2019)	9,2 (5,6; 13,1)	23 (36,5)	63	6 (11,5)	52	4,41 (1,63; 11,90)	0,25 (0,10; 0,40)	4 (3; 10)
Odpowiedź PSA (redukcja poziomu PSA o≥50%)								
CARD (de Wit 2019)	9,2 (5,6; 13,1)	41 (35,7)	115	15 (13,5)	111	3,55 (1,82; 6,89)	0,22 (0,11; 0,33)	5 (4; 10)
Objawowe zdarzenie związane z układem kostnym								

CARD (Fizazi 2020)	Jakiegokolwiek objawowe zdarzenie związane z układem kostnym	24 (18,6)	129	35 (27,8)	126	0,59 (0,33; 1,07)	-0,09 (-0,19; 0,01)	-
	Radioterapia w celu łagodzenia bólu kości	14 (10,9)	129	23 (18,3)	126	0,55 (0,27; 1,12)	-0,07 (-0,16; 0,01)	-
	Kompresja rdzenia kręgowego	4 (3,1)	129	4 (3,2)	126	0,98 (0,24; 3,99)	-0,00 (-0,04; 0,04)	-
	Patologiczne złamanie kości	6 (4,7)	129	8 (6,3)	126	0,72 (0,24; 2,14)	-0,02 (-0,07; 0,04)	-
	Operacja kości	0 (0,0)	129	0 (0,0)	126	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	-
Odpowiedź w odniesieniu do bólu								
CARD (de Wit 2019)	9,2 (5,6; 13,1)	50 (45,0)*	111	21 (19,3)	109	3,43 (1,88; 6,29)	0,26 (0,14; 0,38)	4 (3; 8)

DOC – docetaksel; ECOG – skala sprawności Eastern Cooperative Oncology Group; KAB – kabazytaksel; MIT – mitoksantron; NNH – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed-to-harm); NNT – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed-to-treat); OBS – okres obserwacji; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); PSA – antygen gruczołu krokowego (ang. prostate-specific antygen); PPI – sześciopunktowa werbalna skala służąca do określenia stopnia natężenia bólu (ang. present pain intensity); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

^dane dla daty odcięcia 25.09.2009 r.

^^dane dla daty odcięcia 27.03.2019 r.

b) Zestawienie wyników skuteczności z badań dla sekwencji DOC → KAB oraz DOC → ART → KAB (17 badań)

PFS, OS, odpowiedź PSA

Uwzględnione badania (wskazane w tabeli poniżej) były zróżnicowane pod względem wyjściowej charakterystyki populacji i różniły się definicją progresji choroby. Nie we wszystkich badaniach wskazano także w jakich przedziałach czasowych dokonywano oceny PFS¹⁰ lub okresy te mogły się różnić między badaniami. Wyniki tych badań zostały przedstawione w niniejszej AWA ze względu na ograniczoną ilość i jakość dostępnych danych.

W przypadku zastosowania sekwencji leczenia DOC → KAB mediana PFS zawierała się w zakresie 2,8 – 8,5 mies. Z kolei mediana OS wynosiła 9,6 – 26 mies. W badaniu Pezaro 2014 mediana OS wyniosła <10 mies. (9,6 mies.). W pozostałych badaniach mediana OS wyniosła ≥ ok. 13 mies. Redukcję poziomu PSA o ≥50% obserwowano u ok. 17 – 62% chorych.

Dla sekwencji ART → DOC → KAB mediana PFS wynosiła 4,2 – 10,7 mies., a mediana OS 12,7 – 14,9 mies. Redukcję poziomu PSA o ≥50% obserwowano dla odsetka chorych zawierającego się w zakresie 28 – 31%.

Dla sekwencji DOC → ART → KAB mediana PFS wynosiła 3,3 – 15,0 mies., a mediana OS 8 – 20,3 mies. W jednym badaniu raportowano medianą OS <10 mies. (w badaniu Caffo 2015 mediana OS: 8 mies.), w pozostałych badaniach mediana OS wyniosła ≥ ok. 11 mies. Redukcję poziomu PSA o ≥50% obserwowano dla odsetka chorych zawierającego się w zakresie ok. 17 – 45%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Zestawienie wyników skuteczności z badań dla sekwencji DOC → KAB oraz DOC → ART → KAB

Badanie (publikacja)	Schemat terapeutyczny	N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	Mediana OS (95% CI) [mies.]	Odpowiedź PSA (redukcja poziomu PSA o ≥50%), n (%)
CAPRISTANA (Carles 2019)	DOC → KAB	189	5,6 (4,8; 6,3)	13,2 (11,4; 16,4)	b/d
Conteduca 2019		49	5,3 (3,7; 7,1)	13,0 (8,5; 18,7)	b/d

¹⁰ Definicje PFS i interpretacje podano na str. 146 AKL wnioskodawcy oraz w Tabeli 12 niniejszej AWA.

Badanie (publikacja)	Schemat terapeutyczny	N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	Mediana OS (95% CI) [mies.]	Odpowiedź PSA (redukcja poziomu PSA o $\geq 50\%$), n (%)
Angelergues 2018		267	7,4 (6,0; 8,3)	12,7 (11,0; 14,6)	95 (35,6)
Cicero 2017		30	5 (4,425; 5,575)	14,8 (12,926; 15,074)	22 (29,3)
Kongsted 2016		28	5,5 (4,2; 6,8)	18,3 (11,9; 24,7)	13 (46,4)
Caffo 2015		89	7 (IQR=4; 11)	26 (IQR=14; n/o)	42 (47,2)
CABARESC (van Soest 2015)		70	6,5 (b/d)	14,0 (b/d)	28 (40,0)
Angelergues 2014		125	6,5 (5,1; 8,0)	13,3 (11,2; 16,4)	b/d
Lee 2014		26	8,5 (3,0; 13,1)	16,5 (12,1; 20,9)	7 (26,9)
Pezaro 2014		18	3,5 (2,0; 4,9)	9,6 (8,5; 10,7)	3 (16,7)
Buonerba 2013		34	7,0 (5,7; 8,0)*	14 (11; 16)	21 (61,8)
TROPIC (de Bono 2010)		378	2,8 (2,4; 3,0)	15,1 (14,1; 16,3)	129 (39,2)/N= 329
Miyake 2021		ART (ENZ/ABI) → DOC → KAB	81	4,2 (b/d)	14,9 (b/d)
Delanoy 2018	55		10,7 (7,3; 18,3)	12,7 (7,95; 16,7)	17 (30,9)
CARD (de Wit 2019)	DOC, ART → KAB	129	4,4 (3,6; 5,4) 8,0 (5,7; 9,2)	13,6 (11,5; 17,5)	41 (35,7)/N=115
Delanoy 2018	DOC → ART (ENZ/ABI) → KAB	456	15,0 (13,0; 16,9)	13,1 (12,1; 14,7)	171 (37,5)
Angelergues 2018		183	7,9 (6,7; 9,0)	12,9 (10,35; 14,65)	82 (44,8)
Kongsted 2016		66	3,3 (2,9; 3,6)	11,4 (6,7; 16,1)	11 (16,7)
Caffo 2015		110	5 (4; 6)	12 (9; 15)	31 (28,2)
CABARESC (van Soest 2015)		44	4,8 (b/d)	13,0 (b/d)	15 (34,1)
Pezaro 2014		41**	4,6 (3,0; 6,1)	15,8 (11,0; 20,5)	16 (39,0)
		37^	5,5 (4,2; 6,8)	20,3 (14,0; 26,6)	15 (40,5)
Al Nakouzi 2015	DOC → ABI → KAB	79	4,4 (3,5; 5,2)	10,9 (8; 14)	28 (35,4)
Caffo 2015		94	5 (4; 6)	12 (10; 14)	27 (28,7)
Wissing 2015		69	6,5 (b/d) ^{^^} 7,7 (b/d) ^{^^^}	17,0 (b/d)	b/d
Caffo 2015	DOC → ENZ → KAB	16	4 (2; 6)	8 (b/d)	4 (25,0)

ABI – octan abirateronu; ART – terapia ukierunkowana na receptory androgenowe (ang. androgen receptor axis-targeted therapies); DOC – docetaksel; ENZ – enzalutamid; KAB – kabazytaksel; FACT-P – kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (ang. Functional Assessment Of Cancer Therapy-Prostate), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); PFS – czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression free survival); PSA – antygen gruczołu krokowego (ang. prostate-specific antigen)

* złożony PFS. Autorzy przedstawili również medianę biochemicznego, radiologicznego i związanego z bólem PFS, która wyniosła kolejno: 5,0 (95% CI: 4,2; 5,5), 7 i 8 mies.

** kohorta (N=41) obejmowała chorych po leczeniu ABI (N=32), ABI i ENZ (N=5) oraz ENZ (N=4).

^ kohorta (N=37) obejmowała chorych po leczeniu ABI (N=32) oraz ABI i ENZ (N=5).

^^ mierzone od rozpoczęcia leczenia ABI.

^^^ biochemiczny PFS, Kohorty (N=41) obejmowała chorych po leczeniu ABI (N=32), ABI i ENZ (N=5) oraz ENZ (N=4).

Jakość życia

W badaniu jednoramiennym, obserwacyjnym CAPRISTANA wynik całkowity wg FACT-P u 32,2% chorych uległ poprawie, natomiast u 40,3% chorych był stabilny. Pogorszenie wyniku raportowano u 27,5% chorych. Z kolei w podskali dla raka prostaty oceniającej ból u ponad połowy (53,6%) chorych obserwowano poprawę wyniku. Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania, obserwowane u części chorych pogorszenie całkowitego wyniku wg kwestionariusza FACT-P lub w jego podskalach nie było istotne klinicznie. Jednakże po 10 cyklu leczenia u <10 chorych kontynuujących leczenie, pogorszenie wyniku było istotne klinicznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Ocena częstości występowania zmiany wyników dot. jakości życia wg FACT-P względem wartości początkowych w badaniu CAPRISTANA

Punkt końcowy		DOC → KAB	
		n (%)	N
Częstość występowania zmiany wyników dot. jakości życia wg FACT-P względem wartości początkowych			
Podskala dla raka prostaty	Poprawa wyniku	75 (50,0)	150
	Stabilny wynik	30 (20,0)	150
	Pogorszenie wyn ku	45 (30,0)	150
Podskala dla raka prostaty – ocena bólu	Poprawa wyniku	81 (53,6)	151
	Stabilny wynik	32 (21,2)	151
	Pogorszenie wyn ku	38 (25,2)	151
FACT-P – wyn k całkowity	Poprawa wyniku	48 (32,2)	149
	Stabilny wynik	60 (40,3)	149
	Pogorszenie wyn ku	41 (27,5)	149

DOC – docetaksel; KAB – kabazytaksel; FACT-P – kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (ang. Functional Assessment Of Cancer Therapy-Prostate)

W badaniu CAPRISTANA przedstawiono także wartości średniej zmiany wyników dot. jakości życia dla poszczególnych podskal kwestionariusza FACT-P względem wartości początkowych dla kolejnych cykli leczenia (str. 156 AKL). Średnia zmiana wyniku wg FACT-P pozostała dodatnia (co świadczy o poprawie jakości życia) po wszystkich cyklach leczenia w przypadku podskali dla raka prostaty i podskali oceniającej ból w raku prostaty. W przypadku podskali oceniającej samopoczucie fizyczne poprawę zaobserwowano od 3 do 10 cyklu, a samopoczucie emocjonalne od 1 do 8 cyklu oraz po 10 cyklu. Dla podskali oceniającej samopoczucie społeczne średnie zmiany wyniku kwestionariusza dla cykli 2-10 były ujemne, co wskazuje na pogorszenie jakości życia.

W badaniu CAPRISTANA przedstawiono także wyniki dotyczące oceny jakości życia wg kwestionariusza EQ 5D VAS, które wskazują na brak istotnej klinicznie zmiany jakości życia względem wartości początkowych w trakcie leczenia do cyku 6. Z kolei w cyklu 8. oraz 10. raportowano istotną klinicznie poprawę wyniku wg EQ-5-VAS, jednakże liczba pacjentów wynosiła odpowiednio jedynie 39 i 15 osób.

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 7.2.2 i 7.2.3 AKL wnioskodawcy.

- c) Analiza uzupełniająca** – informacje o skuteczności KAB w zależności od jego pozycjonowania w sekwencji leczenia, niespełniające kryteriów komparatora dla wnioskowanej populacji z uwagi na ścieżki leczenia

Wyniki badań Angelergues 2018 i Delanoy 2018 przedstawiono w celach poglądowych. W badaniu Angelergues 2018 obserwowano wydłużenie czasu przeżycia wraz ze wzrastającą liczbą zastosowanych terapii. U chorych, którzy otrzymali 3 terapie raportowano dłuższy OS niż u chorych leczonych DOC → KAB. Według autorów badania najlepsze efekty terapii uzyskiwali chorzy leczeni sekwencją wg schematu 3 (ADT → DOC → KAB → ART) względem schematu obejmującego ADT → DOC → KAB. Dla sekwencji ADT → DOC → KAB → ART uzyskano najdłuższy czas przeżycia, przy czym czas ten był zbliżony do wyników uzyskiwanych dla sekwencji ADT → DOC → ART → KAB. Różnica między grupami była istotna statystycznie. Zbieżne rezultaty z badaniem Angelergues 2018 odnotowano w badaniu Delanoy 2018. Mediany OS dla sekwencji leczenia (od rozpoczęcia pierwszej terapii) wynosiły odpowiednio: DOC → KAB → ART¹¹ – 34,8 mies., DOC → ART → KAB → 35,8 mies., ART → DOC → KAB – 28,9 mies. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

¹¹ Zgodnie z AKL: Grupa DOC → KAB → ART nie stanowi komparatora dla wnioskowanej populacji, jednakże analiza porównawcza grup przedstawiona w ww. badaniach dostarcza dodatkowych informacji o skuteczności KAB w zależności od jego pozycjonowania w sekwencji leczenia.

Tabela 26. Analiza uzupełniająca, różne sekwencje pozycjonowania KAB

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Grupa 1 (ADT → DOC → KAB)		Grupa 2 (ADT → DOC → ART → KAB)		Group 3 (ADT → DOC → KAB → ART)		IS*	
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas przeżycia całkowitego									
<i>Angelergues 2018</i>	OS	Od rozpoznania mCRPC	38,3 (32,2; 32,7)	267	44,45 (40,8; 49,7)	183	53,9 (40,5; 60,2)	124	p=0,012
		Od rozpoczęcia leczenia DOC	30,1 (26,8; 32,7)	267	37,1 (32,5; 40,5)	183	40,1 (34,6; 51,8)	124	p=0,002
		Od rozpoczęcia leczenia KAB	12,7 (11,0; 14,6)	267	12,9 (10,35; 14,65)	183	22,7 (18,1; 27,1)	124	p<0,001
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby									
<i>Angelergues 2018</i>	Radiologiczny i/lub kliniczny PFS	7,4 (6,0; 8,3)	267	7,9 (6,7; 9,0)	183	9,1 (8,1; 11,4)	124	p=0,106	
Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Grupa 1 (DOC → KAB → ART)		Grupa 2 (DOC → ART → KAB)		Grupa 3 (ART → DOC → KAB)		IS*	
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas przeżycia całkowitego									
<i>Delaney 2018</i>	OS	Od rozpoczęcia leczenia I linii leczenia	34,8 (32,4; 41,5)	158	35,8 (33,9; 38,4)	456	28,9 (23,3; 35,9)	55	p=0,007
		Od rozpoczęcia leczenia II linii leczenia	21,0 (17,7; 23,2)	158	23,1 (22,0; 25,6)	456	21,4 (17,3; 28,4)	55	p=0,42
		Od rozpoczęcia leczenia III linii leczenia	10,9 (9,1; 14,1)	158	13,1 (12,1; 14,7)	456	12,7 (7,95; 16,7)	55	p=0,76
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby									
<i>Delaney 2018</i>	rPFS	W czasie leczenia ART	26,9 (14,8; n/o)	158	11,0 (9,5; 12,9)	456	6,6 (5,0; 10,2)	55	p<0,001
		W czasie leczenia DOC	17,0 (14,3; 20,5)	158	15,0 (14,0; 17,0)	456	9,2 (5,5; 12,6)	55	p<0,001
		W czasie leczenia KAB	13,5 (11,5; 16,3)	158	15,0 (13,0; 16,9)	456	10,7 (7,3; 18,3)	55	p=0,317

*P-value odnosi się do porównania 3 grup terapeutycznych

rPFR – radiologiczny PFS

d) **Wyniki na podstawie przeglądów systematycznych** (wnioski z AKL wnioskodawcy, szczegółów przedstawiono w rozdz. 17.4 i 17.5 AKL)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki 3 przeglądów systematycznych, w których przeprowadzono porównanie pośrednie kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu poprzez BSC u chorych wcześniej leczonych docetaksem (Chen 2022, Fryzek 2018, Tassinari 2018). Wyniki pozostałych przeglądów przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 17.4. Należy zauważyć, że wyniki pozostałych przeglądów są spójne z wynikami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy i dotyczą głównie wyników badania TROPIC i badań obserwacyjnych.

Tabela 27. Charakterystyka i wnioski wybranych opracowań wtórnych (wg rozdz. 17.4 AKL wnioskodawcy)

Metodyka	Wyniki i wnioski
Chen 2022	
<p>Cel: Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia systemowego u chorych, u których doszło do progresji choroby po leczeniu docetaksem</p> <p>Przeszukane bazy Baza Medline (przez OVID)</p>	<p>Włączone badania Do przeglądu włączono 5 badań RCT. W ramach metaanalizy porównywano 4 terapie (ABI, ENZ, KAB i rad-223). Wykonano porównanie pośrednie kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu poprzez BSC u chorych wcześniej leczonych docetaksem.</p> <p>Włączone badania to:</p>

<p>Baza Embase (przez OVID) Baza Cochrane Data przeszukania baz: do 15.06.2021 r. Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p> <p>Metodyka Metaanaliza sieciowa: przeprowadzono porównanie pośrednie, dla którego wspólną referencję stanowiło najlepsze leczenie wspomagające (BSC)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • TROPIC – kabazytaksel + prednizon vs mitoksantron + prednizon • COU-AA-301 – octan abirateronu + prednizon vs placebo + prednizon • Sun 2016 – octan abirateronu + prednizon vs placebo + prednizon • AFFIRM – enzalutamid + prednizon vs placebo + prednizon • ALSYMPCA – Rad-233 vs placebo <p>Wyniki i wnioski <i>W odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między octanem abirateronu vs kabazytaksel (HR=1,04 (95%CI: 0,83; 1,30), a także między enzalutamidem vs kabazytaksel (HR=0,83 (95%CI: 0,65; 1,06). Analiza czasu przeżycia wolnego od biochemicznej progresji choroby wykazała brak istotnej statystycznie różnicy między ABI vs KAB (HR=0,80 (95%CI: 0,63; 1,02) oraz istotną statystycznie wyższą korzyść z leczenia ENZ vs KAB (HR=0,33 (95%CI: 0,25; 0,44).</i> <i>Na podstawie analizy SUCRA określono, że enzalutamid ma najwyższe prawdopodobieństwo bycia terapią o najwyższej skuteczności w odniesieniu do OS, a następnie kabazytaksel, rad-223 i octan abirateronu.</i> <i>Pod względem bezpieczeństwa terapie zajęły następujące pozycje w rankingu od najbezpieczniejszej do najmniej bezpiecznej: rad-223, enzalutamid, octan abirateron i kabazytaksel. Na podstawie porównania pośredniego nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między ABI vs KAB oraz ENZ vs KAB w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.</i> <i>Optymalne sekwencjonowanie enzalutamidu, octanu abirateronu, docetakselu i kabazytakselu określono jako niejasne ze względu na brak badań prospektywnych oceniających różne sekwencje leczenia [Al-Mansouri 2019, Shore 2017, Lebdaï 2016]. Co więcej, na podstawie badań retrospektywnych stwierdzono, że wcześniejsze leczenie ABI lub ENZ nie ma wpływu na skuteczność KAB [Shore 2017, Lebdaï 2016].</i></p>
Fryzek 2018	
<p>Cel: Określenie skuteczności i bezpieczeństwa kabazytakselu w porównaniu z ABI i ENZ w leczeniu chorych z mCRPC, u których doszło do progresji choroby podczas leczenia docetaksemem</p> <p>Przeszukane bazy Medline, Embase, Cochrane Data przeszukania baz: od 1 stycznia 2010 r. do 26 lutego 2015 r. Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości.</p> <p>Metodyka Metaanaliza sieciowa: przeprowadzono porównanie pośrednie, dla którego wspólną referencję stanowiło najlepsze leczenie wspomagające (BSC)</p>	<p>Włączone badania Do porównania pośredniego włączono 3 badania randomizowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TROPIC – kabazytaksel + prednizon vs mitoksantron + prednizon; • COU-AA-301 – octan abirateronu + prednizon vs placebo + prednizon; • AFFIRM – enzalutamid + prednizon vs placebo + prednizon <p>Wyniki i wnioski <i>Mediany OS były zbliżone we wszystkich 3 grupach terapeutycznych. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między octanem abirateronu vs kabazytaksel (HR=1,04 (95%CI: 0,83; 1,28)), a także między enzalutamidem vs kabazytaksel (HR=0,88 (95%CI: 0,69; 1,11)). Ocena PFS wskazała na brak istotnej statystycznie różnicy między octanem abirateronu a kabazytaksemem (HR=0,88; (95% CI: 0,72; 1,07)).</i> <i>Większe prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości i biegunki obserwowano w grupie KAB vs ABI. W przypadku pozostałych zdarzeń krwimocz występował istotnie statystycznie częściej w grupie KAB w porównaniu z grupą ABI, podczas gdy jedynie gorączka występowała istotnie statystycznie częściej w grupie KAB w porównaniu z grupą ENZ. Ocenę bezpieczeństwa należy interpretować z ostrożnością ze względu na fakt, że analiza została oparta na niewielkiej liczbie zdarzeń, co może skutkować niestabilnością oszacowań.</i> <i>Autorzy podkreślili, iż głównym ograniczeniem porównania są różne interwencje w ramieniu komparatora oraz różnice w definicjach PFS.</i></p>
Tassinari 2018	
<p>Cel: Metaanaliza sieciowa porównująca enzalutamid, octan abirateronu, kabazytaksel i rad-223 w leczeniu mCRPC z opornością na DOC.</p> <p>Przeszukane bazy: Medline, Embase, Cochrane, CINAHL, CRISP Data przeszukania baz: od stycznia 2020 r. do lutego 2018 r. Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o bardzo niskiej jakości.</p> <p>Metodyka Metaanaliza sieciowa porównująca enzalutamid, octan abirateronu, kabazytaksel i rad-223 w leczeniu mCRPC z opornością na DOC: Przeprowadzono porównanie pośrednie, dla którego wspólną referencję stanowiło najlepsze leczenie wspomagające (BSC)</p>	<p>Włączone badania Do metaanalizy i porównania pośredniego włączono 4 badania RCT: TROPIC, COU AA 301, AFFIRM i ALSYMPCA.</p> <p>Wyniki i wnioski <i>Nie odnotowano istotnej różnicy w OS między ABI vs KAB oraz ENZ vs ABI w odniesieniu do całkowitej populacji oraz analizowanych podgrup (chorzy z ECOG=0-1, ECOG=2, BPI-SF ≤4, BPI-SF >4, chorzy leczeni wcześniej 1 linią chemioterapii, chorzy leczeni wcześniej 2 liniami chemioterapii, chorzy w wieku <65 r.ż., chorzy w wieku > 65 r.ż.).</i> <i>Dla porównania ABI vs KAB nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w czasie do progresji PSA, dla porównania ENZ vs KAB różnica ta była znamienna statystycznie na korzyść ENZ.</i> <i>Na podstawie wykonanej metaanalizy sieciowej stwierdzono o braku znaczących różnic w skuteczności leczenia między KAB, ENZ, ABI i RT. W związku z powyższym, wybór leczenia powinien być dokonany na podstawie kryteriów takich jak bezpieczeństwo leczenia, przestrzeganie zaleceń przez chorego oraz kosztów terapii.</i></p>

ABI – octan abirateronu; BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); DOC – docetaksel; ECOG – skala sprawności Eastern Cooperative Oncology Group; ENZ – enzalutamid; HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*); KAB – kabazytaksel; mCRPC – oporny

na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); PFS – czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*); SUCRA – wartość powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingową (ang. *plot the surface under the cumulative ranking curve*).

