



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów
z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego
z przerzutami leczonych wcześniej z schematem
chemioterapii zawierającym docetaksel**
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-17/2011

Warszawa, czerwiec 2012

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM: [REDACTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną świadczenia opieki zdrowotnej zadeklarowały brak konfliktu interesów

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych: **Otrzymano opinie od ekspertów, których nazwiska są pogrubione.** Wszystkie otrzymane opinie decyzją Dyrektora OT zostały włączone do niniejszej oceny.

[REDACTED]

Zastosowane skróty:

BSC - najlepsza terapia wspomagająca (ang. *best supportive care*, BSC)

CAB - kabazytaksel

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*)

CRPC - oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. *castration-refractory prostate cancer*)

ECOG - skala, pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*)

FDA - amerykańska agencja leków (ang. *Food and Drug Administration*)

G-CSF - czynnik pobudzający kolonie granulocytów (ang. *granulocyte colony stimulating factors*)

HR - hazard względny (ang. *hazard ratio*)

i.v. - podanie dożylnie

ITT - zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*)

LH - hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*)

LHRH - hormon uwalniający luteotropinę (ang. *luteinizing-hormone-releasing hormone*)

mHRPC - przerzutowy hormonooporny rak gruczołu krokowego (ang. *metastatic hormone-refractory prostate cancer*)

MIT - mitoksantron

MZ – Ministerstwo Zdrowia

N - liczba pacjentów w grupie

n - liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy

na - nie dotyczy (ang. *not applicable*)

Ncab - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję (kabazytaksel)

NCI-CTC - ang. *Common Toxicity Criteria National Cancer Institute*

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia

Nmit - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator (mitoksantron)

NNH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*)

NNT - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*)

ns - brak istotności statystycznej (ang. *non-significant*)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*)

p - poziom istotności statystycznej

PK -punkt końcowy

PPI - ocena natężenia bólu w momencie badania (ang. *present pain intensity*)

PRE - prednizon

PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate specific antigen*)

PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate-specific antigen*)

RCT - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*)

RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

RECIST - kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*)

RGK - rak gruczołu krokowego

RGK - rak gruczołu krokowego

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (Dz.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*)

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

TRUS - Ultrasonografia przez odbytniczą stercza (ang. *transrectal ultrasonography*)

Ustawa – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2008 Nr 164 poz. 1027 z późn. zm.).

Ustawa refundacyjna - z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z dnia 13 czerwca 2011 r.)

WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

ZN - zdarzenia niepożądane

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	6
2.	Problem decyzyjny	8
2.1.	Problem zdrowotny	8
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	11
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	11
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	12
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	12
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	13
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	14
2.3.1.	Interwencje	14
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	14
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	15
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioszek	15
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	16
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	16
2.3.2.	Komparatory	16
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	18
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję 19	
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	19
2.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	19
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	20
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	20
3.	Opinie ekspertów	22
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	24
4.1.	Rekomendacje kliniczne	24
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	27
5.	Finansowanie ze środków publicznych	29
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	29
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	30
6.	Wskazanie dowodów naukowych	33
6.1.	Analiza kliniczna	33
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	33
6.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	35
6.1.3.	Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych	36
6.1.4.	Skrócona analiza kliniczna, na podstawie dowodów wtórnych	36
6.1.5.	Wyniki analizy klinicznej	36

6.1.5.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	36
6.1.5.1.1.	Informacje z raportu	36
6.1.5.1.2.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	38
6.1.5.1.3.	Inne odnalezione informacje.....	38
6.1.5.2.	Bezpieczeństwo	39
6.1.5.2.1.	Informacje z raportu	39
6.1.5.2.1.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	46
6.1.5.2.2.	Inne odnalezione informacje.....	46
6.2.	Analiza ekonomiczna.....	50
6.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej	50
6.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	52
6.2.3.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	53
6.2.3.1.	Informacje z analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego.....	53
6.2.3.2.	Inne odnalezione informacje.....	55
6.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	55
6.3.1.	Metodologia oceny	55
6.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	55
6.3.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia podmiotu odpowiedzialnego.....	55
6.3.4.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	57
6.3.4.1.	Informacje z raportu	57
6.3.4.2.	Informacje z innych źródeł	58
6.3.5.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	58
7.	Podsumowanie.....	59
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	59
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	59
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	60
8.	Piśmiennictwo	67

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 2011-12-06 znak pisma: MZ-PLA-12509-64/GB/11

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) Do końca II kwartału 2012 r.(pismo MZ-PLA-460-12508-40/GB/-12

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopronym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)¹

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

¹ Na podstawie informacji ze zlecenia MZ z dnia 2011-12-06 znak pisma: MZ-PLA-12509-64/GB/11

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

kabazytaksel (Jevtana®)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

W leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Sanofi 174, avenue de France F-75013 Paris France

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

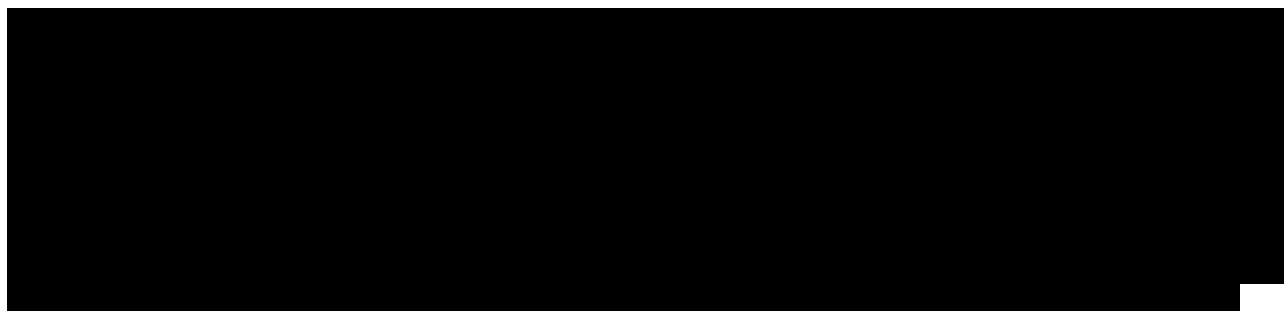
██

██

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: przygotowanie rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwałtownych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania dla świadczenia gwarantowanego: Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel – pismo znak: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11 z dnia 5 grudnia 2011 roku (data wpływu pisma do AOTM 6 grudnia 2011 r.)

Tryb zlecenia: art. 31 e ust 2 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 r. świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.(Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.)



Powyższe zlecenie zostało przygotowane w oparciu o ustawę o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Ustawa z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 oraz z 2012 poz.) Art. 70 ww. ustawy reguluje kwestię realizacji świadczenia chemioterapii niestandardowej w ramach którego jest finansowany kabazytaksel „Art. 70 ust. 1. Świadczenia chemioterapii niestandardowej określone w przepisach wydanych na podstawie art. 31d ustawy, o której mowa w art.63. w brzmieniu obowiązującym przed dniem wejścia w życie niniejszej ustawy, realizowane przed tym dniem są realizowane na dotychczasowych zasadach nie dłużej jednak niż do dnia 31 grudnia 2013 r.(...)”

2.1. Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (syn. rak stercza)

Jest to patologiczny, złośliwy rozrost komórek gruczołu krokowego wywodzący się z pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat nowotwór ograniczony jest do narządu i niemy klinicznie. Dopiero w fazie inwazyjnej rozprzestrzenia się poza sam gruczoł krokowy, lokalnie powodując naciekanie sąsiednich struktur takich jak pęcherzyki nasienne, szyja pęcherza moczowego oraz mięśnie dźwigacze jąder. Rozsiew nowotworu może też dokonywać się przez naczynia chłonne oraz krwionośne do węzłów chłonnych, kości, płuc oraz wątroby.[1]

Hormonooporny rak gruczołu krokowego

Definicje hormonoopornego raka gruczołu krokowego (ang. *hormone refractory prostate cancer*,) obejmują postaci raka gruczołu krokowego wykazującego oporność w stosunku do wszelkich metod leczenia hormonalnego, jak również raka gruczołu krokowego androgenoniezależnego (ang. *androgen-independent prostate cancer*, AIPC) lub opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (*castration-refractory prostate cancer*, CRPC). Cechą wspólną AIPC i CRPC jest wzrost stężenia PSA pomimo kastracyjnego stężenia testosteronu. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego odnoszą się do opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ang. *castration-refractory prostate cancer*, CRPC) ze względu na to, że określenie „hormonooporny rak gruczołu krokowego” dotyczy bardzo zróżnicowanej choroby, obejmującej różne grupy chorych

Kryteriów rozpoznania CRPC wg Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2012 roku:

- kastracyjne stężenie testosteronu w surowicy (<50 ng/dl lub <1,7 nmol/l);
- podwyższone stężenie PSA -swoistego antygeny sterczowego (ang. *prostate specific antigen*,) w 3 kolejnych pomiarach, w odstępach tygodniowych, przy czym w 2 z tych oznaczeń wzrost stężenia PSA o 50% wartości *nadiru* (wartość minimalna), PSA >2 ng/ml;
- odstawienie antyandrogeny na co najmniej 4 tygodnie – flutamid lub 6 tygodni - bikalutamid;
- podwyższone stężenie PSA, pomimo leczenia hormonalnego drugiej linii (ang. *secondary hormonal manipulations*);
- wystąpienia przerzutów ≥ 2 zgodnie z kryteriami RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) do kości lub tkanek miękkich (guzy o średnicy ≥ 2 cm).[5]

Epidemiologia

Stanowi 5,4% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. W 2006 r. współczynnik zachorowalności rocznej wynosił 27/100 000, a współczynnik umieralności 12,9/100 000. Wg danych Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów COI w Warszawie w 2007 roku liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego wyniosła 7 638 przypadków, a liczba zgonów w tym samym roku wyniosła 3 932 osób. Rak gruczołu krokowego rzadko występuje przed 40 rokiem życia, a najczęściej rozpoznawany jest u mężczyzn po 50 roku życia.

