



## Rekomendacja nr 103/2022

z dnia 15 listopada 2022 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie oceny leku Cabazitaxel Ever Pharma (kabazytaksel)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu  
krokowego (ICD-10: C61)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Cabazitaxel Ever Pharma (kabazytaksel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka celem obniżenia kosztów terapii i wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, który umożliwi zmniejszenie całkowitego wpływu na budżet płatnika.

### Uzasadnienie rekomendacji

Analiza wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących kabazytaksel (KAB) z wybranymi komparatorami, tj. octanem abirateronu (ABI), enzalutamidem (ENZ) i najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w ocenianej populacji chorych na raka prostaty.

Wzięto pod uwagę wyniki przeglądów systematycznych, w których przeprowadzono porównanie pośrednie KAB vs ABI i ENZ poprzez wspólny komparator - BSC u pacjentów leczonych uprzednio docetakselem (DOC). W odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (OS) nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między octanem abirateronu a kabazytakselem, a także między enzalutamidem a kabazytakselem. Analiza PFS z kolei wskazała na brak istotnej statystycznie różnicy między ABI vs KAB oraz istotną statystycznie różnicę na korzyść z leczenia ENZ względem KAB. Badania obserwacyjne przedstawiają IS różnice na korzyść terapii alternatywnych (ABI i ART) względem KAB.

W analizie przedstawiono ponadto wyniki badań z randomizacją TROPIC i CARD porównujące kabazytaksel z mitoksantronem (MIT) i terapią ukierunkowaną na receptory androgenowe (ART) (uznano, że MIT oraz ART stosowane po ART przybliży efekt BSC), które 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.).

Według oszacowań analizy ekonomicznej (CUA) [redacted]

Według oszacowań analizy ekonomicznej (CMA) [redacted]

Zwraca uwagę niespójność wnioskowania z zastosowania obu technik analitycznych dotyczących przewag poszczególnych terapii.

Zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja Cabazitaxel Ever Pharma, w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje [redacted]

Wyniki przedstawione w horyzoncie 2-letnim wskazują na wysoki wzrost wydatków. Nie przedstawiono informacji, w jakim horyzoncie czasowym zostanie osiągnięte plateau wydatków z budżetu płatnika.

Kabazytaksel jest rekomendowany, przez wytyczne postępowania medycznego, u chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami po terapii docetakselem obok leczenia octanem abirateronu, enzalutamidem i radem-223. Odnalezione wytyczne kliniczne nie wskazują, aby któraś z opcji terapeutycznych leczenia przerzutowego raka prostaty była skuteczniejsza niż inne, wybór uzależniając od charakterystyki pacjentów i wcześniejszego leczenia.

Dwie z odnalezionych rekomendacji refundacyjnych dotyczyły wnioskowanego leku Cabazitaxel Ever Pharma, uznano jego biorównoważność z produktem leczniczym Jevtana (PBAC 2021) oraz wskazano na korzyści z leczenia produktami generycznymi leku Jevtana (HAS 2020, HAS 2021).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty i stanowisko Rady Przejrzystości, w tym również niepewność przedłożonych analiz uzasadnione jest pogłębienie zaproponowanego RSS oraz zabezpieczenie całkowitych wydatków płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianej technologii.

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Cabazitaxel Ever Pharma, cabazitaxelum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 6 ml, kod GTIN: 05909991452735; cena zbytu netto: [redacted]
- Cabazitaxel Ever Pharma, cabazitaxelum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 5 ml, kod GTIN: 05909991452728; cena zbytu netto: [redacted]
- Cabazitaxel Ever Pharma, cabazitaxelum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4,5 ml, kod GTIN: 05909991452742; cena zbytu netto: [redacted]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach programu lekowego, w nowej grupie limitowej.

## Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (rak prostaty/rak stercza, ICD-10: C61), jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

Klasyfikacji dokonuje się głównie pod względem postaci (w oparciu o wynik histopatologiczny) lub etapu rozwoju choroby (wrażliwość na kastrację).

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

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

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.

Nowotwór prostaty rozpoznawany jest głównie u mężczyzn  $>50$  r. ż. 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 jedną z pięciu najczęstszych przyczyn zgonów z powodu nowotworów - standaryzowany współczynnik zgonów wyniósł  $13,8/100$  tys. (5618 przypadków) (KRN 2021).

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.

Główną determinantą mediany przeżycia pacjentów z mHSPC jest stadium choroby w momencie wykrycia (głównie obciążenie chorobą przerzutową) i obecność niekorzystnych czynników ryzyka. Mediana czasu przeżycia tych chorych znajduje się w przedziale 13-72 miesięcy.

## Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano:

- leki nakierowane na receptor androgenowy (octan abirateronu i enzalutamid);
- najlepsze leczenie wspomagające (BSC) np. leki przeciwbólowe, kortykosteroidy.

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Należy jednak zauważyć, że 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 opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) jest ponadto dichlorek radu-223.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) 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.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo kabazytakselu stosowanego w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel (DOC), z technologiami opcjonalnymi (octan abirateronu, enzalutamid i BSC).

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych, w których dokonano porównań z wybranymi komparatorami.

Na podstawie 6 badań obserwacyjnych przedstawiono wyniki porównania kabazytakselu (KAB) z terapią antyandrogenową (octanem abirateronu lub enzalutamidem, ART) stosowanych po leczeniu docetakselem (tj. sekwencji DOC → KAB vs DOC → ART) we wnioskowanej populacji.

Przedstawiono ponadto wyniki 3 przeglądów systematycznych z metaanalizą sieciową, w których przeprowadzono porównanie pośrednie kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu poprzez BSC u chorych wcześniej leczonych docetakselem.

Nie odnaleziono badań porównujących KAB z BSC stosowanych po terapii docetakselem i terapii antyandrogenowej (tj. sekwencji DOC, ART → KAB vs DOC, ART → BSC). Z tego względu przedstawiono wyniki dwóch badań RCT:

- TROPIC – badania porównującego kabazytaksel i mitoksantron (MIT) u chorych po uprzedniej terapii docetakselem;
- CARD – badania porównującego kabazytaksel i ART u chorych po terapii docetakselem i ART (podanej przed lub po leczeniu docetakselem).

Uwzględniono także zestawienia wyników z badań dla różnych sekwencji leczenia raka prostaty opornego na kastrację z przerzutami po terapii docetakselem.

Ryzyko błędu systematycznego wg skali opisowej Cochrane, w badaniach TROPIC i CARD, oceniono jako niskie w każdej z domen, z wyjątkiem zaślepienia oceny wyników badania CARD, które oceniono jako wysokie. Badania jednoramienne oceniono w skali NICE na 5-7/8 punktów. Uwzględnione przeglądy systematyczne zostały ocenione w skali AMSTAR 2 jako bardzo niskiej jakości.

Do ocenianych punktów końcowych w ww. badaniach należą głównie:

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- odpowiedź PSA<sup>1</sup>.

### Skuteczność

#### Przeglądy systematyczne

##### OS

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie czasu przeżycia dla porównań: octan abirateronu vs kabazytaksel oraz enzalutamid vs kabazytaksel (Chen 2022, Fryzek 2018, Tassinari 2018).

##### PFS

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy dla porównania ABI vs KAB (Chen 2022, Fryzek 2018, Tassinari 2018), wykazano natomiast istotną statystycznie różnicę na korzyść ENZ vs KAB (Chen 2022, Tassinari 2018).

#### Porównanie DOC → KAB vs DOC → ART - zestawienie wyników badań obserwacyjnych

##### OS

Odnotowano różnicę na korzyść ABI vs KAB w odniesieniu do OS (HR (95% CI): 2,5 (0,4; 4,8) w badaniu CAPRO). 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).

##### PFS

Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść ART vs KAB w odniesieniu do PFS w badaniach CASTOR i CAPRO (HR (95% CI): 1,31 (1,14; 1,51) oraz HR (95% CI): 1,75 (1,18; 2,63)).

Mediana PFS w badaniu CAPRO w grupie KAB wyniosła 6,4 mies. (b/d), a w grupie ABI 8,7 mies (b/d). Z kolei mediana PFS w badaniu CASTOR w grupie KAB wyniosła 5,6 mies. (4,93; 6,27), a w grupie ABI 6,1 mies. (5,69; 6,51).

Autorzy badania CASTOR podali, że interpretacja istotności klinicznej dla różnicy między grupami jest ograniczona.

W pozostałych 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.

<sup>1</sup> swoisty antygen sterczowy (ang. prostate-specific antygen)

## PSA

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).

### Badania TROPIC i CARD

Wyniki badań TROPIC i CARD porównujące kabazytaksel z MIT i ART 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 (określonej na podstawie metody obrazowania) 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.)<sup>2</sup>.

W badaniu TROPIC zaobserwowano statystycznie istotnie dłuższą medianę czasu do wystąpienia progresji nowotworu w grupie KAB vs MIT (8,8 mies. vs 5,4 mies.) oraz 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 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, tj.