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

a) Wyniki dla porównania DOC → KAB vs DOC → ART

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w badaniu CAPRO była większa w grupie KAB niż w grupie ABI, za wyjątkiem bólu, który występował częściej w grupie ABI. Natomiast istotnie statystycznie częściej w grupie KAB niż w grupie ABI występowały zdarzenia o dowolnym stopniu nasilenia: anoreksja, biegunka, astenia oraz astenia o łagodnym stopniu nasilenia i neutropenia. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Ocena bezpieczeństwa KAB vs ART

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → KAB		DOC → ABI		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CAPRO (Puente 2019)	Zakażenie układu moczowego	Dowolny	6 (13,6)	44	7 (7,0)	100	2,10 (0,66; 6,65)	0,07 (-0,05; 0,18)	n/d	NIE
		Łagodny	1 (2,3)	44	1 (1,0)	100	2,30 (0,14; 37,67)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
		Umiarkowany	3 (6,8)	44	5 (5,0)	100	1,39 (0,32; 6,09)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
		Ciężki	2 (4,5)	44	1 (1,0)	100	4,71 (0,42; 53,41)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
CAPRO (Puente 2019)	Niedokrwistość	Dowolny	10 (22,7)	44	15 (15,0)	100	1,67 (0,68; 4,07)	0,08 (-0,06; 0,22)	n/d	NIE
		Łagodny	6 (13,6)	44	7 (7,0)	100	2,10 (0,66; 6,65)	0,07 (-0,05; 0,18)	n/d	NIE
		Umiarkowany	3 (6,8)	44	7 (7,0)	100	0,97 (0,24; 3,95)	-0,002 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE
		Ciężki	1 (2,3)	44	1 (1,0)	100	2,30 (0,14; 37,67)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
CAPRO (Puente 2019)	Anoreksja	Dowolny	9 (20,5)	44	7 (7,0)	100	3,42 (1,18; 9,88)	0,13 (0,01; 0,26)	7 (3; 100)	TAK
		Łagodny	5 (11,4)	44	6 (6,0)	100	2,01 (0,58; 6,97)	0,05 (-0,05; 0,16)	n/d	NIE
		Umiarkowany	3 (6,8)	44	1 (1,0)	100	7,24 (0,73; 71,69)	0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE
		Ciężki	1 (2,3)	44	0 (0,0)	100	26,38 (0,37; 1858,60)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
CAPRO (Puente 2019)	Wymioty	Dowolny	5 (11,4)	44	9 (9,0)	100	1,30 (0,41; 4,12)	0,02 (-0,09; 0,13)	n/d	NIE
		Łagodny	4 (9,1)	44	7 (7,0)	100	1,33 (0,37; 4,79)	0,02 (-0,08; 0,12)	n/d	NIE
		Umiarkowany	1 (2,3)	44	0 (0,0)	100	26,38 (0,37; 1858,60)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
		Ciężki	0 (0,0)	44	2 (2,0)	100	0,23 (0,01; 4,80)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
	Biegunka	Dowolny	14 (31,8)	44	8 (8,0)	100	5,37 (2,05; 14,04)	0,24 (0,09; 0,39)	4 (2; 11)	TAK
		Łagodny	7 (15,9)	44	6 (6,0)	100	2,96 (0,93; 9,41)	0,10 (-0,02; 0,22)	n/d	NIE
		Umiarkowany	5 (11,4)	44	2 (2,0)	100	6,28 (1,17; 33,75)	0,09 (-0,004; 0,19)	n/d	NIE
		Ciężki	2 (4,5)	44	0 (0,0)	100	27,00 (1,32; 552,79)	0,05 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
CAPRO (Puente 2019)	Astenia	Dowolny	24 (54,5)	44	31 (31,0)	100	2,67 (1,29; 5,54)	0,24 (0,06; 0,41)	4 (2; 16)	TAK
		Łagodny	14 (31,8)	44	16 (16,0)	100	2,45 (1,07; 5,62)	0,16 (0,003; 0,31)	6 (3; 333)	TAK
		Umiarkowany	8 (18,2)	44	14 (14,0)	100	1,37 (0,53; 3,54)	0,04 (-0,09; 0,17)	n/d	NIE
		Ciężki	2 (4,5)	44	1 (1,0)	100	4,71 (0,42; 53,41)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
	Ból	Dowolny	9 (20,5)	44	28 (28,0)	100	0,66 (0,28; 1,55)	-0,08 (-0,22; 0,07)	n/d	NIE
		Łagodny	3 (6,8)	44	14 (14,0)	100	0,45 (0,12; 1,65)	-0,07 (-0,17; 0,03)	n/d	NIE

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → KAB		DOC → ABI		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Umiarkowany	3 (6,8)	44	11 (11,0)	100	0,59 (0,16; 2,24)	-0,04 (-0,14; 0,05)	n/d	NIE
		Ciężki	3 (6,8)	44	3 (3,0)	100	2,37 (0,46; 12,21)	0,04 (-0,04; 0,12)	n/d	NIE
	Obrzęk	Dowolny	6 (13,6)	44	15 (15,0)	100	0,89 (0,32; 2,48)	-0,01 (-0,14; 0,11)	n/d	NIE
		Łagodny	3 (6,8)	44	13 (13,0)	100	0,49 (0,13; 1,81)	-0,06 (-0,16; 0,04)	n/d	NIE
		Umiarkowany	1 (2,3)	44	2 (2,0)	100	1,14 (0,10; 12,91)	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Ciężki	2 (4,5)	44	0 (0,0)	100	27,00 (1,32; 552,79)	0,05 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
Houts 2014	Neutropenia	Dowolny	9 (15,0)	60	1 (1,4)	71	12,35 (1,52; 100,60)	0,14 (0,04; 0,23)	7 (4; 25)	TAK

ABI – octan abirateronu; DOC – docetaksel; KAB – kabazytaksel; NNH – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed-to-harm*); NNT – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed-to-treat*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

b) Wyniki dla porównania KAB vs BSC (badania TROPIC i CARD)

W badaniu TROPIC istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej KAB niż w grupie leczonej MIT występowały: zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia takie jak neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, gorączka neutropeniczna, małopłytkowość, duszności, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, a także zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia (zakażenie dróg moczowych, neutropenia, niedokrwistość, neuropatia obwodowa, duszności, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, hematuria, zmęczenie, astenia, gorączka).

Nie odnotowano IS różnic między grupami KAB i BSC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia: zakażeń dróg moczowych, neuropatii obwodowej, duszności, zaparć, bólu pleców, bólu kończyn, bólu stawów, bólu kości, hematurii, astenii, zmęczenia, gorączki i bólu oraz zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia: leukopenii, małopłytkowości, zaparć, bólu pleców, bólu kończyn, bólu stawów, bólu kości, bólu i obrzęku obwodowego a także zgonów.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Ocena bezpieczeństwa KAB vs BSC, badanie TROPIC

OBS, mediana (IQR) [mies.]	Punkt końcowy	Nasilenie	DOC → KAB		DOC → MIT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NTT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
12,8 (7,8; 16,9) Data odcięcia: 25.09.2009 r.	Zgon*	-	18 (4,9)**	371	9 (2,4)***	371	2,05 (0,91; 4,63)	0,0243 (-0,0026; 0,0511)	n/d	NIE
	Zakażenie dróg moczowych	Dowolny	27 (7,3)	371	11 (3,0)	371	2,57 (1,25; 5,26)	0,04 (0,01; 0,07)	25 (14; 100)	TAK
		≥3	4 (1,1)	371	3 (0,8)	371	1,34 (0,30; 6,02)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	Neutropenia	Dowolny	347 (93,5)	371	325 (87,6)	371	2,05 (1,22; 3,43)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	TAK
		≥3	303 (81,7)	371	215 (58,0)	371	3,23 (2,31; 4,52)	0,24 (0,17; 0,30)	4 (3; 5)	TAK
	Gorączka neutropeniczna	≥3	28 (7,5)	371	5 (1,3)	371	5,98 (2,28; 15,65)	0,06 (0,03; 0,09)	16 (11; 33)	TAK
	Leukopenia	Dowolny	355 (95,7)	371	343 (92,5)	371	1,81 (0,96; 3,41)	0,0323 (-0,0016; 0,0663)	n/d	NIE
		≥3	253 (68,2)	371	157 (42,3)	371	2,92 (2,16; 3,95)	0,26 (0,19; 0,33)	3 (3; 5)	TAK
	Niedokrwistość	Dowolny	361 (97,3)	371	302 (81,4)	371	8,25 (4,18; 16,29)	0,16 (0,12; 0,20)	6 (5; 8)	TAK
		≥3	39 (10,5)	371	18 (4,9)	371	2,30 (1,29; 4,11)	0,06 (0,02; 0,09)	16 (11; 50)	TAK
	Małopłytkowość	Dowolny	176 (47,4)	371	160 (43,1)	371	1,19 (0,89; 1,59)	0,04 (-0,03; 0,11)	n/d	NIE
		≥3	15 (4,0)	371	6 (1,6)	371	2,56 (0,98; 6,68)	0,02 (0,0005; 0,05)	50 (20; 2 000)	TAK
	Neuropatia obwodowa	Dowolny	52 (14,0)	371	12 (3,2)	371	4,88 (2,56; 9,30)	0,11 (0,07; 0,15)	9 (6; 14)	TAK
		≥3	3 (0,8)	371	3 (0,8)	371	1,00 (0,20; 4,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Duszność	Dowolny	44 (11,6)	371	17 (4,6)	371	2,80 (1,57; 5,00)	0,07 (0,03; 0,11)	14 (9; 33)	TAK
		≥3	5 (1,3)	371	3 (0,8)	371	1,68 (0,40; 7,06)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	Biegunka	Dowolny	173 (46,6)	371	39 (10,5)	371	7,44 (5,04; 10,98)	0,36 (0,30; 0,42)	2 (2; 3)	TAK
		≥3	23 (6,2)	371	1 (0,3)	371	24,45 (3,28; 182,05)	0,06 (0,03; 0,08)	16 (12; 33)	TAK
	Nudności	Dowolny	127 (34,2)	371	85 (22,9)	371	1,75 (1,27; 2,42)	0,11 (0,05; 0,18)	9 (5; 20)	TAK
		≥3	7 (1,9)	371	1 (0,3)	371	7,12 (0,87; 58,12)	0,02 (0,001; 0,03)	50 (33; 1 000)	TAK
Wymioty	Dowolny	84 (22,6)	371	38 (10,2)	371	2,56 (1,69; 3,88)	0,12 (0,07; 0,18)	8 (5; 14)	TAK	
	≥3	7 (1,9)	371	0 (0,0)	371	7,51 (1,70; 33,25)	0,02 (0,004; 0,03)	50 (33; 250)	TAK	
Ból brzucha	Dowolny	43 (11,6)	371	13 (3,5)	371	3,61 (1,91; 6,83)	0,08 (0,04; 0,12)	12 (8; 25)	TAK	
	≥3	7 (1,9)	371	0 (0,0)	371	7,51 (1,70; 33,25)	0,02 (0,004; 0,03)	50 (33; 250)	TAK	
Zaparcie	Dowolny	76 (20,5)	371	57 (15,4)	371	1,42 (0,97; 2,07)	0,05 (-0,004; 0,11)	n/d	NIE	
	≥3	4 (1,1)	371	2 (0,5)	371	2,01 (0,37; 11,05)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE	

OBS, mediana (IQR) [mies.]	Punkt końcowy	Nasilenie	DOC → KAB		DOC → MIT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
12,8 (7,8; 16,9) Data odcięcia: 25.09.2009 r.	Ból pleców	Dowolny	60 (16,2)	371	45 (12,1)	371	1,40 (0,92; 2,12)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
		≥3	14 (3,8)	371	11 (3,0)	371	1,28 (0,57; 2,87)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Ból kończyn	Dowolny	30 (8,1)	371	27 (7,3)	371	1,12 (0,65; 1,93)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
		≥3	6 (1,6)	371	4 (1,1)	371	1,51 (0,42; 5,39)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	Ból stawów	Dowolny	39 (10,5)	371	31 (8,4)	371	1,29 (0,79; 2,11)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
		≥3	4 (1,1)	371	4 (1,1)	371	1,00 (0,25; 4,03)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Ból kości	Dowolny	19 (5,1)	371	19 (5,1)	371	1,00 (0,52; 1,92)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		≥3	3 (0,8)	371	9 (2,4)	371	0,33 (0,09; 1,22)	-0,02 (-0,03; 0,00)	n/d	NIE
	Hematuria	Dowolny	62 (16,7)	371	14 (3,8)	371	5,12 (2,81; 9,32)	0,13 (0,09; 0,17)	7 (5; 11)	TAK
		≥3	7 (1,9)	371	2 (0,5)	371	3,55 (0,73; 17,19)	0,01 (-0,002; 0,03)	n/d	NIE
	Zmęczenie	Dowolny	136 (36,7)	371	102 (27,5)	371	1,53 (1,12; 2,08)	0,09 (0,02; 0,16)	11 (6; 50)	TAK
		≥3	18 (4,9)	371	11 (3,0)	371	1,67 (0,78; 3,58)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
	Astenia	Dowolny	76 (20,5)	371	46 (12,4)	371	1,82 (1,22; 2,71)	0,08 (0,03; 0,13)	12 (7; 33)	TAK
		≥3	17 (4,6)	371	9 (2,4)	371	1,93 (0,85; 4,39)	0,02 (-0,005; 0,05)	n/d	NIE
	Gorączka	Dowolny	45 (12,1)	371	23 (6,2)	371	2,09 (1,24; 3,53)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	TAK
		≥3	4 (1,1)	371	1 (0,3)	371	4,03 (0,45; 36,25)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE
	Ból	Dowolny	20 (5,4)	371	18 (4,9)	371	1,12 (0,58; 2,15)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
		≥3	4 (1,1)	371	7 (1,9)	371	0,57 (0,16; 1,95)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Obrzęk obwodowy	Dowolny	34 (9,2)	371	34 (9,2)	371	1,00 (0,61; 1,65)	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE	

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); DOC – docetaksel; IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); KAB – kabazytaksel; MIT – mitoksantron; NNH – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed-to-harm*); NNT – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed-to-treat*); OBS – okres obserwacji; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

*do 30 dni od ostatniej dawki leku

**przyczyny zgonu: neutropenia i jej kliniczne konsekwencje/sepsa (7 chorych), zaburzenia serca (5 chorych), uszkodzenie nerek (3 chorych), odwodnienie/brak równowagi elektrolitowej (1 chory), krwotok mózgowy (1 chory), przyczyna nieznaną (1 chory).

***przyczyny zgonu: progresja choroby (6 chorych), neutropenia i jej kliniczne konsekwencje/sepsa (1 chory), duszność zgłoszona jako zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu, przy czym badacz uznał, że zgon nastąpił w związku z progresją choroby (1 chory), wypadek samochodowy (1 chory)

c) Zestawienie wyników bezpieczeństwa dla sekwencji DOC → KAB oraz DOC → ART → KAB

Czas obserwacji chorych jak i czas ekspozycji na lek mógł się różnić między badaniami. Dla sekwencji DOC → KAB mediana liczby cykli leczenia KAB zawierała się w zakresie 5-8 cykli. Z kolei dla sekwencji DOC → ART → KAB mediana ta wynosiła 4-7 cykli. W badaniu Delanoy 2018 na wyniki KAB w III linii leczenia składały się wyniki dla 2 sekwencji leczenia DOC → ART → KAB + ART → DOC → KAB, dla których mediana liczby cykli leczenia KAB wyniosła kolejno 6 oraz 4. Szczegółowe zestawienie liczby zastosowanych cykli KAB w zależności od badania przedstawiono w AKL Wnioskodawcy, str. 180.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi i najczęściej raportowanymi w większości badań były neutropenia, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, astenia, neuropatia obwodowa, anoreksja, biegunka i nudności.

W tabeli poniżej zestawiono zgony oraz działania niepożądane występujące u ≥5% chorych. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa uwzględniająca wszystkie działania niepożądane znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 11.

Tabela 30. Zestawienie wyników bezpieczeństwa z badań dla sekwencji DOC → KAB oraz DOC → ART → KAB

Badanie (publikacja)	Sekwencja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
CAPRISTANA (Carles 2019)	DOC → KAB	Ciężkie TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem ogółem	Dowolny	23 (12,2)	189
			≥3	17 (9,0)	189
		Ciężka neutropenia	Dowolny	11 (5,8)	189
		TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem ogółem	Dowolny	71 (37,6)	189
			≥3	26 (13,8)	189
		Niedokrwistość	Dowolny	20 (10,6)	189
		Neutropenia	Dowolny	18 (9,5)	189
			≥3	15 (7,9)	189
		Biegunka	Dowolny	16 (8,5)	189
		Nudności	Dowolny	10 (5,3)	189
Astenia	Dowolny	15 (7,9)	189		
Zmęczenie	Dowolny	10 (5,3)	189		
Cicero 2017	DOC → KAB	Zaburzenia hematologiczne	dowolny	10 (33,3)	30
		Zaburzenia neurologiczne		6 (20,0)	30
		Zaburzenia żołądka i jelit		4 (13,3)	30
		Zakażenia		3 (10,0)	30
		Zaburzenia metabolizmu		2 (6,7)	30
		Objawy grypopodobne		3 (10,0)	30
		Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego		2 (6,7)	30
		AE prowadzące do przerwania leczenia ogółem	ciężki	6 (20,0)	30
		Zapalenie jamy ustnej	3	4 (13,3)	30
		Neutropenia	1 – 2	8 (26,7)	30
			3	6 (20,0)	30
		Gorączka neutropeniczna	Dowolny	2 (6,7)	30
		Niedokrwistość	2- 3	12 (40,0)	30
		Małopłytkowość	3	2 (6,7)	30
		Neuropatia obwodowa	2- 3	5 (16,7)	30
		Łysienie	3 (10)	3 (10,0)	30
		Astenia	3	16 (53,3)	30

Badanie (publikacja)	Sekwencja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Kongsted 2016	DOC → KAB	Zgon	-	1 (3,6)	28
		Gorączka neutropeniczna	3-4	2 (7,1)	28
		Zaburzenia niehematologiczne ogółem	3.-4.	9 (32,1)	28
		Zakażenia	3-4	6 (21,4)	28
		Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	3-4	4 (14,3)	28
		Inne zaburzenia niehematologiczne ogółem	3-4	2 (7,1)	28
Lee 2014	DOC → KAB	Zgon	-	3 (11,5)	26
		TEAE prowadzące do zakończenia leczenia	Dowolny	8 (30,8)	26
		TEAE ogółem	Dowolny	25 (96,2)	26
			≥3	22 (84,6)	26
			4	20 (76,9)	26
		Zakażenia	Dowolny	10 (38,5)	26
			≥3	4 (15,4)	26
		Neutropenia	Dowolny	8 (30,8)	26
			≥3	8 (30,8)	26
		Gorączka neutropeniczna	Dowolny	8 (30,8)	26
			≥3	8 (30,8)	26
		Niedokrwistość	Dowolny	9 (34,6)	26
		Anoreksja	Dowolny	9 (34,6)	26
		Neuropatia obwodowa	Dowolny	5 (19,2)	26
		Biegunka	Dowolny	11 (42,3)	26
		Nudności	Dowolny	8 (30,8)	26
		Wymioty	Dowolny	3 (11,5)	26
		Zmęczenie	Dowolny	9 (34,6)	26
		Astenia	Dowolny	3 (11,5)	26
Gorączka	Dowolny	2 (7,7)	26		
Delaney 2018	DOC → ART → KAB + DOC → ART → KAB	Zgon	-	4 (0,6)*	669
		Neutropenia	≥3	34 (6,7)	511
CARD (de Wit 2019)	DOC, ART → KAB	Zgon***	-	7 (5,6)	126
		Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	-	49 (38,9)	126
		Zdarzenia niepożądane ogółem	Dowolny	124 (98,4)	126
			≥3	71 (56,3)	126
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia ogółem	Dowolny	25 (19,8)	126
		Zakażenie	Dowolny	40 (31,7)	126
			≥3	10 (7,9)	126
		Zapalenie jamy ustnej	Dowolny	10 (7,9)	126
		Niedokrwistość	Dowolny	124 (99,2)	125
			≥3	10 (8,0)	125
		Leukopenia	Dowolny	93 (74,4)	125
			≥3	40 (32,0)	125
Neutropenia	Dowolny	81 (65,9)	123		

Badanie (publikacja)	Sekwencja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N	
			≥3	55 (44,7)	123	
		Małopłytkowość	Dowolny	51 (40,8)	125	
		Zmniejszony apetyt	Dowolny	17 (13,5)	126	
		Neuropatia obwodowa	Dowolny	25 (19,8)	126	
		Zaburzenia serca	Dowolny	8 (6,3)	126	
		Duszność	Dowolny	7 (5,6)	126	
		Biegunka	Dowolny	50 (39,7)	126	
		Nudności lub wymioty	Dowolny	33 (26,2)	126	
		Zaparcie	Dowolny	19 (15,1)	126	
		Ból brzucha	Dowolny	10 (7,9)	126	
		Łysienie	Dowolny	7 (5,6)	126	
		Ból lub dyskomfort mięśniowo-szkieletowy	Dowolny	34 (27,0)	126	
		Ból stawów	Dowolny	8 (6,3)	126	
		Hematuria	Dowolny	19 (15,1)	126	
		Objawy ze strony pęcherza moczowego lub cewki moczowej	Dowolny	12 (9,5)	126	
		Zaburzenia nerek^^	Dowolny	8 (6,3)	126	
		Astenia lub zmęczenie	Dowolny	67 (53,2)	126	
		Obrzęki obwodowe	Dowolny	10 (7,9)	126	
Delaney 2018	DOC → ART	Neutropenia	≥3	16 (10,1)	158	
Kongsted 2016	DOC → ART → KAB	Zgon	-	2 (3,0)	66	
		Zaburzenia niehematologiczne ogółem	3-4	23 (34,8)	66	
		Zakażenia	3-4	11 (16,7)	66	
		Zaburzenia układu moczowo-płciowego ogółem	3-4	5 (7,6)	66	
		Inne zaburzenia niehematologiczne ogółem	3-4	8 (12,1)	66	
Wissing 2015	DOC → ART → KAB	Zgon	-	5 (7,2)**	69	
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem	Ciężki	12 (19,7)	61	
		Zdarzenia niepożądane (istotne^A) prowadzące do przerwania leczenia ogółem	Ciężki	10 (16,4)	61	
		Polineuropatia	Ciężki	4 (6,6)	61	
		Nudności/wymioty/złe samopoczucie	Ciężki	6 (9,8)	61	
		Zmęczenie	Ciężki	9 (14,8)	61	
		Inne zaburzenia niehematologiczne	Ciężki	11 (18,0)	61	
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do hospitalizacji				
		Zakażenie dróg moczowych	Ciężki	5 (7,2)	69	
		Gorączka neutropeniczna	Ciężki	10 (14,5)	69	
		Kompresja rdzenia kręgowego	Ciężki	4 (5,8)	69	
		Biegunka	Ciężki	4 (5,8)	69	
		Nudności	Ciężki	4 (5,8)	69	
		Wymioty	Ciężki	4 (5,8)	69	
		Krwiomocz	Ciężki	5 (7,2)	69	
		Ból	Ciężki	12 (17,4)	69	

Badanie (publikacja)	Sekwencja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N	
Wissing 2015	DOC → KAB	Gorączka (inna niż neutropeniczna)	Ciężki	5 (7,2)	69	
		Inne – nieokreślone	Ciężki	12 (17,4)	69	
		AE prowadzące do przerwania leczenia ogółem	ciężki	9 (14,3)	63	
		AE (istotne [^]) prowadzące do przerwania leczenia ogółem		11 (17,5)	63	
		Polineuropatia	Ciężki	5 (7,9)	63	
		Nudności/wymioty/złe samopoczucie	Ciężki	5 (7,9)	63	
		Zmęczenie	Ciężki	8 (12,7)	63	
		Inne zaburzenia niehematologiczne	Ciężki	6 (9,5)	63	
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do hospitalizacji				
		Zakażenie dróg moczowych	Ciężki	5 (7,9)	63	
		Gorączka neutropeniczna	Ciężki	6 (9,5)	63	
		Kompresja rdzenia kręgowego	Ciężki	4 (6,3)	63	
		Wymioty	Ciężki	4 (6,3)	63	
		Zaburzenia czynności nerek	Ciężki	4 (6,3)	63	
		Ból	Ciężki	5 (7,9)	63	
		Inne - nieokreślone	Ciężki	4 (6,3)	63	

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); ART – terapia ukierunkowana na receptory androgenowe (ang. *androgen receptor axis-targeted therapies*); DOC – docetaksel KAB – kabazytaksel; TEAE – zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*)

*w badaniu odnotowano łącznie 4 zdarzenia związane z KAB, wszystkie w III linii leczenia

**liczba zgonów w czasie 30 dni od ostatniej dawki leku

*** zgony były związane z infekcją (2 chorych), aspiracją do oskrzeli (1 chory), ogólnym pogorszeniem stanu zdrowia z powodu postępującej choroby (2 chorych), uciskiem na rdzeń kręgowy (1 chory) oraz urazem głowy (1 chory).

[^] określone przez autorów badania jako toksyczność będącą istotnym czynnikiem prowadzącym do przerwania leczenia

^{^^} zaburzenia nerek obejmowały: ostre uszkodzenie nerek, niewydolność i upośledzenie czynności nerek, wodonercze lub pyelokalektazję

- **Dodatkowe dowody – bezpieczeństwo**

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC (rozdz. 13.1.2 AKL)

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia dotyczące wyników badań diagnostycznych, zaburzenia żołądka i jelit, oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia dotyczące wyników badań diagnostycznych oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono.