W Europie Zachodniej oraz Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Częstość występowania postaci utajonej jest zbliżona na całym świecie. Zapadalność na ten nowotwór wykazuje tendencję wzrostową w krajach rozwiniętych, co jest wynikiem coraz lepszej wykrywalności dzięki rozpowszechnieniu się badań przesiewowych oraz poprawy stanu wiedzy na temat choroby pośród pacjentów. [1,2]

Rokowanie

Przeżycie chorych zależy od zaawansowania choroby i zastosowania 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 miesięcy. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem 1-3 lata [1].

W opublikowanej pracy *Nowotwory złośliwe w Polsce - wskaźniki 5-letnich przeżyć według województw*, autorzy analizowali 5-letnie przeżycia dla ponad 15 800 przypadków zachorowań na nowotwory gruczołu krokowego, zgłoszone do rejestrów w latach 200-2002. Oszacowany dla Polski średni wskaźnik przeżyć wyniósł 65,2%. Najniższy wskaźnik zaobserwowany w województwie lubuskim (43,6%) różni się od najwyższego zanotowanego w mazowieckim (77,45%) o 34 punkty procentowe [3].

Etologia i patogeneza

Etiologia raka gruczołu krokowego nie jest do końca poznana. Dotychczas poznanymi czynnikami ryzyka raka gruczołu krokowego są wiek oraz predyspozycje genetyczne – ryzyko zachorowania wzrasta jeśli chorował krewny I stopnia

oraz 5 do 11 razy większe, gdy chorowało ≥ 2 krewnych I stopnia. Szacuje się, że w Krajach Europy Zachodniej częstość postaci dziedzicznej to $< 10\%$. Badania obserwacyjne wykazały ponadto możliwy, ale nie w pełni potwierdzony wpływ niektórych czynników środowiskowych na rozwój raka gruczołu krokowego, takich jak nadmierne spożycie czerwonego mięsa, dieta uboga w owoce, brak odpowiedniej ilości pomidorów i ryb w diecie. [1,4]

Objawy i rozpoznanie

Rak gruczołu krokowego we wczesnych stadiach rozwoju na ogół nie powoduje objawów klinicznych lub przyczynia się do odczuwania dolegliwości takich jak w łagodnym rozroście gruczołu krokowego (częstomocz, nykturia, nagłać parcie itp.). W zaawansowanym stadium choroby mogą wystąpić: ból kostny, utrata masy ciała, rzadziej objawy ucisku na rdzeń kręgowy.

Głównymi narzędziami diagnostycznymi koniecznymi do postawienia rozpoznania raka gruczołu krokowego są: badanie stercza palcem przez odbytnicę (*per rectum*), umożliwiające orientacyjne stwierdzenie powiększenia gruczołu, oznaczanie poziomu PSA, ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS) oraz biopsja stercza. Postawienie definitywnego rozpoznania możliwe jest w oparciu o wynik badania histopatologicznego, potwierdzającego obecność komórek nowotworowych w biopsji pobranym od pacjenta. Badaniami pomocnymi w celu uzyskania pełnego obrazu zaawansowania choroby są: scyntygrafia kości, tomografia komputerowa (CT) miednicy, nuklearny rezonans magnetyczny (MRI) miednicy oraz zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej. [1,4]

Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Po rozpoznaniu raka gruczołu krokowego na podstawie biopsji należy określić stopień zaawansowania choroby według kryteriów klasyfikacji TNM. Stopień klinicznego zaawansowania guza miejscowego ocenia się na podstawie badania palcem przez odbytnicę, TRUS, biopsji oraz u niektórych chorych na podstawie obrazowania metodą KT miednicy i lub MR zwykle z użyciem cewki doodbytniczej.

W przypadku planowania radykalnego leczenia operacyjnego należy wykluczyć obecność przerzutów odległych, poszerzając diagnostykę o RTG klatki piersiowej oraz scyntygrafię kośćca, zwłaszcza przy stężeniu PSA >20 ng/ml. Ponadto wykonuje się badania laboratoryjne: badania morfologii krwi z rozmazem, stężenia bilirubiny, mocznika, kreatyniny i PSA oraz aktywności aminotransferaz i fosfatazy. Po ustaleniu stopnia zaawansowania klinicznego można wyróżnić następujące grupy:

1. Dużego ryzyka – PSA >20 ng/ml ocena w skali Gleasona² >8 pkt, zaawansowane klinicznie T2c/T3 (naciek obejmujący oba płaty lub wykracza poza torebkę gruczołu)
2. 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)
3. Pośredniego ryzyka – pozostali chorzy [1]

Leczenie

Metody leczenia uzależnione są od zaawansowania choroby oraz stanu ogólnego i wieku chorego. Leczenie radykalne (operacyjne lub radioterapia) ma zastosowanie u chorych na raka ograniczonego wyłącznie do gruczołu krokowego przy spodziewanym czasie przeżycia naturalnego ≥ 10 lat.

Leczenie hormonalne jest podstawową metodą leczenia zachowawczego raka gruczołu krokowego. Ma na celu wyeliminowanie endogennych androgenów i zablokowanie receptorów androgenowych u chorego. Hormonoterapia bywa stosowana przed leczeniem operacyjnym lub radioterapią w celu zwiększenia skuteczności tych metod, ale na ogół jest to metoda stosowana u chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego i ma charakter paliatywny. Przyczynia się ona do spowolnienia rozwoju choroby, ale nie prowadzi do wyleczenia pacjenta. Niektórych chorych można początkowo objąć ścisłą obserwacją i zastosować leczenie hormonalne w razie stwierdzenia progresji RGK. W trakcie leczenia hormonalnego, po okresie poprawy, dochodzi do progresji z powodu uniezależnienia się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny), a następnie do wystąpienia hormonooporności (rak hormonooporny).

² Dodatkowym kryterium, które wpływa na dobór metody terapeutycznej, jest skala Gleasona (*Gleason score*), służąca do oceny stopnia złośliwości nowotworu. Suma przyznanych punktów może wynosić minimalnie 2 (co odpowiada najmniejszej złośliwości nowotworu), a maksymalnie 10 (co odpowiada największej złośliwości). Wartość w skali Gleasona jest sumą punktów odzwierciedlających dwa dominujące typy złośliwych komórek w guzie (każdy typ może uzyskać od 1 do 5 punktów). Ocena można wykonać wyłącznie w oparciu o materiał histologiczny uzyskany metodą biopsji rdzeniowej (gruboigłowej). http://annonc.oxfordjournals.org/content/20/suppl_4/iv76.full

W leczeniu RGK hormonoopornego stosuje się chemioterapię oraz radioterapię przerzutów do kości. W przypadku powikłań zaawansowanego RGK (np. złamania patologiczne, wodonercze, niedokrwistość, ból) podejmuje się leczenie objawowe. W niektórych sytuacjach uzasadnione jest zaniechanie leczenia aktywnego i objęcie chorych ścisłą obserwacją do czasu wystąpienia progresji określanej zwykle na podstawie wzrostu stężenia PSA (oznaczanie stężenia PSA co 3 miesiące, badanie palcem przez odbytnicę nie rzadziej niż co 6 miesięcy).[1,4]

Piśmiennictwo:

[1] Szczeklik A. i wsp. Choroby wewnętrzne - stan wiedzy na rok 2010.

[2] Centrum Onkologii. ONKOLOGIA - Centrum Onkologii - Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów. <http://www.onkologia.org.pl>

[3] Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce - wskaźniki 5-letnich przeżyć według województw. Centrum Onkologii Instytut. Warszawa 2010

[4] Stelmach A, Borówka A, Chłosta P, Demkow T, Jaszczynski J, Łuczyńska E, Radzikowska J, Skoneczna I, Wilk W. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu moczowo-płciowego aktualizacja 2010, Polska Unia Onkologii 2009; pp. 282-289.

[5] Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Matveev V, Mason MD, Mottet N, Schmid H-P, Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2011 (szerzej opisane w rozdziale wytyczne kliniczne)

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita lub częściowa) przewlekłe ciemnienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia (trwale lub przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej <u>Uzasadnienie:</u> Wszystkie wymienione konsekwencje występują w razie nieuzyskania kontroli nad progresją choroby
[REDACTED]	Przedwczesny zgon <u>Uzasadnienie:</u> Rak prostaty w stadium choroby przerzutowej CRPC prowadzi do śmierci chorych

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Jevtana (kabazytaksel)

Mechanizm działania

Kabazytaksel jest lekiem przeciwnowotworowym działającym przez zakłócenie sieci połączeń mikrotubul w komórkach. Kabazytaksel wiąże się z tubuliną i pobudza proces odkładania się tu buliny do mikrotubul, hamując równocześnie ich rozpad. Prowadzi to do stabilizacji mikrotubul, co powoduje zahamowanie mitotycznych i interfazowych podziałów komórki.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Kabazytaksel wykazuje szerokie spektrum działania przeciwnowotworowego przeciwko zaawansowanym nowotworom ludzkim wszczepionym myszom. Kabazytaksel wykazuje aktywność wobec nowotworów podatnych na działanie

docetakselu. Ponadto, kabazytaksel wykazuje aktywność w modelach nowotworów niewrażliwych na chemioterapię zawierającą docetaksel.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu JEVTANA w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oceniano w międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniu III fazy, prowadzonym z randomizacją metodą otwartej próby, w grupie pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem leczenia zawierającym docetaksel.[6]

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Choroby nowotworowe <u>Uzasadnienie:</u> wg definicji
[REDACTED]	Choroby nowotworowe <u>Uzasadnienie:</u> Rak gruczołu krokowego z przerzutami

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na hormonoterapię i chemioterapię
[REDACTED]	Hormonooporny rak gruczołu krokowego z przerzutami, po uprzednim leczeniu z zastosowaniem docetakselu
[REDACTED]	<p>Chorzy z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, w stadium oporności na leczenie kastracyjne (tzw. stadium hormonooporności), po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu docetakselem. Jest to jedyne obecnie zarejestrowane wskazanie.</p> <p>liczba nowych przypadków raka prostaty z przerzutami, w stadium hormonooporności i po leczeniu docetaxelem nie jest mi znana. Można przypuszczać, że około 30% chorych leczonych docetakselem w przypadku progresji może kwalifikować się do kabazitakselu. Liczba chorych z rakiem prostaty leczonych docetakselem powinna być znana NFZ.</p>

Uwaga analityka: podczas wyszukiwania i prób oszacowania populacji nie odnaleziono opublikowanych danych dotyczących epidemiologii nowotworu złośliwego gruczołu krokowego opornego na leczenie hormonalne. Dlatego przedstawiono jedynie ogólne oszacowania dotyczące liczby zachorowań wśród mężczyzn, w podziale na lata (dane poniżej.)