- wskaźnika wyników badań,
- samopoczucia fizycznego,
- samopoczucia społecznego/rodzinnego,
- samopoczucia związanego z funkcjonowaniem oraz
- podskali raka prostaty,

różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

### Jakość życia

W badaniu CAPRISTANA (sekwencja leczenia DOC -> KAB) oceniano jakość życia. Wynik całkowity wg kwestionariusza FACT-P u 48 (32,2%) chorych uległ poprawie, natomiast u 60 (40,3%) chorych był stabilny. Pogorszenie wyniku raportowano u 41 (27,5%) chorych. Z kolei w podskali dla raka prostaty oceniającej ból u ponad połowy (53,6%) chorych obserwowano poprawę wyniku.

Po 10 cyklu leczenia u <10 chorych kontynuujących leczenie, pogorszenie wyniku było istotne klinicznie.

Wyniki dotyczące oceny jakości życia wg kwestionariusza EQ 5D VAS 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 (liczba pacjentów odpowiednio 39 i 15 osób).

---

<sup>2</sup> czas przeżycia wolnego od progresji choroby określonej na podstawie metody obrazowania

## *Bezpieczeństwo*

### Badanie CAPRO

Odnotowano częstsze występowanie wszystkich ocenianych zdarzeń niepożądanych w grupie KAB niż w grupie ABI (za wyjątkiem niedokrwistości w stopniu umiarkowanym, wymiotów w ciężkim stopniu nasilenia, bólu (dowolny, łagodny i umiarkowany stopień nasilenia), obrzęku (dowolny i łagodny stopień nasilenia), 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.

### Badanie TROPIC

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych raportowanych podczas leczenia kabazytaksem należały zaburzenia hematologiczne.

Najczęściej występującym zaburzeniem hematologicznym o  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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.

### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących KAB vs ART oraz KAB vs BSC we wnioskowanej populacji.

Wyniki opublikowanych metaanaliz sieciowych wskazujące na różnice w skuteczności i bezpieczeństwie KAB, ABI, ENZ, obarczone są niepewnością ze względu na inny komparator w badaniu dla KAB i inny komparator w badaniach dla pozostałych leków oraz różnice w definicjach PFS.

We włączonych badaniach w różny sposób definiowano progresję choroby, obserwowano ponadto dużą zmienność raportowanych wyników.

Należy też zwrócić również 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, podczas gdy

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (15 lat), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Przedstawiono ponadto analizę kosztów konsekwencji (CCA, ang. cost-consequences analysis) oraz wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. cost-minimisation analysis).

Kabazytaksel (KAB) porównano z:

- enzalutamidem (ENZ),
- octanem abirateronu (ABI),
- najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) – tylko CUA.

W analizie uwzględniono m.in. następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty leków i ich podania;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty opieki paliatywnej i terminalnej.

### CUA

#### Porównanie KAB vs ENZ

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:





Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie KAB w miejsce ENZ jest [redacted]  
Oszacowany ICUR znajduje się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji [redacted]

#### Porównanie KAB vs ABI

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

[redacted]  
[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie KAB w miejsce ABI jest [redacted]  
Oszacowany ICUR znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji [redacted]

#### Porównanie KAB vs BSC

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

[redacted]  
[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie KAB w miejsce BSC jest [redacted]  
Oszacowany ICUR znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji [redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu wynosi:

- dla porównania KAB vs ENZ:

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

- dla porównania KAB vs ABI:

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

- dla porównania KAB vs BSC:

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii KAB w porównaniu z ABI/ENZ, [redacted] natomiast względem BSC [redacted]

CMA

#### Porównanie KAB vs ENZ

Koszt stosowania kabazytakselu w miejsce enzalutamidu jest [redacted]  
[redacted]

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 miesiące.

#### Porównanie KAB vs ABI

Koszt stosowania kabazystakselu w miejsce octanu abirateronu jest [REDACTED]

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

[REDACTED], cena zbytu netto za opakowanie leku Cabazitaxel EVER Pharma, przy której różnica między kosztami stosowania jest równa zero wynosi:

- dla porównania KAB vs ENZ:

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

- dla porównania KAB vs ABI:

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

#### *Ograniczenia*

Analiza wnioskodawcy cechuje się licznymi ograniczeniami, należy zwrócić uwagę na [REDACTED]