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

Informacje na podstawie ChPL

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi wszystkich stopni były: niedokrwistość (99,0%), leukopenia (93,0%), neutropenia (87,9%), trombocytopenia (41,1%), biegunka (42,1%), zmęczenie (25,0%) i astenia (15,4%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . występującymi u co najmniej 5% pacjentów były: neutropenia (73,1%), leukopenia (59,5%), niedokrwistość (12,0%), gorączka neutropeniczna (8,0%) i biegunka (4,7%). Przerwanie stosowania kabazytakselu z powodu wystąpienia u pacjentów działań niepożądanych odnotowano z podobną częstością we wszystkich 3 badaniach (18,3% w badaniu TROPIC, 19,5% w PROSELICA i 19,8% w CARD). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($>1,0\%$) prowadzącymi do przerwania stosowania kabazytakselu były: krwimocz, zmęczenie i neutropenia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Podczas stosowania produktu leczniczego może wystąpić zahamowanie czynności szpiku kostnego objawiające się neutropenią, niedokrwistością, małopłytkowością lub pancytopenią.

Ryzyko neutropenii

Pacjenci leczeni kabazytakselem mogą profilaktycznie otrzymywać G-CSF (...) Neutropenia jest najczęstszym działaniem niepożądanym występującym po zastosowaniu kabazytakselu (...) Należy zmniejszyć dawkę w przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej lub przedłużającej się neutropenii, pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia. Ponowne leczenie pacjentów można rozpocząć jedynie w przypadku, gdy liczba neutrofilów powróci do poziomu $\geq 1500/\text{mm}^3$.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia pacjentów najbardziej zagrożonych wystąpieniem powikłań ze strony przewodu pokarmowego: u pacjentów z neutropenią, w podeszłym wieku, stosujących jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne, leczenie przeciwpłytkowe, leczenie przeciwzakrzepowe, u pacjentów z uprzednią radioterapią miednicy lub u pacjentów z chorobą przewodu pokarmowego taką jak owrzodzenie i krwawienie z przewodu pokarmowego.

Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących kabazytaksel obserwowano przypadki neuropatii obwodowej, obwodowej neuropatii czuciowej (np. parestezje, dyzestezje) i obwodowej neuropatii ruchowej. Pacjentów leczonych kabazytakselem należy pouczyć o konieczności poinformowania lekarza przed kontynuowaniem leczenia o wystąpieniu objawów neuropatii, takich jak ból, pieczenie, mrowienie, drętwienie lub osłabienie. Lekarz powinien ocenić obecność lub pogorszenie neuropatii przed każdym leczeniem. Leczenie należy odroczyć do czasu poprawy objawów. Należy zmniejszyć dawkę kabazytakselu z $25 \text{ mg}/\text{m}^2 \text{ pc.}$ do $20 \text{ mg}/\text{m}^2 \text{ pc.}$ w przypadku utrzymującej się neuropatii obwodowej stopnia >2 .

Niedokrwistość

Obserwowano występowanie niedokrwistości u pacjentów przyjmujących kabazytaksel. Należy kontrolować wartość hemoglobiny i hematokrytu przed rozpoczęciem stosowania kabazytakselu oraz u pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi niedokrwistości lub utraty krwi. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze stężeniem hemoglobiny $<10 \text{ g/dl}$ i zastosować odpowiednie środki wynikające ze wskazań klinicznych.

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.

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.

Osoby 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 Cabazitaxel EVER Pharma jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (...).

EMA, FDA, URPL

Na stronie EMA, FDA, URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku kabazytaksel, które nie znajdują się w ChPL produktu.

4.3. Komentarz Agencji

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych, w których dokonano porównań z obranymi komparatorami, stąd wnioskodawca przedstawił wyniki porównania kabazytakselu z terapią antyandrogenową (octanem abirateronu lub enzalutamidem) stosowanych po leczeniu docetakselem (tj. sekwencji DOC \rightarrow KAB vs DOC \rightarrow ART) we wnioskowanej populacji, na podstawie 6 badań obserwacyjnych. W raporcie przedstawiono też wyniki 3 przeglądów systematycznych z metaanalizą sieciową, w których wykonano porównanie pośrednie kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu poprzez BSC u chorych wcześniej leczonych docetakselem. W ramach przeglądu systematycznego analizy klinicznej nie odnaleziono badań porównujących docetaksel z BSC stosowanych po terapii docetakselem i terapii antyandrogenowej (DOC, ART \rightarrow KAB vs DOC, ART \rightarrow BSC). Z tego względu przedstawiono wyniki dwóch badań RCT: TROPIC – badania porównującego kabazytaksel i mitoksantron u chorych po uprzedniej terapii docetakselem oraz CARD – badania porównującego kabazytaksel i ART u chorych po terapii docetakselem i ART (podanej przed lub po leczeniu docetakselem). W AKL przedstawiono także zestawienia wyników z badań dla różnych sekwencji leczenia raka prostaty opornego na kastrację z przerzutami po terapii docetakselem oraz wyniki z badań rzeczywistej praktyki klinicznej dla 3 sekwencji leczenia, niespełniające kryteriów komparatora dla wnioskowanej populacji.

W przypadku porównania kabazytakselu z terapią antyandrogenową u pacjentów leczonych uprzednio docetakselem, wyniki badań obserwacyjnych CAPRO i Sonpavde 2015a wskazują na istotną statystycznie niższą korzyść z leczenia KAB niż ABI w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS). Mediana OS w badaniu CAPRO w grupie KAB wyniosła 20,3 mies., a w grupie ABI nie została osiągnięta. Z kolei mediana OS w badaniu Sonpavde 2015a w grupie KAB wyniosła 7,0 mies. (5,0; 12,0), a w grupie ABI 17,0 mies. (14,0; n/o). Analiza regresji Coxa uwzględniająca różnice między chorymi, wskazała na brak istotnych statystycznie różnic między KAB vs ABI (badania CAPRO i Sonpavde 2015a, w badaniu Houts 2014 różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść kabazytakselu). Odnotowano również istotną statystycznie niższą korzyść z leczenia KAB niż ART w odniesieniu do PFS w przypadku badań CASTOR i CAPRO (HR (95% CI): 1,31 (1,14; 1,51) oraz HR (95% CI): 1,75 (1,18; 2,63)). Należy zauważyć, że autorzy badania CASTOR podali, że interpretacja istotności klinicznej dla różnicy między grupami jest ograniczona. W pozostałych uwzględnionych w AKL badaniach różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Wyniki analiz dodatkowych uwzględniających różnice między chorymi wykazały brak różnic istotnych statystycznie odnośnie PFS dla porównania KAB vs ART we wszystkich badaniach obserwacyjnych. Redukcja poziomu PSA o $\geq 50\%$ występowała istotnie statystycznie częściej w grupie KAB niż w grupie ART w dwóch badaniach obserwacyjnych (CASTOR dla porównania z ABI/ENZ i Caffo 2015 dla porównania z ABI), w przypadku dwóch kolejnych porównań nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami (CAPRO dla porównania z ABI oraz Caffo 2015 dla porównania z ENZ).

W analizie klinicznej wnioskodawcy przytoczono wyniki przeglądów systematycznych, w których wykonano porównanie pośrednie KAB z ART poprzez BSC u pacjentów leczonych uprzednio DOC. W odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między octanem abirateronu vs kabazytaksel (Chen 2022, Fryzek 2018, Tassinari 2018) a także między enzalutamidem vs kabazytakselem (Chen 2022, Fryzek 2018, Tassinari 2018). Analiza PFS z kolei wskazała na brak istotnej statystycznie różnicy między ABI vs KAB (Chen 2022, Fryzek 2018, Tassinari 2018) oraz istotną statystycznie wyższą korzyść z leczenia ENZ vs KAB (Chen 2022, Tassinari 2018). Wyniki opublikowanych metaanaliz sieciowych wskazują na pewne różnice w skuteczności i bezpieczeństwie KAB, ABI, ENZ, obarczone są jednak pewną niepewnością ze względu na inny komparator w badaniu dla KAB i inny komparator w badaniach dla pozostałych leków oraz różnice w definicjach PFS.

Wyniki badań TROPIC i CARD porównujące kabazytaksel z MIT i ART (nie odnaleziono badań porównujących docetaksel z BSC, wnioskodawca wyjaśnił, że MIT oraz ART stosowane po ART przybliża efekt BSC) wskazują na statystycznie istotnie dłuższą medianę przeżycia całkowitego w przypadku KAB (w badaniu TROPIC mediana

OS w grupie KAB wyniosła 15,1 mies., a w grupie MIT 12,7 mies., natomiast w badaniu CARD - mediana OS w grupie KAB wyniosła 13,6 mies., a w grupie ART 11,0 mies.) oraz medianę przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie KAB vs MIT (mediana PFS w grupie KAB wyniosła 2,8 mies., a w grupie MIT 1,4 mies.) i KAB vs ART po ART (mediana PFS w grupie KAB wyniosła 8,0 mies. a w grupie ART 3,7 mies.). W badaniu TROPIC zaobserwowano także statystycznie istotnie dłuższą medianę czasu do wystąpienia progresji nowotworu w grupie KAB vs MIT (8,8 mies. vs 5,4 mies.), a także statystycznie istotnie dłuższą medianę czasu do wystąpienia progresji PSA (6,4 mies. w grupie KAB vs 3,1 mies. w grupie MIT). W badaniu CARD oceniano także czas do pogorszenia się wyniku wg kwestionariusza FACT. Czas do pogorszenia się wyniku był istotnie statystycznie dłuższy w grupie KAB w porównaniu z grupą ART dla podskali samopoczucia emocjonalnego oraz podskali oceniającej ból. Dla pozostałych podskali tj. wskaźnika wyników badań, samopoczucia fizycznego, samopoczucia społecznego/rodzinnego, samopoczucia związanego z funkcjonowaniem oraz podskali raka prostaty, różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Należy zauważyć, że w badaniu TROPIC mediana liczby otrzymanych cykli KAB wyniosła 6. Większość chorych (76%) otrzymało >90% zaplanowanych dawek kabazytakselu. Dla porównania mediana liczby otrzymanych cykli w grupie leczonej mitoksantronem wyniosła 4, w związku z powyższym ekspozycja na lek w grupie badanej była wyższa niż w grupie kontrolnej.

Wnioskodawca przedstawił także wyniki skuteczności z badań obserwacyjnych i RCT dla różnych sekwencji leczenia KAB. Należy zauważyć, że w zależności od badania w różny sposób definiowano progresję choroby i w badaniach obserwowano dużą zmienność raportowanych wyników. W przypadku zastosowania sekwencji DOC → KAB mediana PFS zawierała się w zakresie 2,8 – 8,5 mies., z kolei mediana OS wynosiła 9,6 – 26 mies. Redukcję poziomu PSA o ≥50% obserwowano u ok. 17 – 62% chorych.

Dla sekwencji ART → DOC → KAB mediana PFS wynosiła 4,2 – 10,7 mies., a mediana OS 12,7 – 14,9 mies. Redukcję poziomu PSA o ≥50% obserwowano dla odsetka chorych zawierającego się w zakresie 28 – 31%.

Dla sekwencji DOC → ART → KAB mediana PFS wynosiła 3,3 – 15,0 mies., a mediana OS 8 – 20,3 mies. Redukcję poziomu PSA o ≥50% obserwowano z kolei dla odsetka chorych zawierającego się w zakresie ok. 17 – 45%. Tak duże różnice w OS i PFS wskazują, że w rzeczywistej praktyce klinicznej skuteczność leczenia może się znacznie różnić od tej raportowanej w badaniu TROPIC.

W badaniu CAPRISTANA (sekwencja leczenia DOC → KAB) oceniano także jakość życia, wynik całkowity wg kwestionariusza FACT-P u 32,2% chorych uległ poprawie, natomiast u 40,3% chorych był stabilny. Pogorszenie wyniku raportowano u 27,5% chorych. Z kolei w podskali dla raka prostaty oceniającej ból u ponad połowy (53,6%) chorych obserwowano poprawę wyniku. Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania, obserwowane u części chorych pogorszenie całkowitego wyniku wg kwestionariusza FACT-P lub w jego podskalach nie było istotne klinicznie, jednakże po 10 cyklu leczenia u <10 chorych kontynuujących leczenie, pogorszenie wyniku było istotne klinicznie. W badaniu CAPRISTANA przedstawiono także wyniki dotyczące oceny jakości życia wg kwestionariusza EQ 5D VAS, które wskazują na brak istotnej klinicznie zmiany jakości życia względem wartości początkowych w trakcie leczenia do cyku 6. Z kolei w cyklu 8. oraz 10. raportowano istotną klinicznie poprawę wyniku wg EQ 5- VAS, jednakże liczba pacjentów wynosiła odpowiednio jedynie 39 i 15 osób.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania KAB z ART stosowanych po DOC na podstawie badania CAPRO wskazują na większą częstość występowania wszystkich ocenianych zdarzeń niepożądanych w grupie KAB niż w grupie ABI (za wyjątkiem bólu), ponadto znamienne częściej w grupie KAB niż w grupie ABI występowały zdarzenia o dowolnym stopniu nasilenia: anoreksja, biegunka, astenia oraz astenia o łagodnym stopniu nasilenia i neutropenia.

W badaniu TROPIC najczęściej występujące zdarzenia niepożądane raportowane podczas leczenia kabazytakselem obejmowały zaburzenia hematologiczne. Najczęściej występującym zaburzeniem hematologicznym o ≥3 stopniu nasilenia w grupie KAB była neutropenia (81,7%), leukopenia (68,2%) oraz niedokrwistość (10,5%). Powyższe zdarzenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej KAB niż w grupie leczonej MIT. Istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej KAB niż w grupie leczonej MIT występowały także inne zdarzenia niepożądane o ≥3 stopniu nasilenia (gorączka neutropeniczna, małopłytkowość, duszności, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha) a także zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia (zakażenie dróg moczowych, neutropenia, niedokrwistość, neuropatia obwodowa, duszności, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, hematuria, zmęczenie, astenia, gorączka).

Zestawienie wyników bezpieczeństwa dla sekwencji DOC → KAB oraz DOC → ART → KAB wskazuje, iż najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi i najczęściej raportowanymi w większości badań były neutropenia, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, astenia, neuropatia obwodowa, anoreksja, biegunka i nudności.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa przedstawione w AKL są spójne z informacjami z Charakterystyki Produktu Leczniczego dla kabazytakselu.

Kabazytaksel był już przedmiotem oceny Agencji w 2019 r. w ramach programu lekowego „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” (Raport AOTMiT nr OT.4331.42.2018). Wnioskowane wskazanie było bardzo podobne i dotyczyło chorych z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, Jako komparatory przyjęto w analizach octan abirateronu, enzalutamid i dichlorek radu Ra-223. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących kabazytaksel z wybranymi komparatorami, przedstawiono zestawienie wyników z badania TROPIC dla kabazytakselu i z badań obejmujących porównanie ART i dichlorku radu 223 z placebo, a także zestawienie wyników z badań obserwacyjnych, które zostały uwzględnione także w niniejszej AWA. Według wnioskodawcy odnalezione dowody kliniczne nie pozwoliły na wiarygodne porównanie skuteczności i bezpieczeństwa kabazytakselu z refundowanymi także wówczas w ramach programu lekowego octanem abirateronu, enzalutamidem i dichlorkiem radu Ra-223 (dichlorek radu-223 został wówczas uwzględniony jako komparator dla KAB).

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących KAB vs ART oraz KAB vs BSC we wnioskowanej populacji. Należy też zwrócić uwagę na różnice w charakterystyce chorych, włączanych do uwzględnionych badań, metodyce badań czy definicji progresji choroby, co najprawdopodobniej znalazło swoje odzwierciedlenie w szerokim zakresie raportowanych wyników dla mediany czasu przeżycia oraz mediany przeżycia bez progresji choroby w przypadku badań obserwacyjnych, dla których przedstawiono zestawienia wyników, co utrudnia ich interpretację. Należy też zwrócić uwagę na brak informacji o dawkowaniu w części badań. Dodatkowo niektóre z badań włączonych do AKL (w tym TROPIC i CARD) w kryteriach włączenia dopuszczały możliwość udziału pacjentów o stanie sprawności według ECOG w zakresie 0-2. [REDACTED]

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania kabazytakselu (Cabazitaxel EVER Pharma) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA, *ang. cost-utility analysis*) oraz analizę kosztów konsekwencji (CCA, *ang. cost-consequences analysis*). Ponadto w ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA, *ang. cost-minimisation analysis*).

Porównywane interwencje

Interwencja oceniana:

- kabazytaksel (KAB).

Komparator:

- enzalutamid (ENZ),
- octan abirateronu (ABI),
- najlepsze leczenie wspomagające (BSC) – tylko w ramach CUA.

Perspektywa

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjentów).

Horyzont czasowy

W analizie CUA przyjęto 15-letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywnotniemu. W analizie CMA przyjęto roczny horyzont czasowy.

Model

Model został dostarczony w postaci arkusza MS Excel 365 i został wykonany *de novo* przez firmę MAHTA.

Analizę kosztów użyteczności przeprowadzono z zastosowaniem modelu przeżycia Markowa. W modelu uwzględniono trzy stany zdrowia: brak progresji choroby (PFS), progresja choroby (PD), zgon (ZGON).

Stanem początkowym w modelu jest stan wolny od progresji choroby z którego pacjent może przejść do stanu progresji, gdzie przechodzi na kolejną linię leczenia. Przyjęto, że w ramach modelu chory może otrzymać leczenie w ramach poniższych sekwencji (ścieżek) leczenia:

- KAB→ENZ→BSC,
- KAB→ABI→BSC,
- KAB→BSC,
- ENZ→BSC,
- ABI→BSC,
- BSC→BSC

W przypadku ścieżek leczenia KAB→ENZ→BSC, KAB→ABI→BSC pacjent pozostaje w stanie PFS do momentu progresji i otrzymania BSC. Natomiast w przypadku leczenia ścieżkami KAB→BSC, ENZ→BSC, ABI→BSC,

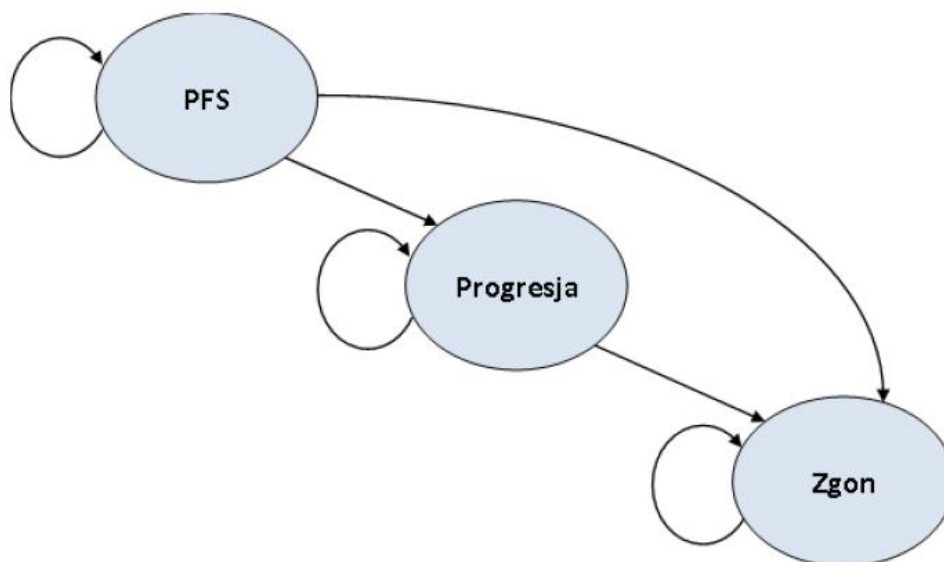
BSC→BSC pacjent przechodzi na terapię najlepszym leczeniem wspomagającym. Model uwzględnia również, że pacjenci w każdej chwili mogą przejść do stanu ZGON.

Stan progresji (PD) jest stanem przejściowym. W stanie zdrowia PD pacjent otrzymuje najlepsze leczenie wspomagające i pozostaje w tym stanie do śmierci.

Stanem końcowym (pochłaniającym) w modelu jest stan ZGON.

Schemat modelu przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy – AE wnioskodawcy str. 29



Inne

Przyjęto, że długość cyklu wynosi 1-miesiąc (30,44 dni). W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

W modelu wykorzystano krzywe przeżycia Kaplana-Meiera (KM), które ekstrapolowano poza horyzont czasowy obserwacji z badania, co umożliwiło uzyskanie prawdopodobieństw przeżycia w danym stanie w dłuższym horyzoncie czasowym. Zmiany pomiędzy stanami zachodzą w cyklach miesięcznych, co odpowiada długości jednego cyklu w modelu.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite



Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną technologię z enzalutamidem i octanem abirateronu oraz brak stwierdzenia IS różnicy między KAB i ABI, a także między KAB i ENZ w odniesieniu do czasu przeżycia chorych, [redacted].



Bezpieczeństwo

Wnioskodawca częstość występowania zdarzeń niepożądanych w związku ze stosowaniem kabazytakselu określił na podstawie badania TROPIC, enzulamidu i BSC na podstawie badania PREVAIL, a octanu abirateronu na podstawie badania COU-AA-302.

Szczegóły dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych znajdują się w rodz. 8.5 AE wnioskodawcy.

Charakterystyka populacji

W modelu wyznaczono charakterystykę wyjściową pacjentów tj. średni wiek (na podstawie publikacji de Bono 2010 – badanie TROPIC) oraz średnią powierzchnię ciała (na podstawie publikacji NICE TA391). Populacja pacjentów w badaniu TROPIC obejmuje pacjentów z mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu docetakselem. NICE TA391 jest raportem, w którym przedstawiono rekomendacje dotyczące stosowania kabazytakselu w populacji chorych z mCRPC. W poniższej tabeli zestawiono wartości parametrów przyjętych w modelu w analizie podstawowej.

Tabela 31 Charakterystyka populacji pacjentów uwzględnionych w modelu

Charakterystyka	Wartość parametru	Źródło założeń
Średni wiek chorego	66 lat	de Bono 2010
Powierzchnia ciała	2,1 m ²	NICE TA391

Dawkowanie leków

Dane dotyczące dawkowania leków zaczerpnięto w oparciu o charakterystyki poszczególnych produktów leczniczych. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 32 Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja czynna	Jednorazowa dawka leku [mg]	Dawkowanie leku w cyklu [mg]
Kabazytaksel		
Enzalutamid	160,00	4 870,00
Octan abirateronu	1 000,00	30 437,50
Kwas zoledronowy	4,00	4,35
Deksametazon	10,00	304,38
Dihydrokodeina	60,00	3 652,50

W ramach analizy minimalizacji kosztów na podstawie analizy klinicznej wnioskodawca przyjął medianę liczby cykli leczenia kabazytakselem równą 6 (dominanta). Medianę miesięcy stosowania enzalutamidu przyjęto wartość 8,3 mies. na podstawie badania AFFIRM. Natomiast jako medianę miesięcy stosowania octanu abirateronu przyjęto wartość 8,0 mies. na podstawie badania COU-AA-301.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków, koszty przepisania i podania, koszty leczenia wspomagającego, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym oraz koszty opieki paliatywnej i terminalnej.

- Koszty leków

Koszty wnioskowanej technologii

Wnioskowane warunki refundacji obejmują utworzenie nowej grupy limitowej oraz kwalifikację do poziomu refundacji 100% (co szerzej opisano w niniejszym raporcie w rozdziale 3.1.2.3). Przyjęto, również, że lek Cabazitaxel EVER Pharma 10 mg/ml, 1 fiol. 6 ml, będzie wyznaczał podstawę limitu w grupie. Wnioskowane ceny prezentacji leku Cabazitaxel EVER Pharma [redacted] zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 33 Wnioskowana cena leku Cabazitaxel EVER Pharma (4,5 ml, 5 ml i 6 ml) [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego i Charakterystyką Produktu Leczniczego kabazytaksel podawany będzie w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem. Koszt prednizonu określono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego*

przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych^{12 14} i przyjęto koszt za opakowanie, które wynosi 29,60 PLN.

Koszty komparatorów

Enzalutamid i octan abirateronu są obecnie finansowane w programie lekowym B. 56 „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie. Koszty leków oszacowano na podstawie *Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za pierwsze półrocze 2022 roku* oraz *Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*¹³.

W poniższej tabeli przedstawiono koszt enzalutamidu i octanu abirateronu uwzględniony w analizie podstawowej wnioskodawcy.

Tabela 34 Koszty komparatorów i kabazytakselu uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja czynna	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt dzienny/koszt jednej dawki [PLN]	Koszt na cykl [PLN]
Kabazytaksel			
Enzalutamid	1,90	303,85	9 248,31
Octan abirateronu	0,22	217,58	6 622,66

- Koszty przepisania i podania leków

Koszt podania leków uwarunkowany jest głównie drogą podania leku. Wnioskodawca koszt podania danych leków przyjął na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ.