Liczba zachorowań wśród mężczyzn w podziale na lata, kod rozpoznań C61- rak prostaty

Rok	Liczba zachorowań ogółem
2007	7 638
2008	8 269
2009	9 142

Źródło: Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii <http://85.128.14.124/krm/> [8]

³ Dostępność jest w tym przypadku interpretowana jako możliwość wystąpienia świadczeniodawcy (lekarz prowadzący) w imieniu świadczeniobiorcy (pacjent) o indywidualną zgodę na leczenie w programie leczenia, w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Podstawa prawna rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.09.140.1148z dnia 31 sierpnia 2009 r z późn. zm.)

Dane z NFZ

Wg informacji przekazanej przez p.o. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dr n. med. Zbigniewa Tetera w dniu 12 czerwca 2012 r. aktualne stan finansowania kabazytakselu przedstawia się następująco:

Zestawienie: Liczba wniosków i wartości wydanych zgód w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w latach 2011-2012 dla substancji czynnej kabazytaksel

Kabazytaksel	Rok	ICD-10	Liczba wniosków	Liczba numerów PESEL we wnioskach	Liczba zgód	Liczba numerów PESEL w zgodach	Kwota zgód (PLN)
Kabazytaksel	2011	C61-nowotwór gruczołu krokowego	118	88	90	71	4203 787,05
	04. 2012	C61-nowotwór gruczołu krokowego	96	75	84	52	4281 537,52
		C34-nowotwór złośliwy o skrzelu i płuca	1	1	1	1	63 763,20
Suma kwoty zgód (2011-04.2012)							8 549 087,77

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Jevtana (kabazytaksel)

- Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, taksany
- kod ATC wg WHO: L01CD04 [9]
- (dostęp na dzień 18.06. 2012 http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01CD04)
- kod ATC: jeszcze nie przydzielony (informacja z Charakterystyki Produktu Leczniczego JEVTANA stan na dzień 18.06.2012)
- Substancja chemiczna: kabazytaksel
- Postać farmaceutyczna: Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Koncentrat jest przejrzystym, oleistym roztworem o barwie żółtej do brązowożółtej. Rozpuszczalnik jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem.
- Wskazania do stosowania: Produkt JEVTANA w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany do leczenia pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel
- Dawkowanie: Produkt JEVTANA 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 można podawać jedynie w przypadku dysponowania odpowiednimi pomieszczeniami i wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia ciężkich reakcji nadwrażliwości, takich jak niedociśnienie i skurecz oskrzeli

Premedykacja: W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji nadwrażliwości, zalecany schemat premedykacji powinien być wykonany przynajmniej 30 minut przed każdym podaniem produktu JEVTANA poprzez dożylnie podanie następujących produktów leczniczych:

- lek przeciwhistaminowy (5 mg dekschlorfenyraminy lub 25 mg difenhydraminy albo lek o równoważnej sile działania)
- kortykosteroid (8 mg deksametazonu albo lek o równoważnej sile działania) oraz
- antagonist receptoru H2 (ranitydyna albo lek o równoważnej sile działania)

Zaleca się stosować profilaktycznie leki przeciwwymiotne, które można podawać doustnie lub dożylnie, w zależności od potrzeby. Podczas leczenia należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta, aby zapobiec powikłaniom, takim jak niewydolność nerek.[6]

DDD wg WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology – Brak ustalonej dawki z powodu wysoce zindywidualizowanego użytkownika i szerokiego zakresu dawkowania. Dawki stosowane różnią się znacznie ze względu na różnego rodzaju stopnie nasilenia choroby nowotworowej, a także ze względu na szerokie zastosowanie terapii skojarzonej. [10]

(dostęp na dzień 18.06. 2012 http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01CD04&showdescription=yes)

Zalecana dawka produktu JEVTANA wynosi 25 mg/m² pc., podawana w 1-godzinym wlewie dożylnym co 3 tygodnie, w połączeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg podawanym codziennie podczas leczenia.

Dostosowanie dawki: Dawkę należy zmodyfikować, jeśli u pacjentów pojawiają się następujące działania niepożądane [stopnie odnoszą się do klasyfikacji zdarzeń niepożądanych wg *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE 4.03)]:

Tabela Zalecana modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących kabazytaksel

Działania niepożądane	Modyfikacja dawki
Długotrwała (powyżej 1 tygodnia) neutropenia stopnia ≥ 3 . pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia, w tym G-CSF	Leczenie należy odroczyć do czasu osiągnięcia liczby neutrofilów > 1500 komórek/mm ³ , a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m ² pc. do 20 mg/m ² pc.
Gorączka neutropeniczna lub zakażenie w przebiegu neutropenii	Leczenie należy odroczyć do czasu poprawy, bądź ustąpienia objawów oraz osiągnięcia liczby neutrofilów >1500 komórek/mm ³ , a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m ² pc. do 20 mg/m ² pc.
Biegunka stopnia ≥ 3 . albo biegunka utrzymująca się pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia, w tym uzupełnienia niedoborów płynu i elektrolitów	Leczenie należy odroczyć do czasu poprawy, bądź ustąpienia objawów, a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m ² pc. Do 20 mg/m ² pc.
Obwodowa neuropatia stopnia >2 .	Leczenie należy odroczyć do czasu poprawy, a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m ² pc. do 20 mg/m ² pc.

- Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na świecie (FDA): JEVTANA KIT 17 czerwca 2010 r. [11]
- data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie na terenie Europy: Jevtana 17 marca 2011 r. [6]
- Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu [12] :

Numer EU	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Rodzaj opakowania	Wielkość opakowania
EU/1/11/676/001	Jevtana	60 mg	Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie	Koncentrat: fiolka (szklana) Rozpuszczalnik: fiolka (szklana)	1 fiolka +1 fiolka

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Produkt JEVTANA w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany do leczenia pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel [6]

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski

Zlecenie MZ z dnia 6 grudnia 2011 znak pisma: MZ-PLA-12509-64/GB/11: Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej z schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Hormonooporny rak gruczołu krokowego z przerzutami, po uprzednim leczeniu z zastosowaniem docetakselu
[REDACTED]	Chorzy z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, w stadium oporności na leczenie kastracyjne (tzw. stadium hormonooporności), po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu docetakselem. Jest to jedyne obecnie zarejestrowane wskazanie. liczba nowych przypadków raka prostaty z przerzutami, w stadium hormonooporności i po leczeniu docetaxelem nie jest mi znana. Można przypuszczać, że około 30% chorych leczonych docetakselem w przypadku progresji może kwalifikować się do kabazitakselu. Liczba chorych z rakiem prostaty leczonych docetakselem powinna być znana NFZ.

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Technologia medyczna Jevtana® (kabazytaksel) jest finansowana ze środków publicznych na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.09.140.1148 z późn. zm). [13]

W zakresie świadczeń kontraktowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia Jevtana® (kabazytaksel) jest finansowany w ramach umowy leczenie szpitalne programy terapeutyczne. Podstawa prawna Zarządzenie Nr 59/2011/DGL. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. [14]

2.3.2. Komparatory

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

⁴ Dostępność jest w tym przypadku interpretowana jako możliwość wystąpienia świadczeniodawcy (lekarz prowadzący) w imieniu świadczeniobiorcy (pacjent) o indywidualną zgodę na leczenie w programie leczenia, w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Podstawa prawna rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.09.140.1148z dnia 31 sierpnia 2009 r z późn. zm.)

[Redacted text block]

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Ekspert	Stanowisko
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	Nie ma
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> -Kabazytaksel (w ramach chemioterapii niestandardowej) - Abirateron (w ramach chemioterapii niestandardowej) - Chemioterapia paliatywna (np. mitoksantron) - Ketokonazol - Kortykosteroidy - Radioterapia paliatywna - Radioizotopy
[Redacted]	<p>Leczenie paliatywne: chemioterapia paliatywna mitoksantronem, chemioterapia re-indukcyjna docetakselem, terapia przeciwbólowa: farmakoterapia, paliatywna teleradioterapia, paliatywna terapia izotopowa (izotopy strontu i samaru).</p> <p>Terapia wspomagająca chorych z przerzutami do kości: bifosfoniany (klodronian, pamidronian, zoledronian, denosumab).</p> <p>Żadna z powyższych terapii nie wpływa na wydłużenie przeżycia całkowitego chorych.</p>

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Chemioterapia paliatywna „ratunkowa” (mitoksantron)
[REDACTED]	Analizowana terapia kabazitakselem może zastąpić częściowo chemioterapię paliatywną mitoksantronem, re-indukcję docetakselem, opóźnić paliatywną terapię przeciwbólową

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-Kortykosteroidy - Ketokonazol
[REDACTED]	Wnioskowanej terapii nie można porównać z żadną terapią, gdyż aktualnie w Polsce nie jest dostępna żadna alternatywna terapia przedłużająca przeżycie w tej grupie chorych.