#### *Obliczenia własne Agencji*

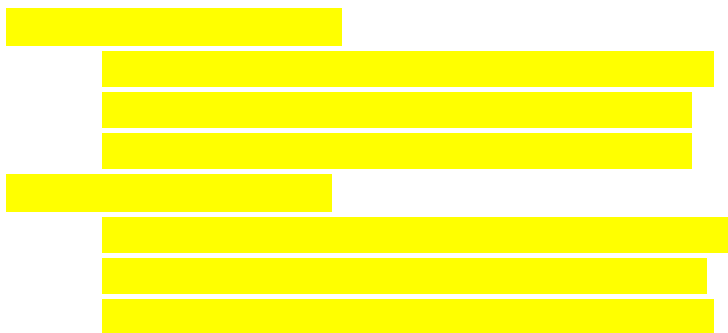
Przeprowadzono analizę progową zaktualizowaną względem nowej wysokości progu. Wnioskowanie nie zmieniło się - [REDACTED]

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.);**

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

W związku z nieprzedstawieniem w AKL wnioskodawcy badania RCT, w którym wykazano przewagę KAB nad komparatorami w populacji docelowej, w opinii Agencji zachodzą okoliczności 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 wynosi:



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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] pacjentów w I roku,
- [redacted] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ, uwzględniającej RSS wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma wiązać się będzie ze [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] w I roku,
- [redacted] w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

### *Ograniczenia*

Ograniczeniem analizy wpływu na budżet są założenia dotyczące oszacowań populacji, które w części zostały przyjęte arbitralnie w oparciu o opinie ekspertów klinicznych, a jednocześnie nie zostały przetestowane, w ramach analizy wrażliwości na podstawie innych źródeł danych.

### Obliczenia własne Agencji

W obliczeniach przyjęto cenę zgodną z obowiązującym limitem finansowania octanu abirateronu, która wynosi 0,11 zł/mg i tym samym jest o 50% niższa od przyjętej przez wnioskodawcę w analizach na podstawie komunikatów NFZ (styczeń-czerwiec 2022 r.) ceny tj. 0,22 zł/mg.

Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem aktualnej ceny octanu abirateronu wskazują, że w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Cabazitaxel Ever Pharma w programie lekowym B.56 nastąpi

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Sugeruje się pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka celem obniżenia kosztów terapii i zmniejszenia całkowitego wpływu na budżet płatnika.

### Uwagi do programu lekowego

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na

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

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU 2019);
- 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 2022);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2022);

- European Society for Medical Oncology (ESMO 2020);
- Spanish Society of Medical Oncology (SEOM 2020);
- American Urological Association / American Society for Radiation Oncology / Society of Urologic Oncology (AUA/ASTRO/SUO 2021);
- Canadian Urological Association - Canadian Uro Oncology Group (CUA-CUOG 2021);
- Prostate Cancer Consensus Conference for Developing Countries (PCCDC 2021);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021).

Odnalezione wytyczne kliniczne nie wskazują, aby któraś z opcji terapeutycznych leczenia przerzutowego raka prostaty 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 PCCDC 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/m<sup>2</sup> lub więcej docetakselu. Leczenie kabazytaksem przerywa się, gdy choroba postępuje lub po maksymalnie 10 cyklach (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).

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 chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, którzy wcześniej otrzymywali docetaksel z/lub bez octanu abirateronu plus prednizon lub enzalutamid zastosowanie kabazytakselu, natomiast u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali docetaksel i octan abirateronu plus prednizon lub enzalutamid, zaleca terapię kabazytaksem zamiast alternatywnej ADT.


#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 12 rekomendacji finansowych dotyczących substancji czynnej kabazytaksel, w tym 9 rekomendacji dla leku oryginalnego – Jevtana oraz 3 dla leków generycznych.

Spośród 9 rekomendacji wydanych przez 7 organizacji dotyczących leku oryginalnego Jevtana, 2 rekomendacje były negatywne (PBAC 2011, NCPE 2012), natomiast w kolejnych latach zostały zaktualizowane i wydano pozytywne decyzje.

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).

W dwóch pozytywnych rekomendacjach dotyczących wnioskowanego leku Cabazitaxel Ever Pharma uznano jego biorównoważność z produktem leczniczym Jevtana (PBAC 2021) oraz wskazano, że leczenie produktami generycznymi leku Jevtana wiąże się z istotną korzyścią (HAS 2020, HAS 2021).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Cabazitaxel Ever Pharma (kabazytaksel) jest finansowany w ocenianym wskazaniu w  krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.08.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1306.2022.23.MKO, PLR.4500.1307.2022.22.MKO oraz PLR.4500.1308.2022.22.MKO), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Cabazitaxel Ever Pharma (kabazytaksel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 100/2022 z dnia 14 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Cabazitaxel Ever Pharma (kabazytaksel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2022 z dnia 14 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Cabazitaxel Ever Pharma (kabazytaksel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”
2. Raport nr OT.4231.33.2021 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)”