Wnioskodawca założył, iż koszt podania kabazytakselu będzie rozliczany w ramach świadczenia *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*, którego koszt wynosi 486,72 PLN zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ¹⁴ w zakresie programu lekowe.

Założono, że koszt podania enzalutamidu oraz octanu abirateronu, które występują w postaci kapsułek miękkich (ENZ) / tabletek powlekanych (ABI) będzie wynosić 0,00 PLN ze względu na brak potrzeby przyjmowania chorego do ambulatorium w celu podania leku.

Koszt podania leków stosowanych w ramach najlepszego leczenia wspomagającego został uwzględniony przez wnioskodawcę w ramach wyceny kosztu monitorowania.

- Koszty leczenia wspomagającego

Wnioskodawca przyjął, że pacjenci leczeni kabazytakselem, enzalutamidem oraz octanem abirateronu w ramach leczenia wspomagającego stosują: leki przeciwhistaminowe, blokery receptora H₂, leki przeciwwymiotne, steroid (prednizolon), czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), bisfosfonian oraz deksametazon stosowany w ramach premedykacji.

Ponadto założono, że u pacjentów leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel w ramach BSC stosuje się bisfosfoniany, kortykosteroidy i leki przeciwbólowe.

Dodatkowo założono, że wszyscy chorzy z ramienia BSC w ramach leczenia wspomagającego będą stosować kwas zoledronowy, deksametazon oraz dihydrokodeinę.

Ceny poszczególnych produktów leczniczych przyjętych w ramach leczenia wspomagającego znajdują się w rozdz. 8.3.2 AE wnioskodawcy.

¹² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r. – <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r>

¹³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r. – <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r>

¹⁴ Zarządzenie Nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe

W poniższej tabeli zestawiono przyjęte w modelu koszty leczenia wspomagającego w zależności od ramienia leczenia.

Tabela 35 Koszt leczenia wspomagającego w zależności od ramienia leczenia

Leczenie wspomagające	KAB	ENZ	ABI	BSC
Koszt dzienny [PLN]	20,92	0,37	1,11	9,40
Koszt na cykl [PLN]	379,81	4,53	27,05	286,23

ABI – octan abirateronu, BSC – najlepsze leczenie wspomagające, ENZ – enzalutamid, KAB – kabazytaksel

- Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Wnioskodawca przyjął, że roczny koszt monitorowania pacjentów stosujących kabazytaksel, enzalutamid lub octan abirateronu rozliczany będzie w ramach świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego*, którego koszt wynosi 2 758,08 PLN zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ w zakresie programy lekowej¹⁵ (229,84 PLN na cykl). Natomiast w przypadku pacjentów stosujących najlepsze leczenie wspomagające założono, iż koszt monitorowania na cykl będzie rozliczany w ramach świadczenia W12 *Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, którego koszt wynosi 75,00 PLN zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna¹⁶.

- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wnioskodawca oparł na podstawie badań: TROPIC, PREVAIL (dla BSC) oraz COU-AA-302.

Założono, iż koszt związany z leczeniem zdarzeń niepożądanych będzie rozliczany w ramach świadczenia W12 *Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, którego koszt wynosi 75,00 PLN zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Tym samym koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na jeden cykl otrzymano poprzez przemnożenie kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych, liczby zdarzeń i częstości ich występowania w skali roku.

Szczegóły oszacowanych kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 36 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Terapia	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na cykl [PLN]
KAB	5,20
ENZ	0,74
ABI	0,70
BSC	1,14

ABI – octan abirateronu, BSC – najlepsze leczenie wspomagające, ENZ – enzalutamid, KAB – kabazytaksel

- Koszt leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym

Do oszacowania częstości leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym pacjentów stosujących kabazytaksel, enzalutamid oraz octan abirateronu wnioskodawca wykorzystał dane z publikacji Fizazi 2020. Natomiast częstość występowania zdarzeń związanych z układem kostnym u chorych stosujących najlepsze leczenie wspomagające określono na podstawie danych z grupy kontrolnej (placebo) z badań AFFIRM oraz COU-AA-301. Koszt leczenia zdarzeń kostnych w zależności od stosowanej substancji określono na podstawie oszacowań kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń związanych z układem kostnym oraz częstości ich występowania.

Szczegóły oszacowanych kosztów leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym znajdują się w rozdz. 8.6 AE Wnioskodawcy.

¹⁵ Zarządzenie Nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej

¹⁶ Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 maja 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Tabela 37 Koszt leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym

Terapia	Koszt leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym na cykl [PLN]
KAB	166,59
ENZ	249,59
ABI	249,59
BSC	398,85

ABI – octan abirateronu, BSC – najlepsze leczenie wspomagające, ENZ – enzalutamid, KAB – kabazytaksel

- Koszt opieki paliatywnej i terminalnej

Koszt leczenia paliatywnego przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Wnioskodawca na podstawie publikacji Ciałkowska-Rysz 2018 przyjął, iż średni czas hospitalizacji chorego w opiece paliatywnej wynosi 13 dni, a na podstawie założeń własnych przyjął, że 50% chorych przebywa w hospicjum stacjonarnym, a 50% w oddziale medycyny paliatywnej.

Jako dzienny koszt opieki paliatywnej w analizie wyznaczono średnią z 3 świadczeń: osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo i jej wartość wyniosła 449,69 PLN. Biorąc pod uwagę liczbę dni hospitalizacji chorego oraz odsetek chorych przebywających w hospicjum stacjonarnym i w oddziale medycyny paliatywnej przyjęto, iż łączny koszt opieki terminalnej wynosi 3 281,86 PLN.

Użyteczność

Użyteczności stanów zdrowia dla wnioskowanego leku oraz komparatorów uwzględnione w modelu AE wnioskodawcy określono na podstawie publikacji Fizazi 2020 opisującej wyniki badania CARD, gdzie jakość życia chorych oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Wnioskodawca wskazał, iż

Dla stanu zgon przyjęto użyteczność na poziomie 0.

W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności zaimplementowane w analizie podstawowej.

Tabela 38. Wartości użyteczności w analizie podstawowej

Terapia	Wartość użyteczności
KAB	0,700
ENZ	
ABI	
BSC w stanie PFS	0,600
BSC w stanie PD	

ABI – octan abirateronu, BSC – najlepsze leczenie wspomagające, ENZ – enzalutamid, KAB – kabazytaksel, PD – progresja, PFS – przeżycie wolne od progresji

Ponadto wnioskodawca uwzględnił w analizie obniżenie wartości użyteczności na skutek wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W celu wyznaczenia wartości obniżki przypadającej na cykl w zależności od stosowanego leczenia wykorzystano dane dotyczące czasu trwania obniżki użyteczności wynikającej z wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego. W poniższej tabeli zaprezentowano obniżki wartości użyteczności oraz czas ich trwania.

Tabela 39 Obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Wartość obniżki użyteczności	Źródło założenia	Czas trwania obniżki użyteczności	Źródło założenia
Ból brzucha	-0,07	Doyle 2008	10,50	NICE TA377
Niedokrwistość	-0,12	Swinburn 2010	10,50	

Zdarzenie niepożądane	Wartość obniżki użyteczności	Źródło założenia	Czas trwania obniżki użyteczności	Źródło założenia
Artralgia	-0,07	Doyle 2008	10,50	
Astenia	-0,13	Lloyd 2006, Nafees 2008, Swinburn 2010	91,25	
Ból pleców	-0,07	Doyle 2008	10,50	
Ból kości	-0,07	Doyle 2008	10,50	
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego	-0,13	Przyjęto taki sam spadek użyteczności jak w przypadku zmęczenia	91,25	Przyjęto taki sam czas trwania obniżki użyteczności jak w przypadku zmęczenia
Biegunka	-0,14	Lloyd 2006, Nafees 2008, Swinburn 2010	10,50	NICE TA377
Duszność	-0,05	Doyle 2008	10,50	
Zmęczenie	-0,13	Lloyd 2006, Nafees 2008, Swinburn 2010	91,25	
Gorączka neutropeniczna	-0,12	Lloyd 2006, Nafees 2008	10,50	
Hematuria	0,00	Założenie	10,50	Przyjęto taki sam czas trwania obniżki użyteczności jak w przypadku neutropenii
Nadciśnienie tętnicze	-0,15	Swinburn 2010	10,50	NICE TA377
Hipokaliemia	0,00	Założenie	30,42	
Leukopenia	-0,09	Przyjęto taki sam spadek użyteczności jak w przypadku neutropenii	91,25	
Nudności	-0,15	Nafees 2008, Swinburn 2010	10,50	
Neutropenia	-0,09	Nafees 2008	10,50	
Zatrzymanie płynów	-0,07	Hall 2019	10,50	
Ból	-0,07	Doyle 2008	10,50	
Ból kończyn	-0,07	Doyle 2008	10,50	
Trombocytopenia	-0,09	Przyjęto taki sam spadek użyteczności jak w przypadku neutropenii	10,50	
Wymioty	-0,08	Lloyd 2006, Nafees 2008	10,50	

Wnioskodawca uwzględnił również obniżenie wartości użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń kosztnych, które zostały oszacowane na podstawie danych z badania PREVAIL.

Tabela 40 Obniżenie wartości użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń kosztnych

Zdarzenie związane z układem kostnym	Wartość obniżki użyteczności	Czas trwania obniżki użyteczności
Zespół ucisku rdzenia kręgowego	-0,24	30,44
Patologiczne złamania kości	-0,20	
Radioterapia kości	-0,06	
Operacja kości	-0,06	

Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa dla kosztów wyniosła 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Biorąc pod uwagę wnioskowany sposób finansowania leku (tj. program lekowy) brak jest współpłacenia pacjenta za terapię, zatem obie perspektywy są zbliżone. W związku z powyższym, w ramach niniejszej analizy zaprezentowano wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

Analiza kosztów użyteczności (CUA)

Porównanie KAB vs ENZ



Tabela 41. Wyniki analizy kosztów użyteczności dla porównania KAB vs ENZ –



Porównanie KAB vs ABI



Tabela 42 Wyniki analizy kosztów użyteczności dla porównania KAB vs ABI –



Porównanie KAB vs BSC



Tabela 43 Wyniki analizy kosztów użyteczności dla porównania KAB vs BSC –

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Porównanie KAB vs ENZ

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszt stosowania kabazystakselu w miejsce enzalutamidu jest

Przyjęto (na podstawie danych z badań klinicznych), że mediana liczby cykli leczenia KAB wynosi 6 (czyli około 4 miesiące), mediana liczby miesięcy stosowania enzalutamidu wynosi 8,3 miesięcy.

Tabela 44 Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania KAB vs ENZ

Porównanie KAB vs ABI

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszt stosowania kabazystakselu w miejsce octanu abirateronu jest

Przyjęto, że mediana liczby cykli leczenia KAB wynosi 6 (czyli około 4 miesiące), mediana liczby miesięcy stosowania abirateronu wynosi 8,0 miesięcy.

Tabela 45 Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania KAB vs ABI

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Analiza kosztów użyteczności (CUA)

[Redacted content]

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 46 Wyniki analizy progowej

[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ze względu na brak RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad aktywnymi komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. ustawy o refundacji**. Należy zauważyć, że BSC nie ma zbieżności celu terapeutycznego z kabazytakselem.

Wnioskodawca dla porównania KAB vs ENZ oraz KAB vs ABI wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cabazitaxel Ever Pharma, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47 Wyniki analizy progowej – CZN wynikające z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

¹⁷ 166 758 PLN – próg aktualny na dzień złożenia wniosku

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

W analizie minimalizacji kosztów wnioskodawca wyznaczył urzędową cenę zbytu, przy której koszt inkrementalny wynosi 0,00 PLN.

Oszacowane ceny zbytu netto, przy których różnica pomiędzy kosztami stosowania wnioskowanej terapii a enzalutamidem wynosi 0 PLN są [redacted] od wnioskowanych cen leku Cabazitaxel EVER Pharma. Natomiast oszacowane ceny zbytu netto, przy których różnica pomiędzy kosztami stosowania wnioskowanej terapii a octanem abirateronu wynosi 0 PLN są [redacted] od wnioskowanych cen leku Cabazitaxel EVER Pharma. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 48 Wyniki analizy minimalizacji kosztów – urzędowa cena zbytu netto, przy której koszt inkrementalny wynosi 0 PLN, porównanie KAB vs ENZ i KAB vs ABI

[redacted]	[redacted]			
	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wnioskodawca dla wszystkich komparatorów przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której przeprowadzono analizę wartości skrajnych. Ponadto testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

Porównanie KAB vs ENZ

[redacted] Wyniki pozostałych wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości znajdują się w rozdziale 11 AE wnioskodawcy.

Szczegółowe wyniki oszacowań poszczególnych wariantów analizy wrażliwości dla porównania KAB vs ENZ zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49 Wyniki analizy wrażliwości – porównanie KAB vs ENZ

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	I
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Porównanie KAB vs ABI

[REDACTED]

Wyniki pozostałych wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości znajdują się w rozdziale 11 AE wnioskodawcy.

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe wyniki oszacowań poszczególnych wariantów analizy wrażliwości dla porównania KAB vs ABI zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50 Wyniki analizy wrażliwości – porównanie KAB vs ABI

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	I
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Porównanie KAB vs BSC

Wyniki pozostałych wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości znajdują się w rozdziale 11 AE wnioskodawcy.

Szczegółowe wyniki oszacowań poszczególnych wariantów analizy wrażliwości dla porównania KAB vs BSC zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51 Wyniki analizy wrażliwości – porównanie KAB vs BSC

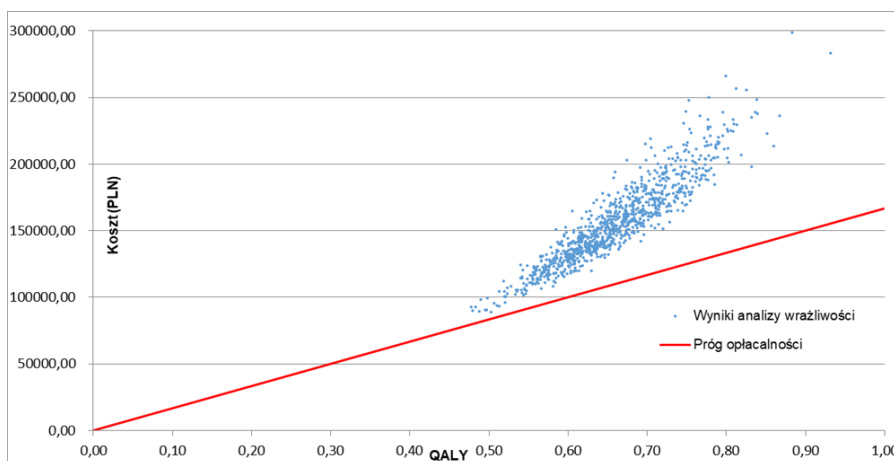
Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykonano 1000 iteracji.

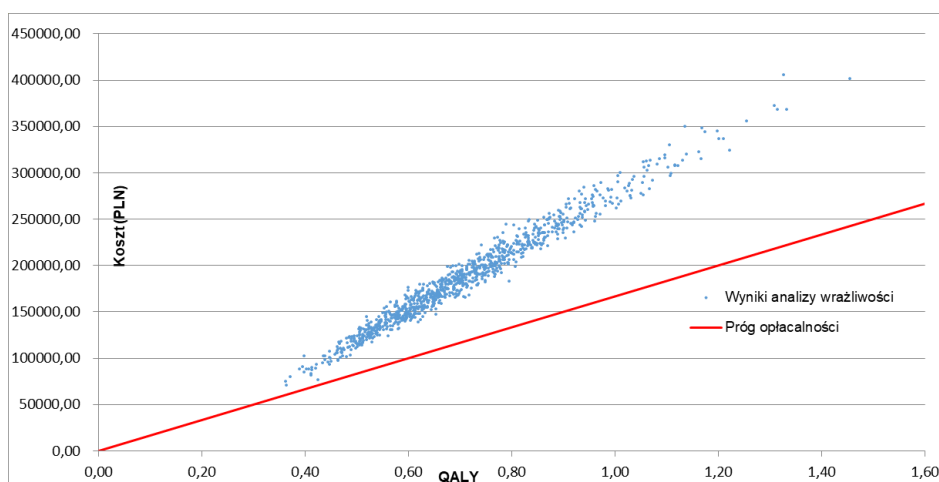
Wyniki analizy wskazują, iż prawdopodobieństwo, że lek Cabazitaxel Ever Pharma stosowany w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel przy ustawowej wysokości progu opłacalności (166 758 PLN/QALY)

Uzyskane wyniki przedstawiono na wykresach poniżej.

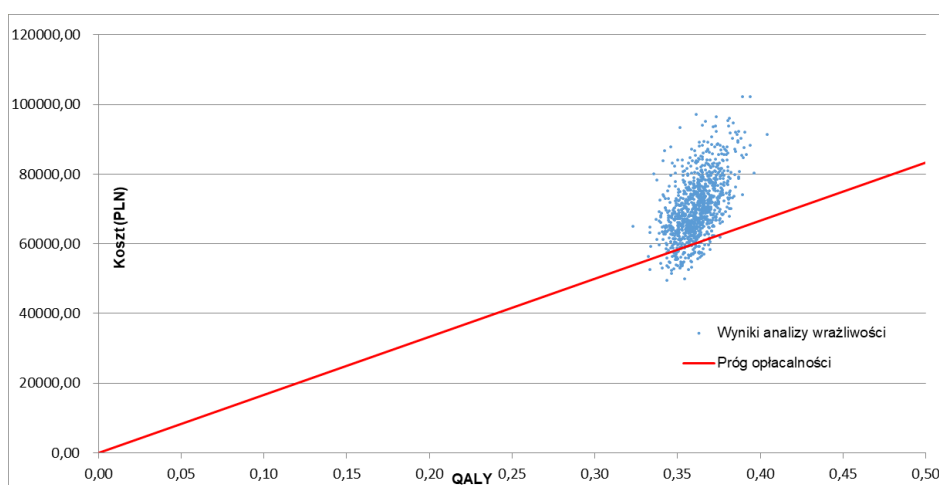
Szczegółowe oszacowania zawarto w AE wnioskodawcy w rozdz. 12.1.



Rysunek 2 Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności KAB vs ENZ – (źródło: AE wnioskodawcy)



Rysunek 3 Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności KAB vs ABI – [redacted] (źródło: AE wnioskodawcy)






Rysunek 4 Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności KAB vs BSC – [redacted] (źródło: AE wnioskodawcy)

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 52. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Zdaniem analityków Agencji wybór komparatorów przez wnioskodawcę należy uznać za zasadny, niemniej należy zwrócić uwagę na brak uwzględnienia jako komparatora dichlorku radu-223, który jest zalecany przez wytyczne oraz jest refundowany w ramach programu lekowego B.56. Szczegółowe informacje zawarto w rozdziale 3.6 niniejszej AWA).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Wnioskodawca przyjął technikę użyteczności kosztów. Należy jednak zaznaczyć, iż brak jest badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną technologię z enzalutamidem i octanem abirateronu. Ponadto w ramach porównania pośredniego wykazano dla większości ocenianych punktów końcowych brak różnic pomiędzy terapią z zastosowaniem KAB, a terapiami

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		z zastosowaniem ENZ lub ABI. Biorąc pod uwagę powyższe zasadnym jest przeprowadzenie analizy porównawczej względem ww. komparatorów techniką minimalizacji kosztów. Jedyne w przypadku BSC, dla którego przedstawiono RCT (niemniej należy mieć na uwadze, iż skład BSC w badaniach nie odpowiadał definicji BSC wnioskodawcy, więc w przypadku BSC nie ma zbieżności celu terapeutycznego z kabozytakselem), można uznać zasadność przeprowadzenia CUA. Szczegóły omówiono w rozdz. 5.3.1 niniejszej AWA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent). Ze względu na fakt, iż pacjenci nie uczestniczą w finansowaniu wnioskowanej technologii (leczenie bezpłatne w ramach programu lekowego) wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz płatnika (NFZ) są zbliżone.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	W AE przyjęto założenia dotyczące skuteczności niezgodne z wynikami AKL, szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.3.1 AWA
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto 15-letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywności. Wnioskodawca zaznacza, że przyjęty horyzont jest wystarczająco długi, aby możliwe było określenie długoterminowych skutków klinicznych i ekonomicznych związanych z chorobą i jej leczeniem jednocześnie ograniczając niepewności związane z prognozowaniem wyników zdrowotnych poza horyzont czasowy badania.  W analizie minimalizacji kosztów przyjęto roczny horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	W analizie użyteczności kosztów przyjęto stopę dyskontową dla kosztów wynoszącą 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony tylko w bazie informacji medycznej Medline (Pubmed).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej przyjął zestaw użyteczności dla terapii wnioskowanej technologii alternatywnych na podstawie publikacji Fizazi 2020 opisującej wyniki badania CARD.  

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzono również analizę wartości skrajnych.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 14 AE wnioskodawcy):

- W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Komentarz analityków Agencji:

Analitycy Agencji zgadzają się z ograniczeniem wskazanym przez wnioskodawcę odnośnie niepewności przyjęcia dożywotniego horyzontu czasowego. Należy zwrócić uwagę, że

- Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną technologię z enzalutamidem i octanem abirateronu oraz braku stwierdzenia w ramach 3 przeglądów systematycznych Fryzek 2018, Tassinari 2018 i Chen 2022 (porównanie pośrednie) istotności statystycznej różnicy między octanem abirateronu vs kabazytakselem, a także między enzalutamidem vs kabazytakselem w odniesieniu do czasu przeżycia chorych,
- Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z enzalutamidem oraz octanem abirateronu na wynikach porównania pośredniego oraz badań obserwacyjnych. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednio tych technologii medycznych nie było możliwe.

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca wskazuje, że w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących kabazytaksel z aktywnymi komparatorami tj.: z enzalutamidem i octanem abirateronu. Ponadto nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w ramach porównania pośredniego. Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi HTA „w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie, należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów”. Tym samym zdaniem analityków Agencji, z uwagi na brak wykazanej wyższości klinicznej wnioskowanej interwencji nad aktywnymi komparatorami zasadne jest zastosowanie analizy minimalizacji kosztów.

W odpowiedzi na pismo Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przeprowadził stosowne obliczenia (CMA). Jako źródło dla czasu stosowania leczenia wnioskodawca posłużył się danymi z badań klinicznych celem odzwierciedlenia realnej praktyki. Na podstawie analizy klinicznej wnioskodawca przyjął medianę liczby cykli leczenia kabazytakselem równą 6 (dominanta). Medianę miesięcy stosowania enzalutamidu przyjęto wartość 8,3 mies. na podstawie badania AFFIRM. Natomiast jako medianę miesięcy stosowania octanu abirateronu przyjęto wartość 8,0 mies. na podstawie badania COU-AA-301. Należy zaznaczyć, że ani ChPL dla leku kabazytaksel, nie definiuje maksymalnej liczby cykli kabazytakselu możliwej do zastosowania.

Ponadto w uzupełnieniu wymagań minimalnych dostarczonych Agencji wnioskodawca podał argumenty za przyjętą techniką analityczną (CUA). Wnioskodawca argumentuje, że zastosowano technikę analityczną CUA „(...) mając na względzie, że w ramach analizy należy porównać kompleksowo cały proces leczenia chorych w horyzoncie czasowym wystarczająco długim, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.” Wnioskodawca zaznaczył dodatkowo,

że wykorzystanie techniki kosztów użyteczności „(...) stanowi rzeczywiste spojrzenie na rozważaną jednostkę chorobową w kontekście podjęcia decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii.”

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej i konieczność modelowania danych na dłuższy niż w badaniach horyzont czasowy w analizie kosztów-użyteczności, analitycy Agencji podtrzymują swoje stanowisko o braku zasadności przeprowadzenia CUA.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wnioskodawca przyjął [redacted] założenia odnośnie skuteczności leczenia z zastosowaniem enzalutamidu, octanu abirateronu w ramach III linii, po terapii kabazytakselem ([redacted]). Należy podkreślić, że w uwzględnionych badaniach uczestniczyli jedynie pacjenci po I lub II schematach chemioterapii, w tym zawierających docetaksel, a nie po terapii kabazytakselem, co może mieć wpływ na uzyskiwane przez pacjentów wyniki i czas ich leczenia.
- W modelu przyjęto te same wartości użyteczności dla chorych leczonych enzalutamidem i octanem abirateronu w ramach II linii terapii (po chemioterapii) oraz w ramach III linii (po terapii kabazytakselem) oraz dla pacjentów leczonych BSC w stanie progresji (PD) i przeżycia wolnego od progresji (PFS). Odpowiednie wartości użyteczności dla chorych leczonych enzalutamidem, octanem abirateronu lub stosujących BSC w ścieżkach leczenia KAB→ENZ→BSC oraz KAB→ABI→BSC powinny pochodzić z publikacji dot. chorych leczonych wcześniej III liniami terapii, w tym kabazytakselem. Należy podkreślić, że przyjęcie jednakowych wartości użyteczności wpływa na niepewność wyników.