2.3.2.4. Najsukuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	W pewnym zakresie octan abirateronu
[REDACTED]	Naskuteczniejsza dotychczas stosowana chemioterapia II rzutu podawana w przypadku niepowodzenia docetakselu to chemioterapia mitoksantronem, która w badaniu TROPIC okazała się mniej skuteczna – pacjenci leczeni mitoksantronem żyli istotnie krócej.

	Aktualnie alternatywną metodą postępowania w tej grupie jest zarejestrowana w Europie terapia abirateronem, dostępna dla pacjentów w Polsce tylko w drodze indywidualnych aplikacji na chemioterapię niestandardową.
--	--

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Kabazytaksel (NCCN Guidelines Version 3.2012, Prostate Cancer)
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • abirateron vs kabazitaksel • Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych PUO 2011 • zalecenia NCCN Guidelines 2012 • zalecenia EUA Prostate Cancer Guidelines 2011 <p>In patients with relapse following first-line docetaxel chemotherapy, based on the results of prospective randomised clinical phase III trials, Cabazitaxel and Abiraterone are regarded as first choice option for second-line treatment.</p> <p>A</p> <p>Second-line docetaxel may be considered in previously responding docetaxel-treated patients. Otherwise treatment is to be tailored to the individual patients. In case patients are not eligible for cabazitaxel or abiraterone, docetaxel is an option.</p> <p>A</p>

2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

- W dniu 18.06.2012 r odbyło się posiedzenie Rady Przejrzystości podczas którego oceniano świadczenia opieki zdrowotnej: Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Zlecenie dotyczyło wydania rekomendacji Prezesa AOTM w przedmiocie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego (zlecenie MZ: (MZ-PL-460-12509-64/GB/11; 5178; 06.12.2011) Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.



Do chwili zakończenia prac nad mniejszym raportem nie opublikowano stanowiska Rady ani rekomendacji Prezesa AOTM, opublikowano jedynie komunikat dotyczący 15 posiedzenia Rady Przejrzystości gdzie: "Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu

krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Uzasadnienie: Octan abirateronu, stosowany w połączeniu z prednizonem, wykazuje efektywność kliniczną w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, który uległ progresji w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Brak jest jednak wiarygodnych oszacowań efektywności kosztowej w Polsce. Dane brytyjskie (ok. 60 000 GBP/QALY) oraz cena leku w Polsce sugerują, że lek jest kosztowo nieefektywny”

- Dotychczas w Agencji poddano ocenie szereg leków stosowanych w raku gruczołu krokowego: degarelik (Firmagon®), kwas zoledronowy (Zometa®), bicalutamidum, goserelinum (Zoladex®, Zoladex LA®), leuprorelinum (Eligard®, Lucrin Depot®), triptorelinum (Diphereline SR®, Decapeptyl Depot®), flutamidum, Xgeva (denozumab), histrelinum (Vantas®), jednak ani wytyczne, ani eksperci nie wymieniają ich jako opcji terapeutycznych we wnioskowanym wskazaniu (preparaty stosowane są w innych populacjach pacjentów: rak hormonozależny, inny stopień zaawansowania) [16]

3. Opinie ekspertów

Ekspert	Stanowisko
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych:</p>

	<p>Kabazytaksel stanowi względnie skuteczną opcję chemioterapii drugiej linii w przypadku niepowodzenia leczenia z zastosowaniem docetakselu, w odniesieniu do chorych, u których można oczekiwać dobrej tolerancji leczenia (nieobecność istotnej klinicznie neuropatii, adekwatna wydolność wątroby, nerek i szpiku)</p> <p>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych: Nie znajduję merytorycznych argumentów przeciwnych</p> <p>Własne stanowisko: Kabazytaksel powinien być dostępny w ramach środków publicznych dla chorych wymagających chemioterapii drugiej linii (po leczeniu docetakselem) i rokujących dobra tolerancje leczenia</p>
	<p>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych: Możliwość wydłużenia przeżycia całkowitego u chorych z zaawansowanym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, w stadium choroby przerzutowej.</p> <p>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych: -</p> <p>Własne stanowisko: Chemioterapia II rzutu kabazitakselem powinna być dostępna i finansowana dla chorych z mCRPC:</p> <ol style="list-style-type: none">w przypadku progresji po zastosowaniu chemioterapii docetakselemw dobrym stanie ogólnym WHO PS 0-2Hgb > 10.0 g/dl, PLT > 100 tysktórzy otrzymali docetaksel w dawce > 225mg/m²

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska Unia Onkologii Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011

Paliatywna chemioterapia

Metoda ta jest wykorzystywana wyłącznie u chorych z przerzutowym RGK hormonoopornym. Przyjętą zasadą jest kontynuowanie w trakcie chemioterapii wcześniej rozpoczętej ablacyjnej chemioterapii analogiem LH-RH. W Europie dostępne są 41 eki o udowodnionej skuteczności: mitoksantron, docetaksel, kabazytaksel i abirateron (lek wpływający na wytwarzanie androgenów). Cele paliatywnej chemioterapii obejmują wydłużenie czasu przeżycia (docetaksel, kabazytaksel, abirateron) i zmniejszenie dolegliwości bólowych (mitoksantron, docetaksel, abirateron)

Mitoksantron w dawce 12mg/m² iv. Co 3 tygodnie w połączeniu z prednizonem w dawce 2x5mg po na stałe był pierwszym lekiem, dla którego wykazano efekt paliatywny w postaci zmniejszenia dolegliwości bólowych i poprawy jakości życia (jednak nie stwierdzono wpływu na czas przeżycia)

Docetaksel stosowany co 3 tygodnie w dawce 75mg/m² iv. Łącznie z prednizonem w dawce 2x5mg po. na stałe w porównaniu z mitoksantronem podawanym łącznie z prednizonem łagodzi dolegliwości bólowe u większej liczby chorych częściej wpływa na poprawę jakości życia i wydłuża czas przeżycia ogólnego (mediana 19 vs 16 miesięcy). Leczenie docetakselem jest stosunkowo dobrze tolerowane – gorączka neutropeniczna występuje z częstością około 3% a małopłytkowość 3 lub 4 stopnia tylko 1%. Problemem klinicznym może być polineuropatia dotycząca około 30%. Docetaksel stanowi obecnie standard leczenia przerzutowego i opornego na kastrację RGK o ile nie występuje progresja podaje się zwykle nie więcej niż 6-8 cykli co 3 tygodnie

W drugiej linii leczenia u chorych wcześniej otrzymujących docetaksel można rozważyć stosowanie innego toksoidu, kabazytakselu w dawce 25mg/m² iv co 3 tygodnie skojarzonego z prednizonem co wydłuża czas przeżycia ogólnego w porównaniu z terapią mitoksantronem i prednizonem (mediana 15 v 12 miesięcy). Lek nie jest jednak skuteczny u chorych którzy otrzymali mniej niż 225mg/m² docetakselu (tzn.<3 cykli). Objawy niepożądane występują częściej u chorych leczonych kabazytaksem –około 5% chorych umiera z powodu powikłań. Nie są dostępne dane dotyczące jakości życia chorych leczonych kabazytaksem.

U chorych na opornego na kastrację RGK z przerzutami, leczonych wcześniej docetakselem abirateron, inhibitor CYP17(enzymu biorącego udział w syntezie androgenów) wydłuża czas przeżycia chorych o około 4-5 miesięcy zmniejsza dolegliwości bólowe i opóźnia wystąpienie tak zwanych niepożądanych wydarzeń kostnych. Toksyczność nie stanowi na ogół istotnego klinicznie problemu. Lek stosuje się doustnie w dawce 1000 mg dziennie w połączeniu z typową dawką prednizonu.[17]

Polskie Towarzystwo Urologiczne 2011 - Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza. (na podstawie European Association of Urology 2011 - Guidelines on Prostate Cancer)

RGK oporny na kastrację (CRPC) Definicja raka gruczołu korkowego opornego na kastrację: kastracyjne stężenie testosteronu (testosteron <50 ng/dl lub <1,7 nmol/l); trzy kolejne oznaczenia PSA, w odstępie co najmniej tygodnia, dające dwa 50% wzrosty ponad nadir, PSA >2 ng/ml; odstawienie antyandrogenów na co najmniej 4 tygodnie*; progresja PSA mimo wtórnych manipulacji hormonalnych**.

Ostatnio opublikowano pozytywne wyniki prospektywnego, randomizowanego badania III fazy, porównującego skuteczność terapeutyczną pochodnej taksanu, kabazytakselu + prednizon z mitoksantronem + prednizon u 755 chorych z opornym na kastrację RGK, u których doszło do progresji po lub podczas chemioterapii opartej na docetakselu. Pacjenci otrzymali maksymalnie 10 cykli kabazytakselu (25 mg/m²) lub mitoksantronu (12 mg/m²). W obu ramionach badania chorzy otrzymywali także 10 mg prednizonu dziennie przez cały okres terapii. Całkowite przeżycie było pierwszorzędowym punktem końcowym, a przeżycie wolne od progresji, odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo - drugorzędowymi punktami. Pacjenci w ramieniu kabazytakselu mieli znamienne dłuższe przeżycie całkowite - 15,1 miesiąca niż w ramieniu mitoksantronu - 12,7 miesiąca (p < 0,0001). W ramieniu kabazytakselu wykazano również istotną poprawę w przeżyciu wolnym od wznowy (2,8 względem 1,4 miesiąca, p <0,0001), obiektywną odpowiedź zgodnie z kryteriami RECIST (14,4% względem 4,4%, p <0,005) i odsetek odpowiedzi PSA (39,2% względem 17,8%, p <0,0002). Działania niepożądane stopnia 3-4 według WHO związane z leczeniem rozwijali znacznie częściej pacjenci w ramieniu kabazytakselu, szczególnie powikłania hematologiczne (68,2% względem 47,3%, p <0,0002) i niehematologiczne (57,4% względem 39,8%, p <0,0002).

