



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

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie 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)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości uważa proponowany instrument dzielenia ryzyka za wysoce niewystarczający i proponuje jego pogłębienie co najmniej do poziomu zapewniającego efektywność kosztową leczenia w Polsce. Ponadto, Rada uważa za konieczne porównanie kosztów leczenia wnioskowanego leku z innymi preparatami generycznymi kabazytakselu.*

*Rada proponuje rozważanie ograniczenia wskazań refundacyjnych kabazytakselu w ramach programu lekowego do stosowania w trzeciej linii leczenia, tj. po wcześniejszym stosowaniu leków antyandrogenowych i chemioterapii opartej o docetaksel.*

#### **Uzasadnienie**

*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)”. 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.*

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

- *Cabazitaxel Accord: Rada Przejrzystości zarekomendowała uwzględnienie Cabazitaxel Accord w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej w drugiej kolejności*
- *Jevtana (kabazytaksel) w ramach programu lekowego „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”: pozytywne stanowisko Rady, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.*
- *Jevtana (kabazytaksel) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych: pozytywne stanowisko Rady*
- *Jevtana (kabazytaksel) w ramach zlecenia dotyczącego usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Rada uznała za zasadne usunięcie świadczenia.*

#### Dowody naukowe

*Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych, w których dokonano bezpośrednich porównań kabazytakselu z komparatorami (octan abirateronu, enzalutamid oraz BSC), stąd wnioskodawca przedstawił wyniki na podstawie 6 badań obserwacyjnych. Przedstawiono też wyniki 3 przeglądów systematycznych z metaanalizą sieciową, w których dokonano porównania pośredniego.*

*W przypadku porównania kabazytakselu z terapią antyandrogenową (octan abirateronu, enzalutamid) u pacjentów leczonych uprzednio docetakselem, wyniki badań obserwacyjnych CAPRO i Sonpavde 2015a wskazują na istotną statystycznie niższą korzyść z leczenia kabazytakselem niż abirateronem*

w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Po uwzględnieniu różnic między chorymi, nie odnotowano, jednak, istotnych statystycznie różnic między tymi lekami w zakresie przeżyć całkowitych. Odnotowano istotną statystycznie niższą korzyść z leczenia kabazitakselem niż terapią antyandrogenową w odniesieniu do czasu do progresji w przypadku badań CASTOR i CAPRO, w pozostałych uwzględnionych w analizie wnioskodawcy badaniach różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W analizie wnioskodawcy przytoczono też wyniki przeglądów systematycznych, w których wykonano porównanie pośrednie kabazitakselu z terapią antyandrogenową poprzez BSC u pacjentów leczonych uprzednio docetakselem. 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 kabazytaksel (Chen 2022, Fryzek 2018, Tassinari 2018). Wyniki opublikowanych metaanaliz sieciowych wskazują na pewne różnice w skuteczności i bezpieczeństwie kabazytakselu, enzalutamidu i abirateronu, obarczone są jednak dużą niepewnością. Wyniki badań TROPIC i CARD porównujące kabazytaksel z mitoksantronem i terapią antyandrogenową wskazują na statystycznie istotnie dłuższą medianę przeżycia całkowitego w przypadku stosowania kabazytakselu. Wnioskodawca przedstawił także wyniki skuteczności z badań obserwacyjnych i randomizowanych badań klinicznych dla różnych sekwencji leczenia kabazytaselem. Generalnie, duże różnice w przeżyciach w zależności od stosowanej sekwencji leczenia wskazują, że w rzeczywistej praktyce klinicznej skuteczność leczenia kabazytaksel może się znacznie różnić od tej raportowanej w badaniu TROPIC.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania kabazytakselu z terapią antyandrogenową stosowanych po docetakselu na podstawie badania CAPRO wskazują na większą częstość występowania wszystkich ocenianych zdarzeń niepożądanych w grupie kabazytasele niż w grupie abirateronu. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi kabazytakselu były, w większości badań, neutropenia, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, astenia, neuropatia obwodowa, anoreksja, biegunka i nudności.