Skuteczność leczenia kabazytakselem w ramach III linii [redacted]

- Wnioskodawca wskazał, że [redacted]. Tym samym przyjęto, że koszt monitorowania w ramieniu KAB, ENZ oraz ABI na cykl wyniesie 229,84 PLN. [redacted] pozytywnej decyzji o refundacji koszt monitorowania leczenia kabazytakselem może być wyższy dla realizatora programu.
- Założenie dotyczące odsetka chorych przebywających w hospicjum stacjonarnym i oddziale medycyny paliatywnej na podstawie publikacji Ciałkowska-Rysz 2018, ale nie przedstawiono uzasadnienia dla powyższego założenia.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

- *Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, powierzchnia ciała) dla chorych na podstawie publikacji de Bono 2010 oraz raportu NICE TA391 związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.*

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Walidację wewnętrzną wnioskodawca przeprowadził poprzez testowanie zerowych i skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu.

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

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca dokonał oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań. Dowody zewnętrzne pozyskano z badania obserwacyjnego CAPRISTANA (publikacja Carles 2019) oceniającego zastosowanie kabazytakselu u pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty z przerzutami, wcześniej leczonych docetaksem oraz raportu AOTMiT dotyczącego produktu leczniczego Jevtana (AWA OT.4331.42.2018), w którym omówiono wyniki z obserwacyjnego badania FUJI (publikacja Rouyer 2019).

Jakość życia pacjentów w badaniu CAPRISTANA oceniano za pomocą kwestionariusza Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) oraz trzystopniowego europejskiego kwestionariusza jakości życia (EQ-5D-3L). Zgodnie z wynikami badania wynik całkowity wg skali FACT-P uległ poprawie u ok. 32% chorych, a u 40% chorych pozostał stabilny. Ponadto 3,6% pacjentów zgłosiło poprawę w zakresie bólu, a kolejne 21,2% utrzymało kontrolę bólu w oparciu o wyniki FACT-P dotyczące bólu specyficznego dla raka prostaty.

Zgodnie z badaniem FUJI poprawa lub stabilizacja jakości życia (oceniana przy pomocy kwestionariusza FACT-P) i bólu (kwestionariusz BPI-SF) była raportowana odpowiednio u 70 i 75% pacjentów przyjmujących kabazytaksel.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 analiz ekonomicznych: Zhong 2013, Wilson 2013, Sæterdal 2016, Peters 2017, Barqawi 2019, Zhang 2021 oraz NICE TA391.

W raporcie NICE TA391 z 2016 r. przedstawiono rekomendacje dotyczące stosowania kabazytakselu (produkt Jevtana) w populacji chorych z mCRPC. Ocenę przeprowadzono na podstawie materiałów dostarczonych przez firmę Sanofi. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim (10-letnim) horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach. W pierwszym wariantcie analizy porównano kabazytaksel z najlepszym leczeniem wspomagającym (mitoksantron) w populacji chorych po nieskutecznej terapii docetaksem, którą uprzedzała nieskuteczna terapia ENZ lub ABI. Wykorzystano dane pochodzące z badania klinicznego 3 fazy TROPIC. Drugi wariant analizy dotyczył wszystkich pacjentów z mCRPC po nieskutecznej terapii docetaksem, którzy nie stosowali wcześniej ENZ lub ABI. Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio kabazytaksel z ENZ lub ABI przeprowadzono metaanalizę sieciową przy użyciu modelu efektów stałych. Dla enzalutamidu i octanu abirateronu wykorzystano dane pochodzące z badań AFFIRM oraz COU-AA-301, natomiast dane dot. kabazytakselu pozyskano z badania TROPIC. Komisja zwróciła uwagę na brak porównania kabazytakselu z dichlorkiem radu-223.

Zwrócono uwagę, że zarówno przeżycie całkowite, jak i przeżycie wolne od progresji choroby pacjentów leczonych dichlorkiem radu-223 wydają się być porównywalne do OS i PFS pacjentów leczonych docetaksem i porównanie opłacalności tych dwóch leków może być kluczowym czynnikiem w refundacji kabazytakselu. Zgodnie z opiniami ekspertów ankietowanych przez komisję dichlorek radu-223 nie jest odpowiednim komparatorem, ponieważ jest ukierunkowany tylko na przerzuty do kości i jest ograniczony do chorych z objawowymi przerzutami do kości i bez przerzutów trzewnych. Komisja przyznała, że dichlorek radu-223 nie jest odpowiednim komparatorem dla całej populacji wnioskowanej. Komitet stwierdził ostatecznie, że dichlorek radu-223 jest odpowiednim komparatorem dla subpopulacji pacjentów z objawowymi przerzutami do kości i bez przerzutów trzewnych i powinien zostać uwzględniony w modelu jako komparator. Ponadto komitet omówił umiejscowienie kabazytakselu w ścieżce leczenia, zauważając, że może on być potencjalnie stosowany u osób, które wcześniej otrzymywały docetaksel, a następnie octan abirateronu, enzalutamid lub dichlorek radu-223. Zwrócono uwagę na fakt braku dowodów naukowych dotyczących umiejscowienia kabazytakselu w tej ścieżce leczenia, oraz że modelowanie ekonomiczne zakładało, że kabazytaksel był stosowany zamiast octanu abirateronu lub enzalutamidu, a nie po tych lekach. W związku z powyższym komisja nie była w stanie wydać rekomendacji dotyczącej stosowania kabazytakselu u osób, które otrzymywały docetaksel, a następnie octan abirateronu, enzalutamid lub dichlorek radu-223. W analizie podstawowej NICE 2016 współczynnik ICUR po wprowadzeniu zmian zgodnie z uwagami komisji ERG wyniósł 45 159 £¹⁸/QALY (245 348,847 PLN/QALY). Inkrementalne QALY wyniosło 0,237.

W publikacji Zhang 2021 przedstawiono wyniki analizy opłacalności kosztowej wynikającej ze stosowania kabazytakselu w miejsce enzalutamidu lub octanu abirateronu. Analiza obejmowała pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty, którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej cyklami docetakselu i wykazywali progresję choroby podczas 12-miesięcznego leczenia alternatywnym inhibitorem. Dane dotyczące skuteczności uzyskano z badania CARD, a krzywe rozkładu Weibulla zostały modelowane w celu dopasowania do krzywych przeżycia.

¹⁸ Kurs funta brytyjskiego określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 03.11.2022 r., 1 GBP = 5,4330 PLN.

Wykazano, że prawdopodobieństwo, iż kabazytaksel może być opłacalną opcją leczenia w porównaniu z ASTI (inhibitor receptora androgenowego) u pacjentów z mCRPC wcześniej leczonych docetakselem, u których wystąpiła progresja w ciągu 12 miesięcy podczas otrzymywania ASTI jest niskie. Autorzy zwracają uwagę, że analiza dotyczyła jedynie oceny opłacalności włączonych terapii względem siebie i nie odnosi się do oceny najlepszego leczenia sekwencyjnego tych leków w leczeniu raka prostaty. Podkreślono również konieczność przeprowadzenia badań *head to head* dla ocenianych interwencji. Oszacowany ICUR dla porównania KAB vs ASTI wyniósł 309 293,94\$¹⁹/QALY (1 493 611,36 PLN/QALY). Inkrementalne QALY – 0,16.

W publikacji Barqawi 2019 przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania kabazytakselu, enzalutamidu oraz octanu abirateronu w grupie chorych z trzewnym mCRPC po oporności na terapię docetakselem. Dane wejściowe do modelu oparto na badaniu TROPIC (kabazytaksel + prednizon vs mitoksantron + prednizon), AFFIRM (enzalutamid + prednizon vs prednizon) oraz COU-AA-301 (octan abirateronu + prednizon vs prednizon). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w USA w 5-letnim horyzoncie czasowym (dożywotnym). Wykazano, że stosowanie enzalutamidu wiąże się z niższymi kosztami i wyższym QALY w porównaniu z octanem abirateronu, a wyższymi kosztami i wyższym QALY w porównaniu z kabazytakselem. Oszacowany ICUR dla porównania KAB vs ENZ wyniósł 103,636\$/QALY (500 468,60 PLN/QALY), dla porównania KAB vs ABI oszacowany ICUR wyniósł 1,5 mln \$/QALY (7,24 mln PLN/QALY).

W publikacji Peters 2017 przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności dotyczącej stosowania radu-223 w porównaniu do kabazytakselu, enzalutamidu, octanu abirateronu. Dane wejściowe do modelu oparto na danych dotyczących występowania objawowych zdarzeń związanych z układem kostnym, bezpieczeństwa oraz użyteczności, uzyskanych z badań klinicznych ALSYMPCA, COU-AA-301, TROPIC i AFFIRM. Populacja obejmowała pacjentów chorych z opornym na kastrację rakiem prostaty z przerzutami leczonych uprzednio docetakselem. Analizę wykonano z perspektywy społecznej w Holandii w 5-letnim horyzoncie czasowym (dożywotnym). Wykazano, że stosowanie radu-223 wiąże się z niższymi kosztami i wyższym QALY w porównaniu z abirateronem i kabazytakselem. W porównaniu z kabazytakselem niższe koszty radu-223 wynikają z niższych kosztów samego leku, jego podania i leczenia działań niepożądanych. Wartość QALY dla kabazytakselu wyniosła 0,79, dla octanu abirateronu – 0,78, dla enzalutamidu – 0,86, natomiast dla radu-223 – 0,8.

W publikacji Sæterdal 2016 przedstawiono wyniki analizy oceny skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i opłacalności stosowania kabazytakselu, enzalutamidu, octanu abirateronu, radu-223 oraz najlepszego leczenia wspomagającego (prednizon) w populacji pacjentów chorych z opornym na kastrację, przerzutowym rakiem prostaty leczonych wcześniej docetakselem. Horyzont czasowy analizy dla pacjentów uprzednio leczonych docetakselem wynosił 5 lat (horyzont dożywotni). Wykazano, że żaden z analizowanych leków nie jest opłacalny kosztowo. Wartość QALY dla kabazytakselu wyniosła 1,28, dla octanu abirateronu – 1,28, dla enzalutamidu – 1,55, natomiast dla radu-223 – 0,93. Współczynnik ICER dla porównania KAB vs BSC wyniósł 1 210 474 NOK²⁰/QALY (551 371 PLN/QALY).

W publikacji Wilson 2013 przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności dotyczącej stosowania kabazytakselu, enzalutamidu i octanu abirateronu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów chorych z opornym na kastrację, przerzutowym rakiem prostaty po niepowodzeniu terapii docetakselem. Dane wejściowe do modelu oparto na badaniu TROPIC (kabazytaksel + prednizon vs mitoksantron + prednizon), COU-AA-301 (octan abirateronu + prednizon vs prednizon) oraz AFFIRM (enzalutamid + prednizon vs prednizon). Wykazano, że leczenie kabazytakselem w porównaniu z octanem abirateronu (wartość QALY – 0,70) oraz placebo nie jest opłacalne kosztowo. Współczynnik ICER dla porównania KAB (wartość QALY – 0,76) vs placebo (QALY – 0,43) wyniósł 163,2 tys \$²¹/QALY (788,1 PLN/QALY).

W publikacji Zhong 2013 przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności dotyczącej stosowania kabazytakselu, octanu abirateronu, mitoksantronu oraz prednizonu w populacji pacjentów z mCRPC po niepowodzeniu terapii docetakselem. Dane wejściowe do modelu oparto na badaniu TROPIC (kabazytaksel + prednizon vs mitoksantron + prednizon) oraz COU-AA-301 (octan abirateronu + prednizon vs prednizon). Analizę wykonano z perspektywy społecznej w 18-miesięcznym horyzoncie czasowym. W publikacji Zhong 2013 zwrócono uwagę, że kabazytaksel i abirateron wykazują największą skuteczność i jednocześnie są najdroższymi technologiami. Wykazano, że leczenie kabazytakselem (QALY – 0,76) w porównaniu z octanem abirateronu (QALY – 0,70) nie jest opłacalne kosztowo. Współczynnik ICER wyniósł 955 863 \$²²/QALY (4 615 958 PLN/QALY).

¹⁹ Kurs dolara amerykańskiego określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 03.11.2022 r., 1 USD= 4,8291 PLN.

²⁰ Kurs korony norweska określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 03.11.2022 r., 1 NOK= 0,4555 PLN

²¹ Kurs dolara amerykańskiego określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 03.11.2022 r., 1 USD = 4,8291 PLN.

²² Kurs dolara amerykańskiego określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 03.11.2022 r., 1 USD = 4,8291 PLN.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej oraz danych wejściowych do modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Wyniki analizy progowej zaktualizowane względem nowej wysokości progu

W związku z komunikatem Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej od dnia 28 października 2022 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, istniała konieczność oszacowania ceny progowej, uwzględniającej powyższą aktualizację, tj.: wysokość progu wynoszącą 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 53 Wyniki analizy progowej zaktualizowane względem nowej wysokości progu

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki zaktualizowanej wobec nowego progu opłacalności analizy wskazują, iż prawdopodobieństwo, że lek Cabazitaxel Ever Pharma przy aktualnej ustawowej wysokości progu opłacalności (175 926 PLN/QALY) jest kosztowo-użyteczny

Porównanie KAB vs ABI – cena ABI zgodna z obowiązującym limitem finansowania

Ponadto zgodnie z opublikowaniem Obwieszczenia MZ z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. zmianie uległa cena za mg octanu abirateronu, finansowanego w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”. W związku z wejściem do refundacji odpowiedników dla leku Zytigra, zmianie uległa podstawa limitu w grupie 1121.0, Octan abirateronu. Cena zgodna z obowiązującym limitem finansowania octanu abirateronu wynosi aktualnie 0,11 PLN/mg i jest o 50% niższa od przyjętej przez wnioskodawcę w ramach analizy na podstawie komunikatów NFZ (styczeń-czerwiec 2022 r.) ceny tj. 0,22 PLN/mg. W związku z powyższym przeprowadzono obliczenia własne z przyjęciem aktualnie obowiązującej ceny za mg octanu abirateronu.



Tabela 54 Wyniki analizy kosztów użyteczności dla porównania KAB vs ABI – obliczenia własne



Wyniki analizy progowej



Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 55 Wyniki analizy progowej – obliczenia własne



5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania kabazytakselu (Cabazitaxel EVER Pharma) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Interwencję ocenianą porównano z enzulamidem (ENZ), octanem abirateronu (ABI) i najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC).



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioskodawca jako technikę analityczną przyjął analizę użyteczności kosztów (CUA). Należy jednak podkreślić fakt braku badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną technologię z enzalutamidem i octanem abirateronu. Ponadto w ramach porównania pośredniego wykazano brak różnic pomiędzy terapią z zastosowaniem KAB, a terapiami z zastosowaniem ENZ lub ABI. Biorąc pod uwagę powyższe zasadnym jest przeprowadzenie analizy porównawczej względem ww. komparatorów techniką minimalizacji kosztów. Jedynie w przypadku BSC, dla którego przedstawiono RCT można uznać zasadność przeprowadzenia CUA.

Jednocześnie trzeba mieć na uwadze, że analiza wnioskodawcy cechuje się licznymi ograniczeniami, w tym szczególną uwagę należy zwrócić na [REDACTED]

[REDACTED]

Należy również zwrócić uwagę na brak uwzględnienia jako komparatora dichlorku radu-223, który jest zalecany przez wytyczne oraz jest refundowany w ramach programu lekowego B.56.

Ze względu na fakt, iż w 2018 r. ocenie podlegała ta sama substancja czynna w zbliżonym wskazaniu zdecydowano o przytoczeniu wyników analizy minimalizacji kosztów AWA Jevtana (OT.4331.42.2018). W ramach oceny w 2018 r. komparator dla kabazytakselu oprócz enzalutamidu i octanu abirateronu komparator stanowił dichlorek radu 223. W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej dla produktu leczniczego Jevtana (kabazytaksel) AWA nr OT.4331.42.2018 wykazano, [REDACTED]

[REDACTED] od wnioskowanej aktualnie ceny leku Cabazitaxel Ever Pharma (prezentacja 60 mg).

[REDACTED] przyjęte koszty enzalutamidu w ramach niniejszej AWA są [REDACTED], niż przyjęte w ramach oceny AWA Jevtana.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2023 i 2024, za moment rozpoczęcia finansowania przyjęto datę 1 stycznia 2023 r.).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji kabazytakselu. Pacjenci dorośli z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczeni wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel mogą zastosować w ramach PL B.56 terapię: enzalutamidem (ENZ) lub octanem abirateronu (ABI) (jeżeli pacjent nie stosował wcześniej apalutamidu lub darolutamidu) po spełnieniu szczegółowych kryteriów włączenia do programu lekowego.

Natomiast po niepowodzeniu leczenia ENZ lub ABI pacjenci stosują najlepsze leczenie objawowe (BSC), które zgodnie ze wskazaną przez wnioskodawcę aktualną praktyką kliniczną składa się z leków przeciwbólowych, kortykosteroidów i bisfosfonianów.

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie kabazytakselu (KAB) w ramach rozszerzenia programu lekowego B.56 u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Zapisy wnioskowanego programu lekowego umożliwiają również zastosowanie KAB po niepowodzeniu leczenia ENZ lub ABI.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego), wariantów skrajnych dla wariantów populacyjnych (minimalnego i maksymalnego) oraz z jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Instrument podziału ryzyka



Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej. Limit finansowania w grupie na poziomie ceny hurtowej brutto wyznaczać będzie lek Cabazitaxel EVER Pharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, w dawce 10 mg/ml, 1 fiol. 6 ml.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczeni wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Prognozę liczby chorych z rakiem gruczołu krokowego określono na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Założono, iż w każdym roku prognozy liczba nowozdiagnozowanych chorych będzie wzrastać o 6,39%. Na podstawie publikacji Marteau 2014 określono, iż odsetek chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wśród wszystkich chorych na raka gruczołu krokowego wynosi 25%, natomiast odsetek chorych bez przerzutów wśród chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wynosi 19%.

Następnie w oparciu o dane z publikacji Hernandez 2015 określono, że odsetek chorych wysokiego ryzyka (czas podwojenia PSA wynosi ≤ 10 miesięcy) wśród chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów wynosi 59,93%.

Na podstawie danych ze Sprawozdań NFZ dokonano prognozy liczby pacjentów leczonych octanem abirateronu, enzalutamidem oraz radem-233 w kolejnych latach analizy.

Odsetki pacjentów z mCRPR stosujących poszczególne linie leczenia przyjęto na podstawie danych polskich z publikacji Marteau 2014 – odpowiednio ok. 67% leczonych jest w ramach I linii, 57% pacjentów z I linii leczenia przechodzi na II linię, natomiast u 44% chorych leczonych II linią zastosowano III linię. Następnie uwzględniając prognozę liczby pacjentów stosujących ENZ/ABI przed i po chemioterapii oraz ww. odsetki wyznaczono liczbę chorych z mCRPC leczonych poszczególnymi liniami w kolejnych latach analizy.

Tabela 56. Liczebność populacji - etapy szacowania populacji docelowej, wariant prawdopodobny (AWB wnioskodawcy)

Parametr		2023	2024
Prognoza liczby chorych z rakiem gruczołu krokowego na podstawie danych KRN		22 598	24 043
Chorzy <u>z opornym na kastrację</u> rakiem gruczołu krokowego wśród wszystkich chorych na raka gruczołu krokowego (25%)		5 650	6 011
Chorzy <u>bez przerzutów</u> wśród chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (19%)		1 073	1 142
Chorzy <u>wysokiego ryzyka</u> wśród chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (59,93%)		643	684
Liczba pacjentów z mCRPC leczonych poszczególnymi liniami	Przed chemioterapią		
	Po chemioterapii		

Parametr			2023	2024

Skróty: mCRPC – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami, ang. metastatic castration resistant prostate cancer; DOC – docetaxel

Należy zauważyć, że w drugim roku analizy (2024 r.) przedstawiona została liczba pacjentów nowo włączonych. Wnioskodawca podkreślił, że

Rozpowszechnienie terapii

Podział rynku pomiędzy enzalutamidem, a octanem abirateronu określono na podstawie Sprawozdań NFZ (ENZ ok. 74% i ABI ok. 26%).

Koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty bezpośrednie zgodnie z analizą ekonomiczną:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym;
- koszty opieki paliatywnej i terminalnej.

Szczegółowe dane kosztowe przedstawiono w rozdziale 5.1.2 analizy ekonomicznej niniejszej AWA.

Dawkowanie

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki wejściowej populacji przedstawiono w rozdz. 5.1.2 **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** analizy ekonomicznej niniejszej AWA.

Inne założenia

Analizę wpływu na budżet oparto o wyniki modelowania ekonomicznego (koszty niezdyskontowane). Ponadto wnioskodawca założył stopniowe wejście pacjentów do programu w danym roku (równy odsetek będzie rozpoczynał terapię w miesięcznych cyklach),

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych nowo włączonych do terapii kabazytakselem

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min – max)	II rok (min – max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci nowo włączeni stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” nastąpi

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

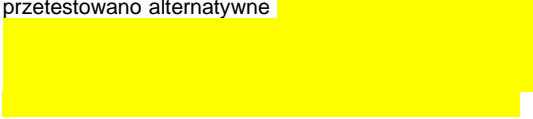


Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]
Scenariusz istniejący				
Koszty ENZ, ABI, BSC i pozostałe*				
Koszty Cabazitaxel EVER Pharma				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty ENZ, ABI, BSC i pozostałe*				
Koszty Cabazitaxel EVER Pharma				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty ENZ, ABI, BSC i pozostałe*				
Koszty Cabazitaxel EVER Pharma				
Koszty sumaryczne				

* koszty pozostałe obejmują: koszty przepisania i podania leków, leczenia wspomagającego, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym, opieki paliatywnej i terminalnej.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 59. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej, w której będzie stosowana technologia wnioskowana z wykorzystaniem założeń arbitralnych, niepopartych wiarygodnym źródłem. Wątpliwości analityków Agencji odnośnie szacowania populacji przez wnioskodawcę zostały szerzej omówione w rozdziale 6.4 niniejszej AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK/?	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań. Wnioskodawca wskazał, iż obrany horyzont czasowy będzie wystarczający do ustalenia równowagi na rynku. Należy jednak podkreślić, że założono stopniowe wejście pacjentów do programu w danym roku, dlatego też koszt terapii pacjentów, którzy wejdą do programu w ostatnim miesiącu II roku refundacji nie został w pełni uwzględniony w 2-letnim horyzoncie analizy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Założenia dotyczące finansowania leków i świadczeń są aktualne na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków oparte są na założeniach arbitralnych wnioskodawcy. Należy jednak zauważyć, że w ramach AW przetestowano alternatywne 
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	We wszystkich analizach wnioskodawcy jako komparatory obrano enzalutamid, octan abirateronu (dla pacjentów po terapii chemioterapią docetakselem) oraz BSC (dla pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni ENZ/ABI). Wnioskodawca nie uwzględnił natomiast wśród komparatorów radu-233, który dla części wnioskowanej populacji (pacjenci z przerzutami do kości) jest zalecany przez wytyczne oraz refundowany w PL B.56.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Produkt leczniczy Cabazitaxel Ever Pharma nie jest obecnie stosowany na terenie Polski zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?		
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria, o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji. Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji leku w ramach nowej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań populacyjnych, a także przeprowadzono analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością. Część parametrów nie była testowana w ramach analizy wrażliwości, szczególnie przedstawiono w rozdziale 6.4 Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. n iniejszej AWA.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 6 AWB wnioskodawcy):

Założono, iż wnioskowana technologia będzie stopniowo przejmować udziały rynkowe, tj. w drugim roku refundacji wielkość udziałów rynkowych przejętych od ENZ/ABI oraz BSC będzie dwukrotnie wyższa niż w 1. roku refundacji. Na podstawie odnalezionych dowodów klinicznych stwierdzono, że kabazytaksel wykazuje porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo do enzalutamidu i octanu abirateronu [Analiza kliniczna]. Jednoznaczne określenie, która z terapii spośród kabazytakselu, enzalutamidu/octanu abirateronu będzie posiadać większe udziały rynkowe jest utrudnione, gdyż żadna z terapii nie jest faworyzowana. Potwierdzają to wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizą sieciową przedstawione w Analizie klinicznej.

Podział pomiędzy enzalutamidem a octanem abirateronu określono na podstawie Sprawozdań z działalności NFZ. Liczba zrefundowanych DDD w przypadku enzalutamidu i octanu abirateronu wyniosła odpowiednio 599 848,42 oraz 212 654,03 w 2021 roku. Tym samym udział ENZ wyniósł 73,83% a ABI 26,17%.