Wnioski z rekomendacji: Na podstawie pozytywnych wyników prospektywnego randomizowanego badania klinicznego III fazy (poziom dowodu: 1) kabazytaksel powinien być brany pod uwagę w leczeniu progresywnego CRPC po terapii docetakselem. Do opcji leczniczych w leczeniu II linii chorych z nawrotem choroby po leczeniu docetakselem w I rzucie zaleca się kabazytaksel oraz abirateron (zalecenie A) [18]

Europa

European Association of Urology 2012 - Guidelines on Prostate Cancer

Aktualne wytyczne EAU definiują opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ang. *castration-refractory prostate cancer*, CRPC) z uwagi na to, że określenie „hormonooporny rak gruczołu krokowego” dotyczy bardzo zróżnicowanej choroby, obejmującej różne subpopulacje chorych

Do kryteriów rozpoznania CRPC wg EUA należą:⁰

- kastracyjne stężenie testosteronu w surowicy (<50 ng/dl lub <1,7 nmol/l);
- podwyższone stężenie PSA - swoistego antygenu sterczowego (ang. *prostate specific antigen*) w 3 kolejnych pomiarach, w odstępach tygodniowych, przy czym w 2 z tych oznaczeń wzrost stężenia PSA o 50% wartości *nadiru* (wartość minimalna), PSA >2 ng/ml;
- odstawienie antyandrogenu na co najmniej 4 tygodnie – flutamid lub 6 tygodni - bikalutamid;
- podwyższone stężenie PSA, pomimo leczenia hormonalnego drugiej linii (ang. *secondary hormonal manipulations*);
- wystąpienia przerzutów ≥ 2 zgodnie z kryteriami RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) do kości lub tkanek miękkich (guzy o średnicy ≥ 2 cm).

Na podstawie pozytywnych wyników z prospektywnego badania klinicznego fazy III, należy rozważyć terapię kabazytaksel w leczeniu postępującego raka gruczołu korkowego opornego na kastrację, po wcześniejszym leczeniu docetakselem.

U pacjentów z nawrotem choroby po pierwszej linii leczenia chemioterapii z docetakselem, zarówno kabazytaksel i octan abirateronu są traktowane jako pierwsza opcji leczenia w drugim rzucie choroby

Rekomendacje dla terapii cytotoksycznej i terapii przed/po chemioterapii docetakselem w CRPC [19]:

Rekomendacja	Z
Pacjenci z CRPC powinni być konsultowani, prowadzeni i leczeni przez zespół multidyscyplinarny – byłaby to sytuacja idealna	-
U chorych tylko z rosnącym PSA należy udokumentować dwa kolejne wzrosty stężenia PSA w surowicy krwi powyżej poprzedniego poziomu odniesienia	B
Pacjenci nie powinni być poddawani terapii cytotoksycznej, jeśli poziom testosteronu jest poniżej 50 ng/dl	B
Przed leczeniem stężenie PSA powinno wynosić >2 ng/ml, by zapewnić prawidłową interpretację efektywności terapii	B
Potencjalne korzyści terapii cytotoksycznej i spodziewane działania niepożądane powinny być omawiane z każdym chorym indywidualnie	C
U chorych z przerzutowym CRPC, którzy są kandydatami do terapii cytotoksycznej, docetaksel w dawce 75 mg/m ² co 3 tygodnie wykazał znamienne wydłużenie przeżycia	A
U chorych z objawowymi przerzutami do kości z powodu CRPC docetaksel albo mitoksantron z prednizonem lub hydrokortyzonem są realnymi opcjami terapeutycznymi. O ile nie ma przeciwwskazań, docetaksel jest preferowana lekiem pod względem uśmierzenia dolegliwości bólowych	A
Terapia drugiej linii w oparciu o docetaksel powinna być rozważana u chorych uprzednio odpowiadających na leczenie docetakselem. W przeciwnym razie, leczenie jest dostosowywane indywidualnie do chorego. W przypadku, gdy pacjenci nie kwalifikują się do terapii kabazytaksel lub abirateronem, docetaksel jest opcją.	A
U pacjentów z nawrotem po I-liniowej chemoterapii docetakselem, zarówno kabazytaksel jak i abirateron mogą być rozważane jako leczenie pierwszego wyboru w II linii leczenia	A
U pacjentów z CRPC z przerzutami do kośćca, nie kwalifikujących się lub nie poddających leczeniu docetakselem, terapia lekiem 223Ra (Alpharadin) wykazała wydłużenie przeżycia.	A

Z – stopień zaleceń

NCCN 2012 Prostate Cancer ver.2

Panel ekspertów NCCN wskazał kabazytaksel jako jedną z opcji leczenia drugiej linii po wcześniejszej terapii docetakselem u pacjentów z (CRPC) rakiem gruczołu krokowego opornym na hormonoterapię (kategoria 1). W zaleceniach zwrócono uwagę, iż lekarze powinni zwracać uwagę na parametry morfologii krwi u tej grupy pacjentów.

Dodatkowo, leczenie podtrzymujące powinno obejmować leki przeciwwymiotne (w tym profilaktyczne leki antyhistaminowe, antagonistów H₂ i sterydy) i profilaktykę przeciwbiegunkową. Wytyczne wskazują, iż kabazytaksel nie był testowany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i dlatego nie należy stosować u tych pacjentów. Terapię należy przerwać po klinicznej progresji choroby lub nietolerancji.

Decyzja o rozpoczęciu terapii octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub kabazytakselu z prednizonem po niepowodzeniu terapii zastosowaniem docetakselu w CRPC powinna być oparta na dostępnych dowodach wysokiego poziomu bezpieczeństwa, skuteczności i tolerancji tych leków, z zastrzeżeniem że powinna być rozważona indywidualnie u każdego pacjenta. W chwili obecnej nie ma żadnych badań z randomizacją porównujących ze sobą powyższe terapie, nie ma także określonych biomarkerów, które mogłyby wskazać grupy pacjentów odnoszących korzyść w każdej z tych technologii. NCCN zaleca, aby pacjenci byli ściśle monitorowani z zastosowaniem radiologicznych metod obrazowania (CT, scyntygrafia kości), testy PSA w kierunku zmian wskazujących na progresję choroby. W przypadkach, gdy stężenie PSA lub zmiany w kośćcu mogą wskazywać na progresję choroby, terapia powinna być kontynuowana do czasu stwierdzenia progresji klinicznej lub nietolerancji. Sekwencyjne stosowanie powyższych leków jest uzasadnione u pacjentów, którzy pozostają kandydatami do dalszego leczenia systemowego. [20]

NCCN 2012 Prostate Cancer ver.3

W dyskusji do wytycznych eksperci NCCN wskazują iż nadal nie ustalono konsensusu odnośnie leczenia drugiej linii opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (CRPC). Obecnie dostępne opcje leczenia to octan abirateronu (poziom rekomendacji 1), kabazytaksel (poziom rekomendacji 1), chemioterapia ratunkowa, ponowne kursy z zastosowaniem docetakselu, mitoxantrou, Spinulecel-T [dopuszczony do obrotu przez FDA] lub udział w prowadzonych badaniach klinicznych.

Rekomendacja została przygotowana oparciu o dowody naukowe (dla kabazytakselu) dostępne podczas prac nad wcześniejszą edycją wytycznych. [21]

ESMO 2010 - Prostate cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Uwaga analityka: wytyczne nie określają miejsca kabazytakselu w terapii raka gruczołu korowego gdyż pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało wydane w EMA w 2011 roku

Leczenie w przypadku obecności przerzutów

Pacjenci z RGK opornym na kastrację powinni kontynuować supresja androgenową [I, A]

Pacjenci z RGK opornym na kastrację powinni przyjmować hormonoterapię II-liniową (np. anty-androgen), III-liniowa (np. kortykosteroidy) i powinni być rozważeni do IV-liniowej (estrogen lub ketokonazol) [II, C].

Mitoksantron może być uwzględniony gdy istnieją przeciwwskazania do zastosowania docetakselu, jednak jest mniej skuteczny w zakresie uśmierzania bólu oraz nie wydłuża przeżycia. [I, B].

Napromienianie (zewnętrzne) powinno być u pacjentów RGK opornym na kastrację z bolesnymi przerzutami do kośćca (dawka 1 x 8 Gy posiada jednakową skuteczność w porównaniu do schematów wielofrakcyjnych) [I, A]

Terapia z zastosowaniem izotopów stront-89 lub samar-153 powinna być zastosowana u pacjentów z RGK opornym na kastrację z bolesnymi przerzutami do kośćca [I, B]

Bisfosfoniany podawane dożylnie powinny być zastosowane u pacjentów z bólem kości opornych na radioterapie paliatywną i konwencjonalne środki przeciwbólowe [I, B]. [22]

Prescrire październik 2011

W opinii z 2011 roku redakcja wskazuje, iż pacjenci z rakiem prostaty po terapii z zastosowaniem docetakselu i prednisonu, nie powinni otrzymywać kabazytakselu poza badaniami klinicznymi. Rekomendacja opiera się na wynikach badania TROPIC. Jedyne dostępne badanie kliniczne dowodzące skuteczności kabazytakselu nie było zaślepione, a wykazało wydłużenie mediany przeżycia całkowitego (OS) o około 2,5 miesiąca, ale także wysoki odsetek wystąpienia działań niepożądanych i koszty ich leczenia..