#### Problem ekonomiczny

Analizy użyteczności-kosztów wnioskodawcy wykazały, że stosowanie kabazytakselu w miejsce enzalutamidu jest droższe i bardziej skuteczne. Oszacowany ICUR dla porównania kabazitakselu z enzalutamidem przekracza jednak próg dla technologii efektywnych kosztowo, pomimo uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Podobnie, analiza wnioskodawcy wykazała, że stosowanie kabazytakselu w miejsce octanu abirateronu jest droższe i bardziej skuteczne, jednak ICUR dla porównania kabazitakselu z octanem abirateronu przekracza próg dla technologii efektywnych kosztowo. Oszacowany ICUR dla stosowania kabazytakselu w miejsce najlepszego leczenia

wspomagającego również przekracza próg dla technologii efektywnych kosztowo, pomimo uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka - w tym przypadku ICUR jest zarazem niższy niż dla porównania z enzalutamidem lub abirateronem. Oszacowania te są jednak obarczone dużą niepewnością. Ponadto w ramach porównania pośredniego wykazano, w wariancie podstawowym, brak różnic pomiędzy terapią z zastosowaniem kabazytakselu, a terapiami z zastosowaniem enzalutamidem lub abirateronem, podczas gdy analiza użyteczności-kosztów wnioskodawcy zakłada, że stosowanie kabazytakselu w miejsce enzalutamidu lub octanu abirateronu jest bardziej skuteczne. Rada zwraca uwagę na to, że kabazytaksel Cabazitaxel Ever Pharma jest lekiem generycznym. W analizie wnioskodawcy zabrakło jednak porównania aktualnych kosztów leczenia lekiem Cabazitaxel Ever Pharma do Cabazitaxel Reddy Pharma, Cabazitaxel Teva Sante, Cabazitaxel Accord, Cabazitaxel Zentiva oraz do oryginalnego leku Jevtana.

Oszacowane koszty inkrementalne dla płatnika publicznego, w przypadku finansowania kabazytakselu w ramach proponowanego programu lekowego, są wysokie, zwłaszcza w kolejnych latach refundacji.

#### Główne argumenty decyzji

Kabazitaxel w leczeniu dorosłych chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel, wykazuje porównywalną, lub nieco niższą skuteczność niż aktywne komparatory (octan abirateronu, enzalutamid). Jednocześnie, znacząco większa jest częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie leczonych kabazytakselem w porównaniu z terapią antyandrogenową. Znajduje to odzwierciedlenie w parametrach użyteczności kosztowej stosowania kabazytakselu, które wskazują, że ICUR dla porównania kabazytakselu z terapią antyandrogenową przekracza próg dla technologii efektywnych kosztowo, pomimo uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Próg ten jest przekroczony również dla porównania kabazytakselu z BSC. Stanowi to istotną przesłanką uzasadniającą wnioskowanie o znaczące pogłębienie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

#### Dodatkowe uwagi Rady

Zdaniem Rady, z uwagi na znacząco większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie leczonych kabazytakselem, w porównaniu z terapią antyandrogenową, zasadne może być ograniczenie wskazań refundacyjnych do stosowania leku Cabazitaxel Ever Pharma do chorych w stadium oporności na kastrację, u których stosowano chemioterapię opartą o docetaksel oraz leczenie antyandrogenowe (apalutamidem albo darolutamidem albo enzalutamidem albo octanem abirateronu). Finansowanie kabazytakselu w ramach programu lekowego u tych chorych wypełniłoby potrzebę kliniczną

*zaspokajaną dotychczas poprzez finansowanie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych oraz zredukowałoby koszty inkrementalne płatnika publicznego, w porównaniu z proponowanym przez wnioskodawcę zakresem refundacji.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.33.2022 „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)«”.  
Data ukończenia: 3 listopada 2022 r.