Komentarz Agencji:

Oszacowania liczebności populacji docelowej, w której stosowany byłby lek Cabazitaxel Ever Pharma przeprowadzono z wykorzystaniem arbitralnych założeń wnioskodawcy dotyczących przejęcia udziałów w rynku, nieopartych wiarygodnym źródłem informacji.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W oszacowaniach liczebności populacji docelowej nie uwzględniono pacjentów leczonych radem-233, również wśród technologii, od których [redacted]. Należy podkreślić, że rad-233 jest zalecany przez wytyczne oraz refundowany w PL B.56. dla części wnioskowanej populacji (pacjenci z przerzutami do kości).
- W ramach oszacowania populacji docelowej wykorzystano wartości, które nie zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości na podstawie alternatywnych źródeł, tj.:
 - odsetek chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wśród wszystkich chorych na raka gruczołu krokowego (w wariantcie maksymalnym przyjęto taki sam odsetek jak w wariantcie prawdopodobnym), odsetek chorych bez przerzutów wśród chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (w wariantcie minimalnym przyjęto taki sam odsetek chorych jak w wariantcie prawdopodobnym),
 - odsetek chorych wysokiego ryzyka (czas podwojenia PSA wynosi ≤ 10 miesięcy wśród chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów - jest on identyczny dla wszystkich trzech wariantów (minimalnego, prawdopodobnego oraz maksymalnego),
 - [redacted]
- Analiza wpływu na budżet została opracowana na podstawie analizy ekonomicznej, stąd ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią tym samym ograniczenia analizy wpływu na budżet.

- Nie jest jasne, jaka liczebność populacji będzie stosowała wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, w II roku refundacji.

- W ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca dokonał aktualizacji wyników analizy wpływu na budżet uwzględniając ceny na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 22 sierpnia 2022 r.²³ oraz aktualnych na dzień składania uzupełnień komunikatów DGL, jednak zaktualizowane wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione jedynie w modelu elektronicznym wnioskodawcy. Ponadto zgodnie z opublikowanym aktualnie Obwieszczeniem MZ z dnia 20 października 2022 r. zmianie uległa cena za mg octanu abirateronu. Analitycy Agencji dokonali aktualizacji wyników, szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.4.2.

6.4.1. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wynik oraz analizę wartości skrajnych tj.:

- wariant oszacowań populacji:
 - minimalny - przyjęto, że odsetek chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wśród wszystkich chorych na raka gruczołu krokowego wynosi 17,80% (publikacja Kirby 2017),
 - maksymalny - przyjęto, że odsetek chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wśród wszystkich chorych na raka gruczołu krokowego wynosi 25% oraz odsetek chorych bez przerzutów wśród chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wynosi 30% (publikacja Nakabayashi 2013),
- odsetek chorych stosujących poszczególne linie leczenia w mCRPC (ang. Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, rak gruczołu krokowego odporny na kastrację z przerzutami) - na podstawie publikacji Marteau 2014 wykorzystano dane niemieckie: odpowiednio ok. 75% leczonych jest w ramach I linii, 67% pacjentów z I linii leczenia przechodzi na II linię, natomiast u 54% chorych leczonych II liniami zastosowano III linię,
- ████████ udziały rynkowe przejęte przez KAB od ENZ/ABI, na podstawie BIA Jevtana (dane Czeskiego Towarzystwa Onkologicznego) tj. 14% w I roku oraz 28% w II roku,
- ████████ udziały rynkowe przejęte przez KAB od BSC na podstawie publikacji Fizazi 2020 tj. 40,59% w I roku i 81,18% w II roku,
- nieuwzględnienie reguły wastage dla wnioskowanej technologii (niepełne zużycie opakowań, płatnik poniesie koszt faktycznie przyjętej dawki),
- koszty ENZ i ABI na podstawie Obwieszczenia MZ,
- koszty monitorowania terapii ENZ, ABI, KAB i BSC na podstawie raportu NICE TA712 (szczegółowe dane dotyczące przyjętych wartości znajdują się w rozdz. 8.4 AE wnioskodawcy),
- koszt leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym na cykl, u chorych stosujących kabazytaksel taki sam jak, u pacjentów stosujących ENZ, ABI (249,62 PLN) lub BSC (398,92 PLN).

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione w poniższej tabeli.

²³ [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r.](#)

Tabela 60 Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości wnioskodawcy z uwzględnieniem RSS – oszacowania z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), zmiana kosztów inkrementalnych

Parametr		Wariant minimalny populacji docelowej		Wariant prawdopodobny populacji docelowej		Wariant maksymalny populacji docelowej	
		I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]
Z RSS							
Analiza podstawowa							
Alternatywne odsetki pacjentów stosujących poszczególne linie leczenia							
	udziały rynkowe przejęte przez KAB od ENZ/ABI						
	udziały rynkowe przejęte przez KAB od BSC						
Brak reguły wastage							
Koszty ENZ i ABI na podstawie Obwieszczenia MZ							
Koszty monitorowania na podstawie raportu NICE TA712							
Takie same koszt leczenia AEs związanych z układem kostnym na cykl, u chorych stosujących KAB	Jak u chorych stosujących ENZ/ABI						
	Jak u chorych stosujących BSC						
Trend wykorzystany do prognozy liczby chorych leczonych ENZ w PL	logarytmiczny						
	wielomianowy						
Trend wykorzystany do prognozy liczby chorych leczonych ABI w PL	liniowy						
	potęgowy						

Tabela 61 Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości wnioskodawcy bez uwzględnienia RSS – oszacowania z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), zmiana kosztów inkrementalnych

Parametr		Wariant minimalny populacji docelowej		Wariant prawdopodobny populacji docelowej		Wariant maksymalny populacji docelowej	
		I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]
Bez RSS							
Analiza podstawowa							
Alternatywne odsetki pacjentów stosujących poszczególne linie leczenia							
	udziały rynkowe przejęte przez KAB od ENZ/ABI w II roku refundacji						
	udziały rynkowe przejęte przez KAB od BSC w II roku refundacji						
Brak reguły wastage							
Koszty ENZ i ABI na podstawie Obwieszczenia MZ							
Koszty monitorowania na podstawie raportu NICE TA712							
Takie same koszt leczenia AEs związanych z	Jak u chorych stosujących ENZ/ABI						

Parametr		Wariant minimalny populacji docelowej		Wariant prawdopodobny populacji docelowej		Wariant maksymalny populacji docelowej	
		I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]
Bez RSS							
układem kostnym na cykl, u chorych stosujących KAB	Jak u chorych stosujących BSC	■	■	■	■	■	■
Trend wykorzystany do prognozy liczby chorych leczonych ENZ w PL	logarytmiczny	■	■	■	■	■	■
	wielomianowy	■	■	■	■	■	■
Trend wykorzystany do prognozy liczby chorych leczonych ABI w PL	liniowy	■	■	■	■	■	■
	potęgowy	■	■	■	■	■	■

Analiza wrażliwości wykazała, że

6.4.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Jednak zgodnie z opublikowaniem aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. zmianie uległa cena za mg octanu abirateronu, finansowanego w ramach programu lekowego B.56. W związku z wejściem do refundacji odpowiedników dla leku Zytigra, cena zgodna z obowiązującym limitem finansowania octanu abirateronu wynosi 0,11 zł/mg i tym samym jest o 50% niższa od przyjętej przez wnioskodawcę w ramach analiz na podstawie komunikatów NFZ (styczeń-czerwiec 2022 r.) ceny tj. 0,22 zł/mg.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy z uwzględnieniem aktualnej ceny octanu abirateronu wynoszącej 0,11 zł/mg wskazują, że w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Cabazitaxel Ever Pharma w ramach programu lekowego B.56 nastąpi

6.5. Komentarz Agencji

Prognozowana łączna liczba pacjentów nowo włączonych do terapii kabazytakselem

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Cabazitaxel Ever Pharma w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” nastąpi

Natomiast uwzględniając aktualną cenę octanu abirateronu zgodnie z Obwieszczeniem MZ dnia 20 października 2022 r. wynoszącą 0,11 zł/mg, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Cabazitaxel Ever Pharma w ramach programu lekowego B.56 nastąpi

Analiza wrażliwości wykazała,

[redacted] Analiza wpływu na budżet została opracowana na podstawie analizy ekonomicznej, tym samym ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią ograniczenia niniejszej analizy. Ponadto ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy są założenia dotyczące oszacowań populacji, które w części zostały przyjęte arbitralnie [redacted], a jednocześnie nie zostały przetestowane, w ramach analizy wrażliwości na podstawie innych źródeł danych

Natomiast w AWA nr OT.4331.42.2018 Jevtana (kabazytaksel) populację docelową wnioskodawca oszacował opierając się na danych NFZ na [redacted]

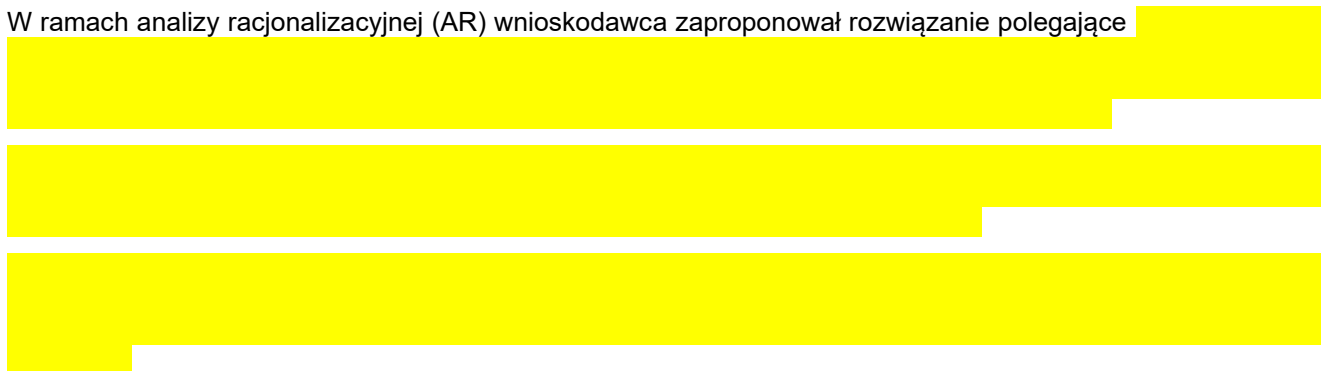
[redacted] W AWA Jevtana podkreślono jednak, że ABI refundowany był od stycznia 2014 r., natomiast pozostałe przyjęte komparatory, tj. ENZ i RAD od listopada 2017 r., w związku z czym ich poziom sprzedaży jeszcze się nie ustabilizował. Zgodnie z danymi NFZ pacjentów z rozpoznaniem C61 leczonych w ramach PL B.56 było w latach 2014-2018 kolejno 513, 844, 1 070, 1 395 i 1 905.

[redacted] od wnioskowanej aktualnie ceny leku Cabazitaxel Ever Pharma (prezentacja 60 mg).

[redacted] Przyjęte koszty enzalutamidu w ramach niniejszej AWA są [redacted], niż przyjęte w ramach oceny AWA Jevtana.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi analityków Agencji

Wnioskodawca w analizie ekonomicznej wskazał, że

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Cabazitaxel Ever Pharma (kabazytaksel) we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC), leczeni wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 21-22.09.2022 przy zastosowaniu słowa kluczowego *cabazitaxel*. Z uwagi na to, iż lek Cabazitaxel Ever Pharma jest lekiem generycznym poniżej zaprezentowano wszystkie zagraniczne wytyczne refundacyjne dotyczące substancji czynnej kabazytaksel (wytyczne dotyczące leku oryginalnego – Jevtana, leku wnioskowanego Cabazitaxel Ever Pharma, jak również pozostałych leków generycznych).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 12 rekomendacji finansowych dotyczących substancji czynnej kabazytaksel, w tym 9 rekomendacji 7 organizacji dla leku oryginalnego – Jevtana oraz 3 dla leków generycznych.

Odnaleziono 9 rekomendacji 7 organizacji dotyczących leku oryginalnego Jevtana, w tym 2 rekomendacje negatywne PBAC 2011, NCPE 2012, które w kolejnych latach zostały zaktualizowane i wydano pozytywne decyzje. W negatywnej rekomendacji PBAC 2011 zwrócono uwagę na zbyt wysoką wartość współczynnika efektywności kosztów. Lek oceniono ponownie w 2012 r., gdzie otrzymał rekomendację pozytywną dzięki osiągnięciu efektywności kosztowej względem mitoksantronu. Irlandzka organizacja NCPE w 2012 r. wydała rekomendację negatywną ze względu na brak efektywności kosztowej, natomiast w 2014 r. po negocjacjach cenowych z producentem wydano rekomendację pozytywną. Odnaleziono jedną pozytywną warunkową rekomendację NICE z 2016 r., w której zaznaczono, że lek Jevtana może zostać zarekomendowany tylko po spełnieniu poniższych warunków: firma dostarczy lek ze zniżką uzgodnioną z Departamentem Zdrowia, NHS dokona zakupu leku zgodnie z umową między firmą a NHS oraz lek dostarczany będzie w uprzednio przygotowanych woreczkach do infuzji lub lek dostarczany będzie w fiolkach po obniżonej cenie, która uwzględni średni koszt utylizacji odpadów. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na korzyść kliniczną ze stosowania kabazytakselu. Dodatkowo szkocka organizacja SMC zwróciła uwagę na wydłużenie mediany całkowitego przeżycia w porównaniu ze schematem chemioterapii.

Ponadto na stronie AWMSG w 2011 r. zamieszczono informację o odrzuceniu wniosku w związku z rekomendacją NICE.

Odnaleziono 1 pozytywną rekomendację (PBAC 2021) dotyczącą wnioskowanego leku Cabazitaxel Ever Pharma, w której uznano jego biorównoważność z produktem leczniczym Jevtana.

Odnaleziono również 2 rekomendacje francuskiej organizacji HAS (HAS 2020, HAS 2021) dotyczące leków generycznych tj.: Cabazitaxel Reddy Pharma, Cabazitaxel Ever Pharma, Cabazitaxel Teva Sante, Cabazitaxel Accord, Cabazitaxel Zentiva. Uznano, że leczenie produktami generycznymi leku Jevtana wiąże się z istotną rzeczywistą korzyścią.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 62 Rekomendacje refundacyjne dla substancji czynnej: kabazytaksel

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Jevtana		
HAS 2018/2014 (Francja)	Leczenie dorosłych chorych na przerzutowego hormonoopornego raka gruczołu krokowego wcześniej leczonych docetakselem	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Refundacja KAB u pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wraz z ABI i ENZ. Wybór między KAB, ABI i ENZ ma być dokonywany w oparciu o stan pacjenta, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z ryzykiem wystąpienia skumulowanej toksyczności taksanów lub gdy stan zdrowia uniemożliwia wznowienie chemioterapii, stosowane powinny być ABI i ENZ u pacjentów, u których choroba szybko postępowała w trakcie terapii hormonalnej (zgodnie z opiniami ekspertów), można zastosować KAB, pod warunkiem, że wcześniejsze leczenie docetakselem było dobrze tolerowane. <p>Leki stosowane w ramach drugiej linii leczenia (po DOC) wpływały na wydłużenie przeżycia całkowitego o: KAB – 2,4 mies. (względem MIT), ABI – 3,9 mies. (względem PLC), ENZ – 4,8 mies. (względem PLC).</p> <p>W 2018 r. dokonano rewizji oceny w oparciu o wyniki badania porejestacyjnego FUJI i utrzymano poprzednie stanowisko.</p>
ZIN 2017 (Holandia)	Dorośli chorzy na przerzutowego hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Stwierdzono korzyść kliniczną związaną ze stosowaniem kabazytakselu w porównaniu z mitoksantronem w populacji pacjentów z hormonoopornym rakiem prostaty z przerzutami, ze stanem sprawności ECOG=0-1 oraz progresją choroby pomimo wcześniejszego leczenia docetakselem.</p>
NICE 2016 (Wielka Brytania)	Leczenie dorosłych chorych na przerzutowego hormonoopornego raka gruczołu krokowego, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii z zastosowaniem docetakselu	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Stosowanie kabazytakselu ograniczono do pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ze stanem sprawności ECOG 0 lub 1 leczonych uprzednio docetakselem w dawce 225 mg/m² lub większej <p>Leczenie kabazytakselem jest kontynuowane do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie 10 cykli (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio abirateronu ani enzalutamidu, komisja zauważyła, że wyniki dotyczące opłacalności wykazały zdominowanie kabazytakselu przez enzalutamid i najlepsze leczenie podtrzymujące. Ponadto zauważono, że w przypadku tej grupy pacjentów kabazytaksel nie spełnia kryteriów NICE dla terapii schyłku życia (ang. <i>end of life treatment</i>).</p> <p>Komitet spodziewa się, że mając do wyboru kabazytaksel, abirateron i enzalutamid, wielu pacjentów i klinicystów wybierze abirateron lub enzalutamid, ponieważ są one związane z mniejszą liczbą działań niepożądanych niż kabazytaksel i są przyjmowane doustnie.</p> <p>Ponadto kabazytaksel jest rekomendowany ty ko gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Firma dostarcza lek ze zniżką uzgodnioną z Departamentem Zdrowia NHS dokonuje zakupu leku zgodnie z umową między firmą a NHS oraz: <ul style="list-style-type: none"> lek dostarczany jest w uprzednio przygotowanych woreczkach do infuzji lub lek dostarczany jest w fiolkach po obniżonej cenie, która uwzględnia średni koszt utylizacji odpadów. <p>Wnioskodawca (Sanofi) pokryje koszty: niepełnego zużycia opakowań (ang. drug wastage), transportu do szpitali NHS oraz opakowań niezuczytego leku u pacjentów, którzy nie mogli otrzymać zaplanowanej dawki.</p>
SMC 2016 (Szkocja)	Leczenie dorosłych chorych na przerzutowego hormonoopornego raka gruczołu krokowego wcześniej leczonych docetakselem	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonoopornym przerzutowym rakiem prostaty uprzednio leczonym schematem zawierającym docetaksel:</p> <ul style="list-style-type: none"> ze stanem sprawności ECOG 0 lub 1, leczonych uprzednio docetakselem w dawce 225 mg/m² lub większej. <p>W otwartym, wielośrodkowym, randomizowanym, badaniu III fazy u pacjentów z przerzutowym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego leczenie kabazytakselem i prednizonem/prednizolonem wiązało się z wydłużeniem mediany całkowitego przeżycia o 2,4 miesiąca w porównaniu z alternatywnym schematem chemioterapii.</p>
NCPE 2014/2012 (Irlandia)	Leczenie dorosłych chorych na przerzutowego hormonoopornego raka gruczołu krokowego wcześniej leczonych docetakselem	<p>Rekomendacja negatywna ze względu na brak efektywności kosztowej (2012 r.).</p> <p>W 2014 r., po negocjacjach cenowych z producentem, wydano rekomendację pozytywną.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2012 PBAC 2011 (Australia)	Leczenie pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem bez powodzenia ze względu na oporność lub nietolerancję leczenia oraz stanem sprawności wg klasyfikacji WHO wynoszącym ≤ 2	Rekomendacja pozytywna Rekomendacja pozytywna dzięki osiągnięciu efektywności kosztowej względem mitoksantronu. Kabazytaksel został wpisany na listę leków refundowanych po spełnieniu przed producenta warunku kosztowej efektywności (obowiązują specjalne porozumienia cenowe, ang. <i>Special Pricing Arrangements</i>).
	Leczenie dorosłych pacjentów z opornym na hormony przerzutowym rakiem prostaty uprzednio leczonym schematem zawierającym docetaksel	Rekomendacja negatywna PBAC wydał rekomendację negatywną w związku ze zbyt wysoką wartością współczynnika efektywności kosztów. PBAC zauważył, że nie wprowadzono żadnych zmian w ekstrapolacji przeżycia podczas ponownego wnioskowania o refundację i że 25% korzyści w zakresie przeżycia dla kabazytakselu uchwycono poza okresem badania (1,08 mies./4,26 mies.), co było wartością średnią a nie medianą. Uznano, że korzyści w zakresie przeżycia nadal były źródłem niepewności, zwłaszcza w świetle wysokiego ICER i większość średniego wzrostu przeżycia całkowitego wynoszącego 4,26 miesiąca przypada na postęp choroby (3,14 miesiąca).
G-BA 2012 (Niemcy)	Leczenie dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia docetakselem	Rekomendacja pozytywna Komitet G-BA dochodzi do wniosku, że istnieją przesłanki wskazujące na niewielką dodatkową korzyść kabazytakselu w porównaniu z najlepszą opieką podtrzymującą i docetakselem.
Cabazitaxel Ever Pharma		
PBAC 2021 (Australia)	Leczenie dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia docetakselem z powodu oporności lub nietolerancji leczenia	Rekomendacja pozytywna PBAC zalecił umieszczenie produktu Cabazitaxel Ever Pharma na liście leków wskazanych w leczeniu chorych z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami opornym na kastrację, na takich samych warunkach jak produkt leczniczy Jevtana, obecnie znajdujący się na liście leków finansowanych. Lek Cabazitaxel Ever Pharma uznano za biorównoważny z produktem leczniczym Jevtana.
Cabazitaxel Reddy Pharma, Cabazitaxel Ever Pharma, Cabazitaxel Teva Sante, Cabazitaxel Accord, Cabazitaxel Zentiva		
HAS 2021 (Francja)	Dorośli chorzy na przerzutowego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wcześniej leczeni docetakselem	Rekomendacja pozytywna Stwierdzono, że leczenie produktami: Cabazitaxel Reddy Pharma, Cabazitaxel Ever Pharma, Cabazitaxel Teva Sante, Cabazitaxel Accord, Cabazitaxel Zentiva wiąże się z:
HAS 2020 (Francja)		<ul style="list-style-type: none"> • istotną rzeczywistą korzyścią (AB)[#]; • brakiem poprawy rzeczywistej korzyści (IAB)[^], ponieważ ww. produkty lecznicze są lekami odtwórczymi i nie zapewniają dodatkowej korzyści względem referencyjnego, zarejestrowanego produktu leczniczego Jevtana.

[#] Rzeczywista korzyść – poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej

[^] Poprawa rzeczywistych korzyści – ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (ang. *grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB

Skróty: AB – rzeczywista korzyść (ang. *Actual Benefit*), ABI – octan abirateronu, AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group, KAB – kabazytaksel, DOC – docetaksel, ECOG – skala sprawności wg. ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), ENZ – enzalutamid, G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, HAS – Haute Autorité de Santé, IAB – rzeczywista korzyść (ang. *Improvement in Actual Benefit*), ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*), NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics, NHS – National Health Service, NICE – National Institute for Health and Care Excellence), PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PLC – placebo, SMC – Scottish Medicines Consortium, ZIN – Zorginstituut Nederland

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 10.08.2022 r., znak PLR.4500.1306.2022.23.MKO, PLR.4500.1307.2022.22.MKO oraz PLR.4500.1308.2022.22.MKO (data wpływu do AOTMiT 10.08.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Cabazitaxel Ever Pharma, cabazitaxelum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 6 ml, kod GTIN: 05909991452735,
- Cabazitaxel Ever Pharma, cabazitaxelum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 5 ml, kod GTIN: 05909991452728,
- Cabazitaxel Ever Pharma, cabazitaxelum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4,5 ml, kod GTIN: 05909991452742,

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację to typ raka prostaty, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej.

Według danych KRN za rok 2019 standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 48,9/100 tys. (1. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 17 638 przypadków). W 2019 r. nowotwór gruczołu krokowego był jednym z pięciu najczęstszych przyczyn zgonów z powodu nowotworów., standaryzowany współczynnik zgonów wyniósł 13,8/100 tys. (5618 przypadków).

Przeżycie chorych na raka prostaty zależy 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 radyklanego 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, a chorzy z rozsiewem 1-3 lata.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory wskazał octan abirateronu, enzalutamid i najlepsze leczenie wspomagające, nie uwzględnił natomiast jako technologii alternatywnej dla kabazytakselu dichlorku radu-223, który jest zalecany przez wytyczne w przypadku objawowych przerzutów do kości oraz refundowany w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61). Według Wnioskodawcy:

Należy zauważyć, że dichlorek radu został uwzględniony jako komparator w raporcie AOTMiT z 2019 r. dla leku Jevtana (kabazytaksel) nr OT.4331.42.2018, również w raporcie NICE z 2016 r. zwrócono uwagę na brak porównania kabazytakselu z dichlorkiem radu-223.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej (AKL) przedstawionej przez wnioskodawcę było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Cabazitaxel EVER Pharma (kabazytaksel) z refundowanymi technologiami opcjonalnymi oraz najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC).

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych, w których dokonano porównań z obranymi komparatorami, stąd wnioskodawca przedstawił wyniki porównania kabazytakselu z terapią antyandrogenową (octanem abirateronu lub enzalutamidem) stosowanych po leczeniu docetakselem (tj. sekwencji DOC → KAB vs DOC → ART) we wnioskowanej populacji, na podstawie 6 badań obserwacyjnych. W raporcie przedstawiono też wyniki 3 przeglądów systematycznych z metaanalizą sieciową, w których wykonano porównanie pośrednie

kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu poprzez BSC u chorych wcześniej leczonych docetakselem. W ramach przeglądu systematycznego analizy klinicznej nie odnaleziono badań porównujących docetaksel z BSC stosowanych po terapii docetakselem i terapii antyandrogenowej (DOC, ART → KAB vs DOC, ART → BSC). Z tego względu przedstawiono wyniki dwóch badań RCT: TROPIC – badania porównującego kabazytaksel i mitoksantron u chorych po uprzedniej terapii docetakselem oraz CARD – badania porównującego kabazytaksel i ART u chorych po terapii docetakselem i ART (podanej przed lub po leczeniu docetakselem). W AKL przedstawiono także zestawienia wyników z badań dla różnych sekwencji leczenia raka prostaty opornego na kastrację z przerzutami po terapii docetakselem oraz wyniki z badań rzeczywistej praktyki klinicznej dla 3 sekwencji leczenia, niespełniające kryteriów komparatora dla wnioskowanej populacji.