Prescrire podnosi także, iż w chwili obecnej nie ma konsensusu dotyczącego leczenia pacjentów z przerzutowym hormonooprym rakiem gruczołu korowego po niepowodzeniu terapii docetakselem w skojarzeniu z prednisonem. W podsumowaniu autorzy stwierdzają, iż kabazytaksel jest zbyt toksyczny żeby znaleźć zastosowanie poza restrykcyjnymi warunkami badań klinicznych. [23]

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

NICE 2012 – Cabazitaxel for hormone refractory metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen

NICE wydał ocenę końcową dla kabazytakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem nie jest zalecany w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej z schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. NICE jednocześnie zaleca aby pacjenci otrzymujący obecnie kabazytaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami prostaty leczeni wcześniej schematami zawierającego docetaksel powinny mieć możliwość kontynuowania leczenia, aż do chwili kiedy wspólnie z lekarzem zdecydują o zakończeniu terapii.

NICE zgodził się, że kabazytaksel jest skuteczny, przedłużał życie, ale z uwagi na wysoki koszt został uznany jako terapia nieopłacalna (cena okazała się być wyższa niż £ 87,500 za ICER QALY). W opracowaniu analizowano dane dostarczone przez podmiot dla populacji Europejskiej z oceną sprawności ECOG 0 lub 1 leczonych wcześniej docetakselem w dawce ≥ 225 mg/m² – dane te nie znalazły się w głównej publikacji de Bono 2011 omawiającej wyniki z badania TROPIC.

W opracowaniu NICE wskazano iż koszt 1,5 ml fiołki zawierającej 60 mg kabazytakselu (40 mg / ml) wynosi £ 3696 (bez podatku VAT;). Średni koszt jednego cyklu leczenia wynosi £ 3696 bez VAT. Mediana liczby cykli w kluczowym badaniu klinicznym TROPIC to 6. NICE podkreśla iż koszty te mogą się różnić w różnych wariantach z powodu negocjowania rabatów (w zamówieniach publicznych). [24]

NCPE National Centre for Pharmacoeconomics (Irlandia) – marzec 2012

NCPE uważa, iż przy proponowanej cenie kabazytakselu, nie jest on kosztowo-efektywny w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu karkowego z przerzutami, uprzednio leczonych schematem chemioterapii zawierającym w składzie docetaksel. Dla pełnej populacji badania TROPIC; stan sprawności wg ECOG = 0-2 oszacowano 120.084 € za QALY i 81.474 € za LYG. Prawdopodobieństwo, że kabazytaksel jest opłacalny w przedziale progowym € 20.000 - € 45.000 / QALY wynosi zero. [25]

SMC 2011

SMC nie rekomenduje stosowania w ramach NHS w Szkocji kabazytakselu (Jevtana®) roztwór do infuzji. Oceniane wskazanie: w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem, w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu karkowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Podstawą rekomendacji były wyniki otwartego, wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy u pacjentów z przerzutami hormonoopornego raka prostaty, leczonych kabazytakselem prednizonem lub prednizolonem. Wyniki wykazały dłuższą medianę czasu przeżycia całkowitego 2,4 miesiące dla grupy badanej w porównaniu z alternatywnym schematem chemioterapii. Koszt stosowania ww. technologii medycznej w stosunku do alternatywnych świadczeń zdrowotnych nie był wystarczający do uzyskania akceptacji przez SMC.

Kabazytaksel jest pierwszym lekiem, który został dopuszczony do leczenia przerzutowego hormonoopornego raka gruczołu krokowego u pacjentów, uprzednio leczonych docetakselem. Badanie TROPIC dotyczyło porównania leczenia kabazytakselem z mitoksantronem. W chwili obecnej nie ma jednoznacznego konsensusu dotyczącego leczenia drugiego rzutu hormonoopornego raka gruczołu krokowego, ale eksperci kliniczni konsultowani przez SMC sugerują, że docetaksel lub mitoksantron są odpowiednimi komparatorami dla kabazytakselu. Głównym punktem końcowym w ocenianym badaniu TROPIC było przeżycie całkowite OS, (2,4miesiące) w porównaniu do pacjentów leczonych mitoksantronem. Jedna podgrupa, w której nie stwierdzono statystycznie znaczącej różnicy w OS byli chorzy, którzy otrzymali nie więcej niż trzy cykle (225mg/m²) docetakselu. Badanie było otwarte co było miało wpływ na obiektywizm wyników oraz budziło wątpliwości co do subiektywnych ocen takich jak nasilenie bólu i progresję bjawowej (dwa składniki wtórnego punktu końcowego), jako przeżycie bez progresji choroby. W badaniu TROPIC nie było oceny jakości życia. Analizę ekonomiczną kabazytakselu oparto na niepublikowanych wynikach post-hoc podgrupy, w tym tylko europejskich pacjentów w skali wydolności ECOG 0 lub 1, a wcześniej leczonych co najmniej 225 mg/m² docetakselu.

EMA podkreśliła toksyczność hematologiczną kabazytakselu wiele zgłoszonych niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii w porównaniu do grupy mitoksantronu. Obecnie brak jest leków zarejestrowanych w Wielkiej Brytanii do ww. wskazaniu jako aktywne, typowe komparatory, ale wytyczne postępowanie wskazują powtarzanie kursów docetakselu, lub mitoksantronu oraz kortykosteroidów może być to uznane za rozwiązanie u pacjentów, uprzednio leczonych docetakselem.

Oszacowanie populacji: Podmiot Odpowiedzialny oszacował populację pacjentów kwalifikujących się do leczenia się między 158 a 175 pacjentów. Na podstawie szacunkowego zużycia (tzn. wyparcie innych terapii) 20% w 1. roku i 85% w roku 5, wpływ na budżet leków oszacowano na £ 648 000 w roku 1 oraz £ 3,1 mln w 5 roku. Jednocześnie oszacowano, że wykorzystanie mitoksantronu będzie spadać.[26]

Uwaga analityka: Rekomendacja została wydana na podstawie wyników badania TROPIC.

PBAC lipiec 2011

Podmiot odpowiedzialny wnioskował o refundację w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych w skojarzeniu z prednizonem, wcześniej leczonych schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Podstawą przeglądu systematycznego były wyniki otwartego randomizowanego badania TROPIC. Wyniki wykazały dłuższą medianę czasu przeżycia całkowitego 2,4 miesiące dla grupy badanej w porównaniu z alternatywnym schematem chemioterapii ($p < 0,0001$). Analiza ekonomiczna przedstawiona przez podmiot została przygotowana w oparciu o wyniki badania TROPIC była to analiza kosztów użyteczności. Wyniki modelu ekonomicznego wykazały że terapia kabazytakselem wiązała się z kosztem od 75 000 \$ do 105 000\$ za QALY.

PBAC przyznał, że istnieje kliniczne uzasadnienie dla terapii kabazytakselem w drugiej linii, u pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami po niepowodzeniu schematem chemioterapii z zastosowaniem docetakselu, jednocześnie przyznał, iż komparatorem jest mitoksantron.

PBAC rozważył także ograniczone stosowanie kabazytakselu w połączeniu z prednizonem/prednizolonem, po progresji lub nietolerancji na docetaksel zamiast "pacjenci uprzednio leczeni schematem chemioterapii zawierającym docetaksel", status WHO 2 lub mniej. Kabazytaksel nie powinien być stosowany po progresji jak również nie powinno być powrotu do docetakselu po progresji.

W rekomendacji PBAC nie rekomendował finansowania kabazytakselu, jednocześnie podkreślono, iż nie jest to ostateczna decyzja PBAC, a podmiot odpowiedzialny może ponownie zwrócić się do agencji. [27]

PBAC listopad 2011

Na spotkaniu w lipcu 2011, PBAC odrzucił wniosek o finansowanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych w skojarzeniu z prednizonem, wcześniej leczonych schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Podstawą wydania decyzji był wysoki i wątpliwy współczynnik kosztów-efektywności. Ponowny wniosek nie odnosił się do miejsca proponowanej terapii w leczeniu raka gruczołu karkowego, komparatora i badań klinicznych, które nie uległy zmianie od poprzedniej oceny. Analiza ekonomiczna została przygotowana w oparciu o nową propozycję cenową oraz zmianę modelu ekonomicznego uwzględniającego zużycie czynników G-CSF w oparciu o wyniki badania TROPIC. Ponownie obliczony ICER został oszacowany w przedziale od 45 000\$ do 75 000\$ za QALY. Jednakże z powodu wysokiego i nieuzasadnionego wskaźnika kosztów efektywności wydano rekomendację negatywną, sugerując jednocześnie obniżenie ceny tak aby ICER znalazł się w akceptowalnym przedziale.[28]

HAS 2011

Pozytywna rekomendacja dotycząca umieszczenia na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach. Decyzja została wydana w oparciu o wyniki otwartego randomizowanego badania TROPIC. Docelowa populacja oszacowana została na około 2700 pacjentów rocznie.[29]

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Jevtana (kabazytaksel) jest finansowana ze środków publicznych na podstawie rozporządzeń Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.09.140.1148z dnia 31 sierpnia 2009 r z późn. zm.). W zakresie kontraktowania świadczeń przez Narodowy Fundusz Zdrowia Jevtana (kabazytaksel) jest finansowana w umowie w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie pogromy terapeutyczne, w ramach programu chemioterapii niestandardowej zgodnie z Zarządzeniem Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.