W przypadku porównania kabazytakselu z terapią antyandrogenową u pacjentów leczonych uprzednio docetakselem, wyniki badań obserwacyjnych CAPRO i Sonpavde 2015a wskazują na istotną statystycznie niższą korzyść z leczenia KAB niż ABI w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS). Mediana OS w badaniu CAPRO w grupie KAB wyniosła 20,3 mies., a w grupie ABI nie została osiągnięta. Z kolei mediana OS w badaniu Sonpavde 2015a w grupie KAB wyniosła 7,0 mies. (5,0; 12,0), a w grupie ABI 17,0 mies. (14,0; n/o). Analiza regresji Coxa uwzględniająca różnice między chorymi, wskazała na brak istotnych statystycznie różnic między KAB vs ABI (badania CAPRO i Sonpavde 2015a, w badaniu Houts 2014 różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść kabazytakselu). Odnotowano również istotną statystycznie niższą korzyść z leczenia KAB niż ART w odniesieniu do PFS w przypadku badań CASTOR i CAPRO (HR (95% CI): 1,31 (1,14; 1,51) oraz HR (95% CI): 1,75 (1,18; 2,63)). Należy zauważyć, że autorzy badania CASTOR podali, że interpretacja istotności klinicznej dla różnicy między grupami jest ograniczona. W pozostałych uwzględnionych w AKL badaniach różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Wyniki analiz dodatkowych uwzględniających różnice między chorymi wykazały brak różnic istotnych statystycznie odnośnie PFS dla porównania KAB vs ART we wszystkich badaniach obserwacyjnych. Redukcja poziomu PSA o $\geq 50\%$ występowała istotnie statystycznie częściej w grupie KAB niż w grupie ART w dwóch badaniach obserwacyjnych (CASTOR dla porównania z ABI/ENZ i Caffo 2015 dla porównania z ABI), w przypadku dwóch kolejnych porównań nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami (CAPRO dla porównania z ABI oraz Caffo 2015 dla porównania z ENZ).

W analizie klinicznej wnioskodawcy przytoczono wyniki przeglądów systematycznych, w których wykonano porównanie pośrednie KAB z ART poprzez BSC u pacjentów leczonych uprzednio DOC. W odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między octanem abirateronu vs kabazytakselem (Chen 2022, Fryzek 2018, Tassinari 2018) a także między enzalutamidem vs kabazytakselem (Chen 2022, Fryzek 2018, Tassinari 2018). Analiza PFS z kolei wskazała na brak istotnej statystycznie różnicy między ABI vs KAB (Chen 2022, Fryzek 2018, Tassinari 2018) oraz istotną statystycznie wyższą korzyść z leczenia ENZ vs KAB (Chen 2022, Tassinari 2018). Wyniki opublikowanych metaanaliz sieciowych wskazują na pewne różnice w skuteczności i bezpieczeństwie KAB, ABI, ENZ, obarczone są jednak pewną niepewnością ze względu na inny komparator w badaniu dla KAB i inny komparator w badaniach dla pozostałych leków oraz różnice w definicjach PFS.

Wyniki badań TROPIC i CARD porównujące kabazytaksel z MIT i ART (nie odnaleziono badań porównujących docetaksel z BSC, wnioskodawca wyjaśnił, że MIT oraz ART stosowane po ART przybliża efekt BSC) wskazują na statystycznie istotnie dłuższą medianę przeżycia całkowitego w przypadku KAB (w badaniu TROPIC mediana OS w grupie KAB wyniosła 15,1 mies., a w grupie MIT 12,7 mies., natomiast w badaniu CARD - mediana OS w grupie KAB wyniosła 13,6 mies., a w grupie ART 11,0 mies.) oraz medianę przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie KAB vs MIT (mediana PFS w grupie KAB wyniosła 2,8 mies., a w grupie MIT 1,4 mies.) i KAB vs ART po ART (mediana PFS w grupie KAB wyniosła 8,0 mies. a w grupie ART 3,7 mies.). W badaniu TROPIC zaobserwowano także statystycznie istotnie dłuższą medianę czasu do wystąpienia progresji nowotworu w grupie KAB vs MIT (8,8 mies. vs 5,4 mies.), a także statystycznie istotnie dłuższą medianę czasu do wystąpienia progresji PSA (6,4 mies. w grupie KAB vs 3,1 mies. w grupie MIT). W badaniu CARD oceniano także czas do pogorszenia się wyniku wg kwestionariusza FACT. Czas do pogorszenia się wyniku był istotnie statystycznie dłuższy w grupie KAB w porównaniu z grupą ART dla podskali samopoczucia emocjonalnego oraz podskali oceniającej ból. Dla pozostałych podskali tj. wskaźnika wyników badań, samopoczucia fizycznego, samopoczucia społecznego/rodzinnego, samopoczucia związanego z funkcjonowaniem oraz podskali raka prostaty, różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Należy zauważyć, że w badaniu TROPIC mediana liczby otrzymanych cykli KAB wyniosła 6. Większość chorych (76%) otrzymało $>90\%$ zaplanowanych dawek kabazytakselu. Dla porównania mediana liczby otrzymanych cykli w grupie leczonej mitoksantronem wyniosła 4, w związku z powyższym ekspozycja na lek w grupie badanej była wyższa niż w grupie kontrolnej.

Wnioskodawca przedstawił także wyniki skuteczności z badań obserwacyjnych i RCT dla różnych sekwencji leczenia KAB. Należy zauważyć, że w zależności od badania w różny sposób definiowano progresję choroby

i w badaniach obserwowano dużą zmienność raportowanych wyników. W przypadku zastosowania sekwencji DOC → KAB mediana PFS zawierała się w zakresie 2,8 – 8,5 mies., z kolei mediana OS wynosiła 9,6 – 26 mies. Redukcję poziomu PSA o ≥50% obserwowano u ok. 17 – 62% chorych.

Dla sekwencji ART → DOC → KAB mediana PFS wynosiła 4,2 – 10,7 mies., a mediana OS 12,7 – 14,9 mies. Redukcję poziomu PSA o ≥50% obserwowano dla odsetka chorych zawierającego się w zakresie 28 – 31%.

Dla sekwencji DOC → ART → KAB mediana PFS wynosiła 3,3 – 15,0 mies., a mediana OS 8 – 20,3 mies. Redukcję poziomu PSA o ≥50% obserwowano z kolei dla odsetka chorych zawierającego się w zakresie ok. 17 – 45%. Tak duże różnice w OS i PFS wskazują, że w rzeczywistej praktyce klinicznej skuteczność leczenia może się znacznie różnić od tej raportowanej w badaniu TROPIC.

W badaniu CAPRISTANA (sekwencja leczenia DOC → KAB) oceniano także jakość życia, wynik całkowity wg kwestionariusza FACT-P u 32,2% chorych uległ poprawie, natomiast u 40,3% chorych był stabilny. Pogorszenie wyniku raportowano u 27,5% chorych. Z kolei w podskali dla raka prostaty oceniającej ból u ponad połowy (53,6%) chorych obserwowano poprawę wyniku. Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania, obserwowane u części chorych pogorszenie całkowitego wyniku wg kwestionariusza FACT-P lub w jego podskalach nie było istotne klinicznie, jednakże po 10 cyklu leczenia u <10 chorych kontynuujących leczenie, pogorszenie wyniku było istotne klinicznie. W badaniu CAPRISTANA przedstawiono także wyniki dotyczące oceny jakości życia wg kwestionariusza EQ 5D VAS, które wskazują na brak istotnej klinicznie zmiany jakości życia względem wartości początkowych w trakcie leczenia do cyku 6. Z kolei w cyklu 8. oraz 10. raportowano istotną klinicznie poprawę wyniku wg EQ 5- VAS, jednakże liczba pacjentów wynosiła odpowiednio jedynie 39 i 15 osób.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących KAB vs ART oraz KAB vs BSC we wnioskowanej populacji. Należy też zwrócić uwagę na różnice w charakterystyce chorych, włączanych do uwzględnionych badań, metodyce badań czy definicji progresji choroby, co najprawdopodobniej znalazło swoje odzwierciedlenie w szerokim zakresie raportowanych wyników dla mediany czasu przeżycia oraz mediany przeżycia bez progresji choroby w przypadku badań obserwacyjnych dla których przedstawiono zestawienia wyników, co utrudnia ich interpretację. Należy też zwrócić uwagę na brak informacji o dawkowaniu w części badań. Dodatkowo niektóre z badań włączonych do AKL (w tym TROPIC i CARD) w kryteriach włączenia dopuszczały możliwość udziału pacjentów o stanie sprawności według ECOG w zakresie 0-2.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania KAB z ART stosowanych po DOC na podstawie badania CAPRO wskazują na większą częstość występowania wszystkich ocenianych zdarzeń niepożądanych w grupie KAB niż w grupie ABI (za wyjątkiem bólu), ponadto znamienne częściej w grupie KAB niż w grupie ABI występowały zdarzenia o dowolnym stopniu nasilenia: anoreksja, biegunka, astenia oraz astenia o łagodnym stopniu nasilenia i neutropenia.

W badaniu TROPIC najczęściej występujące zdarzenia niepożądane raportowane podczas leczenia kabazytakselem obejmowały zaburzenia hematologiczne. Najczęściej występującym zaburzeniem hematologicznym o ≥3 stopniu nasilenia w grupie KAB była neutropenia (81,7%), leukopenia (68,2%) oraz niedokrwistość (10,5%). Powyższe zdarzenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej KAB niż w grupie leczonej MIT. Istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej KAB niż w grupie leczonej MIT występowały także inne zdarzenia niepożądane o ≥3 stopniu nasilenia (gorączka neutropeniczna, małopłytkowość, duszności, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha) a także zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia (zakażenie dróg moczowych, neutropenia, niedokrwistość, neuropatia obwodowa, duszności, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, hematuria, zmęczenie, astenia, gorączka).

Zestawienie wyników bezpieczeństwa dla sekwencji DOC → KAB oraz DOC → ART → KAB wskazuje, iż najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi i najczęściej raportowanymi w większości badań były neutropenia, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, astenia, neuropatia obwodowa, anoreksja, biegunka i nudności.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa przedstawione w AKL są spójne z informacjami z Charakterystyki Produktu Leczniczego dla kabazytakselu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania kabazytakselu (Cabazitaxel EVER Pharma) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Interwencję ocenianą porównano z enzulamidem (ENZ), octanem abirateronu (ABI) i najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC).

Wnioskodawca jako technikę analityczną przyjął analizę użyteczności kosztów (CUA). Należy jednak podkreślić fakt braku badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną technologię z enzalutamidem i octanem abirateronu. Ponadto w ramach porównania pośredniego wykazano brak różnic pomiędzy terapią z zastosowaniem KAB, a terapiami z zastosowaniem ENZ lub ABI. Biorąc pod uwagę powyższe zasadnym jest przeprowadzenie analizy porównawczej względem ww. komparatorów techniką minimalizacji kosztów. Jedyne w przypadku BSC, dla którego przedstawiono RCT można uznać zasadność przeprowadzenia CUA.

Jednocześnie trzeba mieć na uwadze, że analiza wnioskodawcy cechuje się licznymi ograniczeniami, w tym szczególną uwagę należy wrócić na

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Cabazitaxel Ever Pharma w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” nastąpi

Natomiast uwzględniając aktualną cenę octanu abirateronu zgodnie z Obwieszczeniem MZ dnia 20 października

2022 r wynoszącą 0,11 zł/mg, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Cabazitaxel Ever Pharma w ramach programu lekowego B.56 nastąpi

Analiza wpływu na budżet została opracowana na podstawie analizy ekonomicznej, tym samym ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią ograniczenia niniejszej analizy. Ponadto ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy są założenia dotyczące oszacowań populacji, które w części zostały przyjęte arbitralnie, a jednocześnie nie zostały przetestowane, w ramach analizy wrażliwości na podstawie innych źródeł danych.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskodawca w analizie ekonomicznej wskazał, że

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 12 rekomendacji finansowych dotyczących substancji czynnej kabazytaksel, w tym 9 rekomendacji dla leku oryginalnego – Jevtana oraz 3 dla leków generycznych. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść kliniczną związaną ze stosowaniem kabazytakselu oraz wydłużenie mediany całkowitego przeżycia. Rekomendacje negatywne mówią z kolei o zbyt wysokich kosztach związanych z refundacją kabazytakselu i braku efektywności kosztowej względem komparatorów (mitoksantronu).

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 64. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Do wszystkich analiz		
<p>1. Przedłożone analizy (data ukończenia analiz: 31 maja 2021 r.) nie odpowiadają w pełni aktualnym zapisom zaakceptowanego programu lekowego (data ostatniej aktualizacji projektu programu lekowego: sierpień 2022 r.). W analizie problemu decyzyjnego kryteria włączenia opisane na str. 13 nie odpowiadają zapisom zaakceptowanego programu lekowego, w związku z czym analizy nie spełniają wymagań określonych w:</p> <p>§ 4 ust. 1-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p> <p>Dodatkowo z uwagi na fakt, iż po zakończeniu prac nad analizami Wnioskodawcy, wprowadzono zmiany do wnioskowanego programu lekowego m.in. w zakresie badań wykonywanych w celu monitorowania leczenia kabazytakselem, proszę o weryfikację analiz ekonomicznej i wpływu na budżet pod kątem wprowadzonych do programu zmian, tak aby analizy były zgodne z aktualnymi zapisami wnioskowanego programu lekowego. Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych, tak aby odpowiadały aktualnym zapisom projektu programu lekowego i zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i komparatorów.</p>	TAK	Uzupełniono.
W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji		
<p>2. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):</p> <p>a) nie uwzględniono następujących publikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Watson 2022, Poorthuis 2017, a także w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa informacji z publikacji: Bahl 2015, Heidenreich 2013, Heidenreich 2014, Buonerba 2017, Stenner 2018, Sella 2014 i Parente 2017 oraz wyników badania NCT01254279; • wytycznych klinicznych: ASCO 2022; międzynarodowego konsensusu PCCDC 2021, międzynarodowego konsensusu APCCC 2021; ESMO 2020; • rekomendacji refundacyjnych: G-BA (IQWiG) z 2012 r., NCPE z 2012 i 2014 r., HAS z 2018, 2020 i 2021 r., PBAC z 2022 r. oraz Zn z 2017 r. <p>Z uwagi na to, iż lek Cabazitaxel Ever Pharma jest lekiem generycznym, do analiz należy włączyć wszystkie wytyczne refundacyjne dotyczące kabazytakselu (zarówno wytyczne dotyczące leku oryginalnego – Jevtana, leku wnioskowanego, jak również wszystkich leków generycznych).</p> <p>b) Ponadto proszę o uwzględnienie przeglądu Yanagisawa 2022 opublikowanego po dacie złożenia wniosku oraz aktualnych wytycznych NCCN wersja 4.2022.</p>	NIE	Uzupełniono częściowo.
W ramach analizy klinicznej		
<p>3. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie problemu decyzyjnego (APD) wnioskodawcy przedstawiono wybrane produkty lecznicze stosowane we wnioskowanym wskazaniu (rozdz. 5.2 APD). Nie omówiono szczegółowo dichlorku radu-223, wymienianego m.in. w wytycznych klinicznych.</p>	Nie	Przedstawiono uzasadnienie.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>4. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytoczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.</p> <p>Jako aktywne komparatory dla zastosowania skojarzenia kabazytakselu oraz prednizonu lub prednizolonu obrano enzalutamid oraz octan abirateronu, nie uwzględniono natomiast dichlorku radu-223. Należy zauważyć, że dichlorek radu-223 jest wymieniany jako opcja terapeutyczna przez wytyczne kliniczne i pomimo ograniczonej populacji chorych również stanowi komparator dla kabazytakselu. Zasadnym jest zatem uwzględnienie chlorku radu-223 jako komparatora.</p> <p>Należy również mieć na uwadze konieczność zachowania spójności obranych komparatorów pomiędzy analizami, z tego względu powyższa uwaga odnosi się również do pozostałych analiz.</p>	NIE	Przedstawiono uzasadnienie.
<p>5. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4. ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca nie przedstawił oceny ryzyka błędu systematycznego badania CABARESC wg zaleceń Cochrane.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>6. Opis metodyki badania, nie uwzględnia wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca nie przedstawił informacji odnośnie typu testowanej hipotezy w badaniach włączonych do AKL, lub informacji, iż brak jest danych na ten temat.</p>	TAK	Uzupełniono.
W ramach Analizy Ekonomicznej		
<p>7. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę kosztów użyteczności (CUA). Obrana technika analityczna nie jest zgodna z Wytocznymi AOTMiT z 2016 r. W rozpatrywanym przypadku, w ramach porównania pośredniego wykazano brak różnic pomiędzy terapią z zastosowaniem kabazytakselu, a terapiami z zastosowaniem enzalutamidu lub octanu abirateronu. Zgodnie z treścią wytycznych „w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów”. Należy też zauważyć, że wybór jednej techniki (typu analizy) nie wyklucza użycia innej, jako uzupełniającej.</p> <p>Niemniej z uwagi na fakt, iż analiza użyteczności kosztów może stanowić analizę dodatkową, w ramach niniejszego pisma odniesiono się również do niespełnienia wymagań minimalnych w zakresie CUA.</p>	NIE	Przedstawiono uzasadnienie.
<p>8. Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca przyjął arbitralnie założenia odnośnie skuteczności leczenia z zastosowaniem enzalutamidu, octanu abirateronu w ramach III linii, po terapii kabazytaksem (dot. ścieżki leczenia KAB-ENZ-BSC/KAB-ABI-BSC) na podstawie badań AFFIRM i COU-AA-301 (str. 31, 44, 47 AE Wnioskodawcy). Należy podkreślić, że w uwzględnionych badaniach uczestniczyli jedynie pacjenci po I lub II schematach chemioterapii, w tym zawierających docetaksel, a nie po terapii kabazytaksem. Zachodzi więc konieczność weryfikacji założeń względem dowodów</p>	TAK/?	Przedstawiono wyjaśnienia.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>pochodzących z badań dot. stosowania enzalutamidu i octanu abirateronu, po terapii kabazytakselem.</p> <p>Ponadto nieuzasadnione jest wykorzystanie w modelu tych samych wartości użyteczności dla chorych leczonych enzalutamidem i octanem abirateronu w ramach II linii terapii (po chemioterapii) oraz w ramach III linii (po terapii kabazytakselem) (str. 34 AE Wnioskodawcy). W ramach ścieżki leczenia KAB-ENZ-BSC/KAB-ABI-BSC dla chorych leczonych enzalutamidem lub octanem abirateronu należy wykorzystać w modelu odpowiednie wartości użyteczności, pochodzące z publikacji dot. chorych leczonych wcześniej III liniami terapii, w tym kabazytakselem. Uwaga dotyczy również przyjętych wartości użyteczności dla chorych stosujących BSC w ramach tej ścieżki leczenia.</p> <p>W odniesieniu do terapii kabazytakselem w ramach III linii (ścieżki leczenia KAB-BSC) przyjęto skuteczność terapii na podstawie badania TROPIC (str. 30 i 45 AE Wnioskodawcy), w którym uczestniczyli pacjenci po I-III schematach chemioterapii. Należy jednak podkreślić, że badanie to zostało przeprowadzone przed dopuszczeniem do stosowania enzalutamidu i octanu abirateronu u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, w związku z tym jego wyniki nie odnoszą się do pacjentów leczonych wcześniej ww. substancjami. Niezbędne jest przedstawienie uzasadnienia dla wykorzystania tych danych w modelu lub przyjęcie alternatywnych danych, odpowiadających założonej ścieżce leczenia.</p> <p>Ponadto w ramach AE (str. 74-78 AE Wnioskodawcy) uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z układem kostnym, co nie zostało oparte na wynikach AKL. Nie przedstawiono również uzasadnienia za przyjęciem danych dotyczących częstości występowania zdarzeń kostnych z badania PREVAIL dla kabazytakselu. W badaniu PREVAIL nie stosowano kabazytakselu, a enzalutamid. Ponadto pacjenci do niego włączeni nie byli wcześniej leczeni chemioterapią.</p> <p>Zgodnie z ChPL Cabazitaxel Ever Pharma u pacjentów przed każdym podaniem produktu leczniczego Cabazitaxel Ever Pharma należy zastosować premedykację składającą się m.in. z deksametazonu – należy zatem uwzględnić jego koszt w analizie. Ponadto wnioskodawca nie uwzględnił kosztów leków przeciwhistaminowych stosowanych jako leczenie wspomagające, uzasadniając to brakiem refundacji produktów zawierający chlorfenaminę. Koszt ich stosowania powinien zostać uwzględniony po stronie pacjenta, w perspektywie wspólnej analizy (str. 58-65 AE Wnioskodawcy).</p> <p>Wyżej wymieniane uwagi dotyczą również analizy wpływu na budżet.</p>		
<p>9. Analiza ekonomiczna nie zawiera ka kulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt. 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt. 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Ze względu na brak RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad komparatorami zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Z uwagi na powyższe niezbędne jest przeprowadzenie oszacowań, przy których koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi refundowanego komparatora o najniższym współczynniku CER.</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienia.
<p>10. Wartości wejściowe do modelu obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, jednak analiza ekonomiczna nie zawiera prawidłowo przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy podstawowej przyjęto bez wskazania uzasadnienia wartości użyteczności zaczerpnięte z publikacji Fizazi 2020.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>11. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy wrażliwości przyjęto bez uzasadnienia wartości użyteczności zaczerpnięte z publikacji Murasawa 2019, Dearden 2018, Okumura 2021.</p>	TAK	Uzupełniono.
W ramach analizy wpływu na budżet		
<p>12. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Nie przedstawiono wystarczającego uzasadnienia dot. proponowanego przejęcia udziałów w rynku przez kabazytaksel w scenariuszu nowym. Udziały w rynku dla kabazytakselu [redacted], natomiast odsetki testowane w ramach</p>	TAK	W ramach analizy podstawowej zmiany w analizowanym rynku leków oparte są na [redacted].

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>analizy wrażliwości nie zostały przyjęte na podstawie wiarygodnego, alternatywnego źródła (str. 25-26 BIA).</p> <p>Należy przetestować ww. wartości w ramach analizy wrażliwości na podstawie alternatywnych źródeł danych.</p>		<p>W ramach AW przetestowano alternatywne udział w rynku KAB na podstawie danych literaturowych oraz danych Czeskiego Towarzystwa Onkologicznego.</p>
<p>13. Analiza wpływu na budżet zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku, jednak występują rozbieżności w tym zakresie w ramach analizy (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Przedstawiona w BIA Wnioskodawcy (tabela 13 str. 27) liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku nie zgadza się z oszacowaną i przedstawioną w rozdz. 2.5.1 i 2.5.2.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>14. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Nie jest jasne, jaka będzie liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana po objęciu jej refundacją w II roku refundacji. W BIA wnioskodawcy nie przedstawiono wystarczających informacji, czy wskazana liczebność pacjentów w II roku refundacji dotyczy chorych nowo włączonych do terapii kabazytaksem czy również uwzględnia pacjentów, którzy kontynuują terapię w ramach drugiego roku leczenia. W analizie należy wskazać łączną liczebność pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię w II roku refundacji oraz sposób jej oszacowań.</p>	?	Komentarz do niniejszej uwagi przedstawiono w rozdz. 6.4.
<p>15. Analiza wpływu na budżet nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Przyjęty w analizie wrażliwości w wariantcie maksymalnym odsetek chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wśród wszystkich chorych na raka gruczołu krokowego jest taki sam jak w wariantcie prawdopodobnym, z kolei przyjęty w analizie wrażliwości w wariantcie minimalnym odsetek chorych bez przerzutów wśród chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego jest taki sam jak w wariantcie prawdopodobnym. Natomiast odsetek chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (czas podwojenia PSA wynosi ≤ 10 miesięcy) bez przerzutów wśród chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów jest identyczny dla wszystkich trzech wariantów (minimalnego, prawdopodobnego oraz maksymalnego, str. 22 BIA). W analizie wrażliwości należy przyjąć alternatywne wartości powyższych parametrów, zgodne z przyjętymi scenariuszami lub uzasadnić dlaczego ich wartość nie ulega zmianie.</p> <p>Ponadto w ramach wariantu minimalnego i maksymalnego nie testowano alternatywnych linii trendu wykorzystanych do oszacowania prognozy liczby chorych w kolejnych latach analizy.</p>	NIE/?	Spośród wskazanych założeń przetestowano w ramach analizy wrażliwości jedynie alternatywne linie trendu wykorzystane do oszacowania prognozy liczby chorych w kolejnych latach analizy.
<p>16. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjętych linii trendu wykorzystanych do oszacowania prognozy liczby chorych w kolejnych latach analizy.</p>	TAK	Uzupełniono.
Drugie wezwanie do uzupełnienia		
W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji		
<p>17. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> nie uwzględniono rekomendacji refundacyjnych: G-BA (IQWiG) z 2012 r., HAS z 2018, 2020 i 2021 r. oraz Zn z 2017 r.</p>	TAK	Uzupełniono.
W ramach analizy klinicznej		
<p>18. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p>	NIE	Komentarz w rozdz. 3.6.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie problemu decyzyjnego (APD) wnioskodawcy przedstawiono wybrane produkty lecznicze stosowane we wnioskowanym wskazaniu (rozdz. 5.2 APD). Nie omówiono szczegółowo dichlorku radu-223, wymienianego m.in. w wytycznych klinicznych. Należy zaznaczyć, że nawet w przypadku mniejszej liczby pacjentów stosujących daną technologię, nadal pozostaje ona komparatorem dla części populacji.</p>		
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>19. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę kosztów użyteczności (CUA). Obrana technika analityczna nie jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT z 2016 r. W rozpatrywanym przypadku, w ramach porównania pośredniego wykazano brak różnic pomiędzy terapią z zastosowaniem kabazytakselu, a terapiami z zastosowaniem enzalutamidu lub octanu abirateronu. Zgodnie z treścią wytycznych „w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie, należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów”. Należy też zauważyć, że wybór jednej techniki (typu analizy) nie wyklucza użycia innej, jako uzupełniającej.</p> <p>W piśmie z dn. 26.09.2022 r. Wnioskodawca argumentuje, że zastosowano technikę analityczną CUA mając na względzie, że w ramach analizy należy porównać kompleksowo cały proces leczenia chorych w horyzoncie czasowym wystarczająco długim, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Dodanie kabazytakselu jako jednej z linii leczenia powoduje wydłużenie ścieżki leczenia (schemat leczenia zostaje poszerzony o dodatkową linię leczenia). (...)</p> <p>Należy zauważyć, że przyjęcie powyższych założeń jest niezgodne z wynikami AKL, w której nie przedstawiono wyników dla powyższych porównań. Ponadto zgodnie z AKL Wnioskodawcy: Na podstawie badania Angelergues 2018 mediany OS dla sekwencji ADT → DOC → KAB, ADT → DOC → ART → KAB i ADT → DOC → KAB → ART były zbliżone. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami dla OS mierzonego od: rozpoznania mCRPC, od rozpoczęcia leczenia DOC, od rozpoczęcia leczenia KAB. Zbieżne wnioski uzyskano w badaniu Delanoy 2018, w którym różnica dla ww. sekwencji również nie była istotna statystycznie w odniesieniu do OS</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>20. Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt. 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt. 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Ze względu na brak RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad aktywnymi komparatorami w populacji pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia za pomocą BSC, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Z uwagi na powyższe niezbędne jest przeprowadzenie oszacowań, przy których koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi refundowanego komparatora o najniższym współczynniku CER.</p>	TAK	Uzupełniono.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne: brak niezgodności.

Analiza problemu decyzyjnego:

- wśród komparatorów nie uwzględniono leczenia dichlorkiem radu-223, które jest zalecane przez wytyczne kliniczne, a także jest refundowane w Polsce.

Analiza kliniczna:

- wnioskodawca jako komparatory wskazał octan abirateronu, enzalutamid i najlepsze leczenie wspomagające, nie uwzględnił natomiast jako technologii alternatywnej dla kabazytakselu dichlorku radu-223, który jest zalecany przez wytyczne w przypadku objawowych przerzutów do kości oraz refundowany w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61). Według Wnioskodawcy: [REDACTED]

Należy zauważyć, że dichlorek radu został uwzględniony jako komparator w raporcie AOTMiT z 2019 r. dla leku Jevtana (kabazytaksel) nr OT.4331.42.2018, również w raporcie NICE z 2016 r. zwrócono uwagę na brak porównania kabazytakselu z dichlorkiem radu-223.

- nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych, w których dokonano porównań z obranymi komparatorami,
- nie we wszystkich badaniach wskazano w jakich przedziałach czasowych dokonywano oceny PFS;

[REDACTED] populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada całkowicie populacji docelowej z wniosku, niektóre z badań włączonych do AKL (w tym TROPIC i CARD) w kryteriach włączenia dopuszczały możliwość udziału pacjentów o stanie sprawności według ECOG w zakresie 0-2. [REDACTED]

Analiza ekonomiczna:

- przyjęta technika analityczna – analiza użyteczności kosztów - nie została zastosowana zgodnie z wytycznymi – w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z aktywnymi komparatorami tj.: z enzalutamidem i octanem abirateronu. Ponadto w ramach przedłożonych dowodów nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w ramach porównania pośredniego.

Analiza wpływu na budżet:

- zakres przejścia rynku przez lek Cabazitaxel Ever Pharma przyjęto na podstawie arbitralnych założeń wnioskodawcy, niepopartych wiarygodnym źródłem informacji. Ponadto część [REDACTED] oraz nie zostały one przetestowane, w ramach analizy wrażliwości na podstawie innych źródeł danych.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Al Nakouzi 2015** Al Nakouzi N, Le Moulec S, Albigès L i in., Cabazitaxel Remains Active in Patients Progressing After Docetaxel Followed by Novel Androgen Receptor Pathway Targeted Therapies. *Eur Urol*. 2015 Aug;68(2):228-35.
- Angelergues 2014** Angelergues A, Maillot D, Fléchon A i in., Prostate-specific antigen flare induced by cabazitaxel-based chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2014 Jun;50(9):1602-9.
- Angelergues 2018** Angelergues A, Efstathiou E, Gyftaki R i in., Results of the FLAC European Database of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Treated With Docetaxel, Cabazitaxel, and Androgen Receptor-Targeted Agents. *Clin Genitourin Cancer*. 2018 Aug;16(4):e777-e784.
- Bahl 2013a** Bahl A, Oudard S, Tombal B i in., TROPIC Investigators. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2402-8.
- Buonerba 2013** Buonerba C, Pond GR, Sonpavde G i in., Potential value of Gleason score in predicting the benefit of cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol*. 2013 Jun;9(6):889-97.
- Caffo 2015** Caffo O, De Giorgi U, Fratino L i in., Clinical Outcomes of Castration-resistant Prostate Cancer Treatments Administered as Third or Fourth Line Following Failure of Docetaxel and Other Second-line Treatment: Results of an Italian Multicentre Study. *Eur Urol*. 2015 Jul;68(1):147-53.
- Caffo 2020** Caffo O, Wissing M, Bianchini D i in., CASTOR study investigators. Survival Outcomes From a Cumulative Analysis of Worldwide Observational Studies on Sequential Use of New Agents in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Feb;18(1):69-76.e4.
- Carles 2019** Carles J, Pichler A, Korunkova H i in., An observational, multicentre study of cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (CAPRISTANA). *BJU Int*. 2019 Mar;123(3):456-464.
- Chen 2022** Chen J, Zhang Y, Zhang X i in., Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Docetaxel Failure: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 18;12:789319
- Cicero 2017** Cicero G, De Luca R, Dorangricchia P i in., Cabazitaxel in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Progressing after Docetaxel: A Prospective Single-Center Study. *Oncology*. 2017;92(2):94-100.
- Conteduca 2019** Conteduca V, Castro E, Wetterskog D i in., Plasma AR status and cabazitaxel in heavily treated metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2019 Jul;116:158-168.
- de Bono 2017** de Bono JS, Smith MR, Saad F i in., Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):656-664
- de Wit 2019** de Wit R, de Bono J, Sternberg CN i in., CARD Investigators. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 26;381(26):2506-2518.
- Delanoy 2018** Delanoy N, Hardy-Bessard AC, Efstathiou E i in., Sequencing of Taxanes and New Androgen-targeted Therapies in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Results of the International Multicentre Retrospective CATS Database. *Eur Urol Oncol*. 2018 Dec;1(6):467-475.
- Fizazi 2020** Fizazi K, Kramer G, Eymard JC i in., Quality of life in patients with metastatic prostate cancer following treatment with cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide (CARD): an analysis of a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet Oncol*. 2020 Nov;21(11):1513-1525.
- Fryzek 2018** Fryzek JP, Reichert H, Summers N i in., Indirect treatment comparison of cabazitaxel for patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer who have been previously treated with a docetaxel-containing regimen. *PLoS One*. 2018 Apr 11;13(4):e0195790.
- Gunduz 2015** Gunduz S, Bozcuk H, Yıldız M i in., Line of abiraterone acetate in castration-resistant metastatic prostate cancer--Does it matter? report of a multi-institutional experience. *Indian J Cancer*. 2015 Oct-Dec;52(4):658-60.
- Houts 2014** Houts AC, Hennessy D, Walker MS i in., Treatment patterns and clinical effectiveness in metastatic castrate resistant prostate cancer after first-line docetaxel. *J Community Support Oncol*. 2014 Sep;12(9):321-8.

- Kongsted 2016** Kongsted P, Svane IM, Lindberg H i in., Cabazitaxel as second-line or third-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Anticancer Drugs*. 2016 Aug;27(7):695-701.
- Lee 2014** Lee JL, Park SH, Koh SJ i in., Effectiveness and safety of cabazitaxel plus prednisolone chemotherapy for metastatic castration-resistant prostatic carcinoma: data on Korean patients obtained by the cabazitaxel compassionate-use program. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014 Nov;74(5):1005-13.
- Miyake 2021** Miyake H, Sato R, Watanabe K i in., Prognostic significance of third-line treatment for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: comparative assessments between cabazitaxel and other agents. *Int J Clin Oncol*. 2021 Sep;26(9):1745-1751.
- Nieuweboer 2017** Nieuweboer AJ, de Graan AM, Hamberg P, Bins S i in., Effects of Budesonide on Cabazitaxel Pharmacokinetics and Cabazitaxel-Induced Diarrhea: A Randomized, Open-Label Multicenter Phase II Study. *Clin Cancer Res*. 2017 Apr 1;23(7):1679-1683.
- Oudard 2011** Oudard S. TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol*. 2011 Apr;7(4):497-506
- Pezaro 2014** Pezaro CJ, Omlin AG, Altavilla A i in., Activity of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and next-generation endocrine agents. *Eur Urol*. 2014 Sep;66(3):459-65.
- Puente 2019** Puente J, González-Del-Alba A, Sala-Gonzalez N i in., Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisone vs. cabazitaxel as a subsequent treatment after first-line docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from a prospective observational study (CAPRO). *BMC Cancer*. 2019 Aug 5;19(1):766.
- Sonpavde 2015a** Sonpavde G, Bhor M, Hennessy D i in., Sequencing of Cabazitaxel and Abiraterone Acetate After Docetaxel in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Multicenter Community-Based US Oncology Practices. *Clin Genitourin Cancer*. 2015 Aug;13(4):309-318.
- Tassinari 2018** Tassinari D, Cherubini C, Roudnas B i in., Treatment of Metastatic, Castration-resistant, Docetaxel-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review of Literature With a Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Rev Recent Clin Trials*. 2018;13(3):226-237.
- van Soest 2015** van Soest RJ, Nieuweboer AJ, de Morrée ES i in., The influence of prior novel androgen receptor targeted therapy on the efficacy of cabazitaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2015 Nov;51(17):2562-9.
- Wissing 2015** Wissing MD, Coenen JL, van den Berg P i in., CAST: A retrospective analysis of cabazitaxel and abiraterone acetate sequential treatment in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel. *Int J Cancer*. 2015 Mar 15;136(6):E760-72.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AUA/ASTRO/SUO 2021** Lowrance W., Breau R., Chou R., i in., Advanced prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO GUIDELINE Part II, *The Journal of Urology* 2021, 205: 14-21 <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/advanced-prostate-cancer> (data dostępu: 14.09.2022 r.)
- CUA-CUOG 2021** Saad F., Aprikian A., Finelli A. i in., 2021 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC), *Can Urol Assoc J* 2021;15 (2): E81-9 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7864710/> (data dostępu: 14.09.2022 r.)
- EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG 2022** Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N., i in., EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer, 2022, European Association of Urology 2022 https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022_2022-04-25-063938_yfos.pdf (data dostępu: 14.09.2022 r.)
- ESMO 2020** Parker C., Castro E., Fizazi K. i in., Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 2020, 31 (9): 1119-34 [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)39898-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)39898-7/fulltext) (data dostępu: 14.09.2022 r.)
- NCCN 2022** National Comprehensive Cancer Network, Prostate Cancer Version 1.2023, September 16, 2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/Prostate.pdf (data dostępu: 14.09.2022 r.)
- NICE 2019** NICE, Prostate cancer: diagnosis and management NICE guideline Published: 9 May 2019, 1-51 <https://www.nice.org.uk/guidance/NG131> (data dostępu: 14.09.2022 r.)
- G-BA 2012** <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/10/#tab/beschluesse> (data dostępu: 22.09.2022 r.)

HAS 2014/2018	https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1528194/fr/jevtana-xtandi-et-zytiga-cabazitaxel-enzalutamide-et-abiraterone-des-progres-therapeutiques-pour-certains-cancers-metastatiques-de-la-prostate
	https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2893472/fr/jevtana (data dostępu: 24.10.2022 r.)
HAS 2020	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3291534/fr/cabazitaxel-cabazitaxel (data dostępu: 24.10.2022 r.)
HAS 2021	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3291534/fr/cabazitaxel-cabazitaxel (data dostępu: 24.10.2022 r.)
NCPE 2012/2014	http://www.ncpe.ie/drugs/carbazitaxel-jevtana-for-prostate-cancer/ (data dostępu: 22.09.2022 r.)
NICE 2016	https://www.nice.org.uk/guidance/TA391/chapter/1-Recommendations (data dostępu: 23.09.2022 r.)
	http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-07/1st-time-decisions (data dostępu: 22.09.2022 r.)
PBAC 2011	http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-11/subsequent-decisions (data dostępu: 22.09.2022 r.)
PBAC 2012	http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-03/positive-recommendations (data dostępu: 22.09.2022 r.)
PBAC 2021	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/cabazitaxel-psd-mar-2021.pdf (data dostępu: 23.09.2022 r.)
PBAC 2022	https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/cabazitaxel-solution-concentrate-for-iv-infusion-60-mg-in-3-mL-Cabazitaxel-Accord (data dostępu: 23.09.2022 r.)
PCCCDC 2021	Consensus on the Treatment and Follow-Up for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Report From the First Global Prostate Cancer Consensus Conference for Developing Countries (PCCCDC), https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8162971/pdf/go-7-go.20.00511.pdf (data dostępu: 14.09.2022 r.)
PTU 2019	Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii, Fundacja Ekspertów dla Zdrowia, Zmiany systemowe w opiece nad pacjentem chorym na nowotwory układu moczowo-płciowego, Warszawa, 4 lipca 2019, 1-130 https://www.pturol.org.pl/Image/files/Raport%20Zmiany%20systemowe%20w%20opiece%20nad%20pacjentem%20chorym%20na%20nowotwory%20uk%20C5%82adu%20moczowo-%20p%20C5%82ciowego.pdf (data dostępu: 14.09.2022 r.)
SEOM 2020	González Del Alba A., Méndez-Vidal M.J., Vazquez S. i in., SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020), Clin Transl Oncol. 2021, 23(5): 969-979 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8057980/ (data dostępu: 14.09.2022 r.)
SMC 2016	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabazitaxel-jevtana-resubmission-73511/ (data dostępu: 23.09.2022 r.)
ZN 2017	https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/brief/2017/11/14/cabazitaxel-jevtana-bij-de-indicatie-gemetastaseerd-prostaatcarcinoom-t-4-beoordeling (data dostępu: 23.09.2022 r.)

Pozostałe publikacje

AWA Lynparza 2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych, Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61), Analiza Weryfikacyjna nr OT.4231.4.2022, data ukończenia 1 kwietnia 2022 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/012/AWA/12_AWA_OT.4231.4.2022_Lynparza_BIP_REOPTR.pdf (data dostępu 10.10.2022 r.)
AWA Erleada 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych, Wniosek o objęcie refundacją leku Erleada (apalutamid) we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego apalutamidem (ICD-10 C61)”, Analiza Weryfikacyjna nr OT.4231.21.2021, data ukończenia 27 maja 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/066/AWA/066_OT.4231.21.2021_Erleada_AWA_2021.05.28_BIP_REOPTR.pdf (data ukończenia: 10.10.2022 r.)
AWA Jevtana	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych, Wniosek o objęcie refundacją leku Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61), Analiza Weryfikacyjna nr OT.4331.42.2018 data ukończenia 17 stycznia 2019 r. https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5790-210-2018-zlc
ChPL Cabazitaxel EVER Pharma	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabazitaxel Ever Pharma https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/42173/characteristic (data dostępu 10.10.2022 r.)

Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r.
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 maja 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna	Zarządzenie nr 196/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 10 grudnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

15. Załączniki

- Załącznik 1. ██████████, Cabazitaxel EVER Pharma (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Analiza problemu decyzyjnego wersja 1.3. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 20.10.2022 r.;
- Załącznik 2. ██████████, Godlewska S, Kot K, Mańko A, Cabazitaxel EVER Pharma (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Analiza kliniczna wersja 1.2. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 26.09.2022 r.;
- Załącznik 3. ██████████, Cabazitaxel EVER Pharma (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Analiza ekonomiczna wersja 1.2. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 26.09.2022 r.;
- Załącznik 4. ██████████, Cabazitaxel EVER Pharma (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wersja 1.2. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 26.09.2022 r.;
- Załącznik 5. ██████████, Cabazitaxel EVER Pharma (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Analiza ekonomiczna wersja 1.2. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 26.09.2022 r.;
- Załącznik 6. ██████████ Cabazitaxel EVER Pharma (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Analiza racjonalizacyjna wersja 1.2. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 26.09.2022 r.;
- Załącznik 7. ██████████, Cabazitaxel EVER Pharma (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Odpowiedź na minimalne wymagania 1., MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 26.09.2022 r.;
- Załącznik 8. ██████████, Cabazitaxel EVER Pharma (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Odpowiedź na minimalne wymagania 2., MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 19.10.2022 r.;
- Załącznik 9. Cabazitaxel EVER Pharma (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Aneks do analiz., MAHTA Sp. z o.o.;

Załącznik 10. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 65 Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu – Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Leki dostępne w ramach programu lekowego B.56						
Octan abirateronu	Zytiga, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991307080	10044,00	10546,20	3402,00
	Abiraterone Zentiva, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991469986	3464,64	3637,87	3402,00
	Abiraterone Accord, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05055565780886	3402,00	3572,10	3402,00
	Abiraterone G.L. Pharma, tabl. powł., 250 mg	120 szt.	09008732014020	3402,00	3572,10	3402,00
	Abiraterone G.L. Pharma, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	09008732014037	3402,00	3572,10	3402,00
	Abiraterone Glenmark, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991472276	3402,00	3572,10	3402,00
	Abiraterone Krka, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	03838989746711	3348,00	3515,40	3402,00
	Abiraterone Pharmascience, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991485764	3348,00	3515,40	3402,00
	Abiraterone Richter, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991484651	3402,00	3572,10	3402,00
	Abiraterone Sandoz, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05907626709872	3240,00	3402,00	3402,00
	Abiraterone Sandoz, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05907626709865	3240,00	3402,00	3402,00
	Abiraterone STADA, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991474102	3348,00	3515,40	3402,00
Abiraterone Vipfarm, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05901812162175	3348,00	3515,40	3402,00	
Apalutamidum	Erleada, tabl. powł., 60 mg	120 szt.	05413868117059	14472,00	15195,60	15195,60
Darolutamidum	Nubeqa, tabl. powł., 300 mg	112 szt.	05908229303337	13214,88	13875,62	13875,62
Enzalutamidum	Xtandi, kaps. miękkie, 40 mg	112 szt.	05909991080938	13296,96	13961,81	13961,81
	Xtandi, tabl. powł., 40 mg	112 szt.	05909991415242	13296,96	13961,81	13961,81

Radium dichloridum Ra223	Xofigo, roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/mL	1 fiol. 6 ml	05908229300176	18662,40	19595,52	19595,52
Katalog C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym						
Bicalutamidum	Bicalutamide Accord, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909990851188	18,36	19,28	19,28
	Binabic, tabl. powł., 150 mg	28 szt.	05909990697427	146,88	154,22	154,22
	Binabic, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909990696963	51,30	53,87	51,41
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	257,04	269,89	269,89
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	170,64	179,17	179,17
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990477432	102,06	107,16	107,16
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08	

Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	71,28	74,84	74,84
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	54,96	57,71	57,71
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	14,58	15,31	11,54
	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	151,20	158,76	158,76
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	151,20	158,76	158,76
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	302,40	317,52	317,52
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	75,60	79,38	79,38
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1462,86	1536,00	1536,00
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75
	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	3580,20	3759,21	3759,21
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64

	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,39	63,39
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	20,52	21,55	21,55
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	81,00	85,05	85,05
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	17,82	18,71	18,71
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102	162,00	170,10	170,10
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	102,60	107,73	107,73
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	27,00	28,35	28,35
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	205,20	215,46	215,46
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	126,44
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	228,50
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	24,79	26,03	26,03
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	123,93	130,13	130,13
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 1 ml	05909990173617	486,86	511,20	511,20
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 5 ml	05909990173624	2434,32	2556,04	2556,04
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	169,35	177,82	132,00
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	254,03	266,73	198,00
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	216,00	226,80	226,80
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1080,00	1134,00	1134,00
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	32,40	34,02	34,02
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	162,00	170,10	170,10
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,68	22,68

	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	113,40	113,40
	Vinorelbine Alvogen/Vinore bine Zentiva , kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	125,71	132,00	132,00
	Vinorelbine Alvogen/Vinore bine Zentiva , kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	188,57	198,00	198,00
	Vinorelbine Alvogen/Vinore bine Zentiva , kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	502,85	527,99	527,99
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym						
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	72,36	75,98	88,08
	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	72,36	75,98	88,08
Dexamethasonum	Demezón, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	23,22	24,38	28,44
	Demezón, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	46,44	48,76	56,88
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991484729	250,34	262,86	281,99
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991472535	250,56	263,09	282,22
	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	252,72	265,36	284,42
	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	50,54	53,07	56,88
	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	502,16	527,27	553,03
	Dexamethasone Krka, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991472603	100,33	105,35	113,77
	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	101,09	106,14	113,77
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	16,96	17,81	14,22
	Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	20 szt.	05900411007351	252,66	265,29	284,42
	Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	20 szt.	05900411007276	50,53	53,06	56,88
	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	8,48	8,90	7,11
Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	20 szt.	05900411007313	101,07	106,12	113,77	

Flutamidum	Apo-Flutam, tabl. powł., 250 mg	30 szt.	05909990941612	17,22	18,08	21,44
	Apo-Flutam, tabl. powł., 250 mg	90 szt.	05909990941629	51,80	54,39	64,33
	Flutamid Egis, tabl., 250 mg	100 szt.	05909990139217	54,00	56,70	67,24
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 szt.	05909991256210	471,42	494,99	519,28
	Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 szt.	05909991256197	149,69	157,17	173,53
	Xanderla, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335564	151,20	158,76	173,53
	Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335595	453,60	476,28	500,57
	Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	1 amp.-strz.	05909990082315	208,98	219,43	173,53
	Zoladex LA, implant podskórny, 10.8 mg	1 amp.-strz.	05909990783212	657,58	690,46	520,59
Leuprorelinum	Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22.5 mg	1 zest. (tacki)	05909990075751	596,67	626,50	557,78
	Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	1 zest. (2 strz.napeł.)	05909990634057	1128,72	1185,16	1115,55
	Eligard 7,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 7.5 mg	1 zest. (tacki)	05909990075768	254,98	267,73	185,93
	Leuprostin, implant, 3.6 mg	1 implant	05909990836246	190,08	199,58	185,93
	Leuprostin, implant, 5 mg	1 implant	05909990836277	517,21	543,07	557,78
	Librex, implant w amp.-strzyk., 11.25 mg	1 amp.-strzyk.	05906720536582	495,72	520,51	545,64
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	9,61	10,09	8,78
	Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991356712	27,00	28,35	35,10
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	7,45	7,82	1,18
	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	7,45	7,82	1,18
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	16,20	17,01	11,84
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	16,20	17,01	11,84

	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	21,60	22,68	23,68
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	21,60	22,68	23,68
	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60
	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60
	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	9,72	10,21	5,92
	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	9,72	10,21	5,92
Triptorelinum	Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozpuszczaln k do sporządzenia zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11.25 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	05909990894413	559,44	587,41	557,78
	Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3.75 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	05909990486915	268,92	282,37	173,53
	Gonapeptyl Daily, roztwór do wstrzykiwań, 0.1 mg/ml	7 amp.-strz.po 1 ml	05909990707553	146,50	153,83	170,03