Wg informacji przekazanej przez p.o. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dr n. med. Zbigniewa Tetera w dniu 12 czerwca 2012 r. aktualne stan finansowania kabazytakselu przedstawia się następująco:

Zestawienie: Liczba wniosków i wartości wydanych zgód w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w latach 2011-2012 dla substancji czynnej cabazitaksel

	Rok	ICD-10	Liczba wniosków w	Liczba numerów PESEL we wnioskach	Liczba zgód	Liczba numerów PESEL w zgodach	Kwota zgód (PLN)
Cabazitaksel	2011	C61-nowotwór gruczołu krokowego	118	88	90	71	4203 787,05
	04. 2012	C61-nowotwór gruczołu krokowego	96	75	84	52	4281 537,52
		C34-nowotwór złośliwy o skrzelu i płuca	1	1	1	1	63 763,20
	Suma kwoty zgód (2011-04.2012)						

W otrzymanej korespondencji zwrócono informację iż „w module wniosków i zgód w chemioterapii niestandardowej brak jest informacji o refundacji substancji czynnej octan abirateronu”

Uwaga analityka: w celu oszacowania docelowej populacji zwrócono się o przekazanie zestawienia dotyczącego całkowitej liczby pacjentów (niepowtarzalne numery PESEL) z rozpoznaniem wg ICD-10 C61 - rak gruczołu krokowego, u których w ciągu ostatniego roku (2011-2012) zastosowano leczenie obejmujące podanie substancji czynnej- docetaksel wraz z podaniem kosztów jej refundacji. Zabieg ten miał na celu oszacowanie rzędu wielkości populacji pacjentów przyjmujących wcześniej docetaksel, przez co pośrednio można byłoby oszacować wielkość populacji dla kabazytakselu.

W ww. korespondencji przekazano także zestawienie dotyczące liczby pacjentów oraz wartość wykonanych świadczeń w rozpoznaniu C61 dla substancji czynnej docetaksel w chemioterapii, dane poniżej;

docetaksel	Rok	ICD-10	Liczba pacjentów	Wartość wykonanych świadczeń
	2011	C61-nowotwór gruczołu krokowego	229	3195 057,07
	04. 2012	C61-nowotwór gruczołu krokowego	83	109 126,90

Wraz z tabelą otrzymano następujący komentarz: „jednocześnie informuję, że struktura i architektura modułu zgód na chemioterapię niestandardową oraz komunikatu Kosztów Leczenia Pacjenta nie pozwala w jednoznaczny sposób na bezpośrednie powiązanie rzeczywistych kosztów poniesionych przez Płatnika w podziale na poszczególne substancje czynne odniesieniu do nr pesel któremu udzielono świadczenia w zakresie chemioterapii niestandardowej a co za tym idzie wyliczenia średniej ceny mg substancji czynnej”

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

[Redacted content]

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

[Redacted content]

■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

■

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

W celu określenia skuteczności (efektywności) klinicznej i bezpieczeństwa oceniono [REDACTED] [REDACTED] w tym wykonano wyszukiwania własne w bazach Pubmed, Embase, Cochrane Library.

[REDACTED]

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Przedstawiona analiza kliniczna jest kompletna, nie odnaleziono dowodów naukowych, które powinny być włączone do analizy (opublikowane przed datą ostatniego wyszukiwania podaną w analizie wnioskodawcy)

[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 text block]

[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]	[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]

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Analiza efektywności klinicznej jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych. Należy jednak zwrócić uwagę na następujące ograniczenia:

[Redacted]

Ograniczenia autorów analizy:

[Redacted]

[Redacted text block]

6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych

nd

6.1.4. Skrócona analiza kliniczna, na podstawie dowodów wtórnych

nd

6.1.5. Wyniki analizy klinicznej

6.1.5.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.5.1.1. Informacje z raportu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

[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]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]		

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.1.5.1.2. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

nd

6.1.5.1.3. Inne odnalezione informacje

Nie odnaleziono innych dowodów naukowych niż te włączone do AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny.

6.1.5.2. Bezpieczeństwo

6.1.5.2.1. Informacje z raportu

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie wyników włączonego do analizy [REDAKTED] Autorzy raportu nie zidentyfikowali raportów i analiz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) oraz Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA) dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej. Autorzy raportu nie zidentyfikowali raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu kabazytakselu nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

6.1.5.2.1. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

6.1.5.2.2. Inne odnalezione informacje

Podczas wyszukiwania informacji z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzonego na potrzeby niniejszej oceny przedstawiono aktualne informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Jevtana® oraz ogólne dane o realizacji planu minimalizacji ryzyka (zarządzanie ryzykiem) o które wystąpiono do podmiotu odpowiedzialnego.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Jevtana

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu JEVTANA w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem oceniano w badaniu klinicznym III fazy, prowadzonym z randomizacją metodą otwartej próby, z udziałem 371 pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, otrzymujących kabazytaksel w dawce 25 mg/m² pc. co trzy tygodnie. Średni czas trwania leczenia produktem JEVTANA wynosił 6 cykli.

Najczęściej występującymi (≥10%) działaniami niepożądanymi wszystkich stopni były: anemia (97,3%), leukopenia (95,6%), neutropenia (93,5%), trombocytopenia (47,4%) i biegunka (46,6%). Najczęściej występującymi (≥5%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥3. w grupie otrzymującej produkt JEVTANA były: neutropenia (81,7%), leukopenia (68,2%), anemia (10,5%), gorączka neutropeniczna (7,5%), biegunka (6,2%). U 68 pacjentów (18,3%) przerwano stosowanie produktu JEVTANA z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania stosowania produktu JEVTANA była neutropenia.

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i konwencją częstości występowania. Nasilenie działań niepożądanych sklasyfikowano wg CTCAE 4.0 (stopień ≥3 = G≥3). Częstość występowania dotyczy wszystkich stopni ciężkości i jest zdefiniowana następująco: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zgłaszane działania niepożądane i zaburzenia hematologiczne u pacjentów otrzymujących produkt JEVTANA w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w badaniu TROPIC (n=371)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie n (%)		Stopień >3n (%)
		Bardzo często	Często	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Wstrząs septyczny		4 (1,1)	4 (1,1)
	Sepsa		4 (1,1)	4 (1,1)
	Zapalenie tkanki łącznej		6 (1,6)	2 (0,5)
	Zakażenia dróg moczowych		27 (7,3)	4 (1,1)
	Grypa		11 (3)	0
	Zapalenie pęcherza moczowego		10 (2,7)	1 (0,3)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		10 (2,7)	0
	Półpasiec		5 (1,3)	0
	Grzybica		4 (1,1)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia ^{a*}	347 (93,5)		303 (81,7)
	Anemia ^a	361 (97,3)		39 (10,5)
	Leukopenia ^a	355 (95,7)		253 (68,2)
	Małopłytkowość ^a	176 (47,4)		15 (4)
	Gorączka neutropeniczna		28 (7,5)	28 (7,5)
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość		5 (1,3)	0

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	59 (15,9)		3 (0,8)
	Odwodnienie		18 (4,9)	8 (2,2)
	Hiperglikemia		4 (1,1)	3 (0,8)
	Hipokaliemia		4 (1,1)	2 (0,5)
Zaburzenia psychiczne	Niepokój		11 (3)	0
	Stan splątania		5 (1,3)	0
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku	41 (11,1)		0
	Obwodowa neuropatia		30 (8,1)	2 (0,5)
	Obwodowa neuropatia czuciowa		20 (5,4)	1 (0,3)
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego		30 (8,1)	0
	Ból głowy		28 (7,5)	0
	Parestezje		17 (4,6)	0
	Letarg		5 (1,3)	1 (0,3)
	Niedoczulica		5 (1,3)	0
	Rwa kulszowa		4 (1,1)	1 (0,3)
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek		5 (1,3)	0
	Zwiększone łzawienie		5 (1,3)	0
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne		5 (1,3)	0
	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego (błędnikowego)		5 (1,3)	0
Zaburzenia serca*	Migotanie przedsionków		4 (1,1)	2 (0,5)
	Tachykardia		6 (1,6)	0
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie		20 (5,4)	2 (0,5)
	Zakrzepica żył głębokich		8 (2,2)	7 (1,9)
	Nadciśnienie tętnicze		6 (1,6)	1 (0,3)
	Niedociśnienie ortostatyczne		5 (1,3)	1 (0,3)
	Uderzenia gorąca		5 (1,3)	0
	Napadowe zaczerwienienie skóry		4 (1,1)	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	44 (11,9)		5 (1,3)
	Kaszel	40 (10,8)		0
	Ból jamy ustnej i gardła		13 (3,5)	0
	Zapalenie płuc		9 (2,4)	6 (1,6)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	173 (46,6)		23 (6,2)
	Nudności	127 (34,2)		7 (1,9)
	Wymioty	84 (22,6)		7 (1,9)
	Zaparcie	76 (20,5)		4 (1,1)
	Ból brzucha	43 (11,6)		7 (1,9)
	Niestrawność		25 (6,7)	0
	Ból w nadbrzuszu		20 (5,4)	0
	Guzki krwawnicze		14 (3,8)	0
	Choroba refluksowa przełyku		12 (3,2)	0
	Krwawienie do odbytnicy		8 (2,2)	2 (0,5)
	Suchość w ustach		8 (2,2)	1 (0,3)
	Wzdęcia		5 (1,3)	1 (0,3)
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	37 (10)	
Suchość skóry			9 (2,4)	0
Rumień			5 (1,3)	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	60 (16,2)		14 (3,8)
	Ból stawów	39 (10,5)		4 (1,1)
	Ból kończyn		30 (8,1)	6 (1,6)
	Skurcz mięśni		27 (7,3)	0

	Ból mięśni		14 (3,8)	1 (0,3)
	Ból w klatce piersiowej pochodzenia mięśniowo		11 (3)	1 (0,3)
	Ból w bocznej części ciała		7 (1,9)	3 (0,8)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostra niewydolność nerek		8 (2,2)	6 (1,6)
	Niewydolność nerek		7 (1,9)	6 (1,6)
	Trudności w oddawaniu moczu		25 (6,7)	0
	Kolka nerkowa		5 (1,3)	1 (0,3)
	Krwimocz	62 (16,7)		7 (1,9)
	Częstomocz		13 (3,5)	1 (0,3)
	Wodonercze		9 (2,4)	3 (0,8)
	Zatrzymanie moczu		9 (2,4)	3 (0,8)
	Nietrzymanie moczu		9 (2,4)	0
	Niedrożność moczowodów		7 (1,9)	5 (1,3)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból miednicy		7 (1,9)	1 (0,3)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	136 (36,7)		18 (4,9)
	Astenia	76 (20,5)		17 (4,6)
	Gorączka	45 (12,1)		4 (1,1)
	Obrzęk obwodowy		34 (9,2)	2 (0,5)
	Zapalenie śluzówek		22 (5,9)	1 (0,3)
	Ból		20 (5,4)	4 (1,1)
	Ból w klatce piersiowej		9 (2,4)	2 (0,5)
	Obrzęk		7 (1,9)	1 (0,3)
	Dreszcze		6 (1,6)	0
	Złe samopoczucie		5 (1,3)	0
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała		32 (8,6)	0
	Wzrost aktywności AspAT		4 (1,1)	0
	Wzrost aktywności aminotransferaz		4 (1,1)	0

a na podstawie badań laboratoryjnych * patrz szczegółowy punkt poniżej

Opis wybranych działań niepożądanych:

Neutropenia i towarzyszące jej zaburzenia kliniczne

Częstość występowania neutropenii stopnia ≥ 3 . na podstawie wyników badań laboratoryjnych wynosiła 81,7%. Częstość występowania klinicznej neutropenii i gorączki neutropenicznej stopnia ≥ 3 . wynosiła odpowiednio 21,3% i 7,5%. Neutropenia była najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania stosowania produktu leczniczego (2,4%). Powikłania neutropeniczne obejmowały zakażenia neutropeniczne (0,5%), sepsę neutropeniczną (0,8%) i wstrząs septyczny (1,1%), który w niektórych przypadkach prowadził do zgonu. Wykazano, że G-CSF ogranicza częstość występowania i stopień ciężkości neutropenii

Zaburzenia czynności serca i zaburzenia rytmu serca

Zdarzenia niepożądane wszystkich stopni dotyczące zaburzeń czynności serca występowały częściej w przypadku kabazytakselu, z czego u 6 pacjentów (1,6%) występowały zaburzenia rytmu serca stopnia ≥ 3 . Częstość występowania tachykardii po zastosowaniu kabazytakselu wynosiła 1,6% i żadna nie była stopnia ≥ 3 . Częstość występowania migotania przedsionków w grupie kabazytakselu wynosiła 1,1%. Po zastosowaniu kabazytakselu częściej zgłaszano przypadki niewydolności serca; zdarzenie zgłoszono u 2 pacjentów (0,5%). Jeden pacjent z grupy leczonej kabazytaksem zmarł z powodu niewydolności serca. U 1 pacjenta (0,3%) odnotowano migotanie komór zakończone zgonem, a u 2 pacjentów (0,5%) zatrzymanie akcji serca. Żadne z powyższych nie zostało uznane przez badacza za związane ze stosowaniem kabazytakselu.

Inne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych: Częstość występowania niedokrwistości stopnia ≥ 3 ., zwiększonej aktywności AspAT, AlAT i stężenia bilirubiny na podstawie wyników badań laboratoryjnych wynosiła odpowiednio 10,6%, 0,7%, 0,9% i 0,6%.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

6.2. Analiza ekonomiczna

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

W celu oszacowania efektywności i użyteczności kosztowej oceniono analizę podmiotu odpowiedzialnego oraz dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie opracowań ekonomicznych.

W celu wyszukania analiz ekonomicznych dokonano przeszukania następujących baz danych: Centre for Reviews and Dissemination; The Cochrane Library; TRIP database. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje dotyczących omawianego problemu decyzyjnego w których odnoszono się do użyteczności i efektywności kosztowej lub do danych kosztowych: (Stevenson 2011; Nachtnebel 2011; RDCT 2011).

W większości są to niezależne raporty HTA lub raporty typu *horizon scanning* przeprowadzone przez instytucje zajmujące się oceną efektywności kosztowej w innych krajach. Poniżej zostały przedstawione kluczowe informacje z analizowanych raportów, ale przy ich interpretacji należy pamiętać o tym, że nie można bezpośrednio przenosić wnioskowania między raportami HTA przeprowadzonymi w różnych krajach ze względu na różnice w organizacji systemów ochrony zdrowia i różnice w kosztach.

Podmiot odpowiedzialny przekazała analizę ekonomiczną [Redacted]

[Redacted] Analiza została oceniona, a jej wyniki opisane poniżej.

[Redacted text block]

[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 text block]

6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny analiza spełnia Wytyczne Oceny Technologii Medycznych.

Wśród najistotniejszych ograniczeń wskazywanych przez autorów analizy znalazły się:

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.3.1. Informacje z analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego.

[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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



6.2.3.2. *Inne odnalezione informacje*

Stevenson 2011 - Jest to raport wykonany dla brytyjskiego NICE przez School of Health and Related Research (ScHARR) i zawiera analizę weryfikacyjną modelu wnioskodawcy złożonego do NICE przez podmiot odpowiedzialny. Model podmiotu odpowiedzialnego złożonego do NICE był wzorcem dla modelu składanego w Polsce do AOTM i w związku z tym ogólne założenia oby modeli się pokrywają (budowa modelu i źródła danych klinicznych) obie publikacje różnią się jedynie szczegółowymi danymi kosztowymi. Według podmiotu oszacowań podmiotu odpowiedzialnego współczynnik ICUR dla warunków brytyjskich wynosił 74 938 GBP/QALY. Po wprowadzeniu do modelu wnioskodawcy poprawek, które ScHARR uznał za merytorycznie uzasadnione oszacowany współczynnik ICUR wynosił 89,684 GBP/QALY z zastrzeżeniem, że oszacowanie to obarczone jest dużą dozą niepewności w związku z koniecznością szacowania wielu parametrów na których bazowano przy szacowaniu ICUR'a.

Nachtnebel 2011 – Jest to oszacowania typu „horizon scan”. Nie szacowano użyteczności ani efektywności kosztów. Znajduje się jedynie przytoczenia danych kosztowych z USA, gdzie na czas sporządzenia raportu. Jedna fiołka 60mg kosztowała 9 600 USD (\approx 7 100 EUR). Zakładając sześć standardowych cykli leczenia (mediana z badania TROPIC) całkowite koszty na pacjenta wynosiłyby 42 600 EUR, a miesięczne koszty około 9 500 EUR. Dodatkowo wspomniano o zalecanej przez FDA profilaktyce przeciw neutropenii u wybranych pacjentów, która z pewnością przyczyniałaby się do wzrostu kosztów.

RDCT 2011 – Jest to publikacja typu „horizon scan” wykonana w warunkach brytyjskich. Nie szacowano użyteczności ani efektywności kosztowej. W odniesieniu do kosztów znajdujemy jedynie informację, że nie można ich określić dla warunków brytyjskich, bazując na danych dla USA (8 000 USA za opakowanie 60 mg) całkowity koszt leczenia przy uwzględnieniu 6 cykli leczenia (mediana z badania TROPIC) wynosiłby 48 000 USD.

6.3. *Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*

W celu oszacowania wpływu na system ochrony zdrowia opisano analizę dostarczoną przez podmiot odpowiedzialny:



Dodatkowo wystąpiono czterokrotnie do NFZ z prośbą o dane na temat dotychczasowego finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej. Dane otrzymane z Funduszu również zaprezentowano w punkcie 2.2.3.

6.3.1. *Metodologia oceny*

6.3.2. *Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM*

Przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny analiza wpływu na system ochrony zdrowia jest formalnie zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych jednakże został w niej opisany inny problem decyzyjny niż problem decyzyjny wynikający ze zlecenia MZ. W związku z tym przytaczanie pełnych wyników analizy podmiotu odpowiedzialnego jest niezasadne. Przytoczono jedynie wyniki dla scenariusza aktualnego.

6.3.3. *Analiza wpływu na system ochrony zdrowia podmiotu odpowiedzialnego.*



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.3.4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.4.1. Informacje z raportu

W związku z faktem, że problem decyzyjny rozpatrywany w analizie podmiotu odpowiedzialnego nie jest zgodny z problemem decyzyjnym ze zlecenia MZ przytoczono jedynie wyniki dla scenariusza aktualnego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.3.4.2. Informacje z innych źródeł

Dane dotyczące aktualnego stanu finansowania otrzymane z NFZ opisano w punkcie 5.1.

6.3.5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

Problem decyzyjny rozpatrywany w analizie podmiotu odpowiedzialnego nie jest zgodny z problemem decyzyjnym ze zlecenia MZ i w związku z tym przytaczanie wniosków odnoszących się do wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne nie jest zasadne.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Analiza kliniczna:

[Redacted clinical analysis text]

Analiza ekonomiczna

[Redacted economic analysis text]

[Redacted economic analysis text]

[Redacted economic analysis text]

[Redacted economic analysis text]

Analiza wpływu na budżet:

[Redacted budget impact analysis text]

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Ekspert	Stanowisko
[Redacted expert name]	[Redacted expert opinion text]

	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych: Kabazytaksel stanowi względnie skuteczną opcję chemioterapii drugiej linii w przypadku niepowodzenia leczenia z zastosowaniem docetakselu, w odniesieniu do chorych, u których można oczekiwać dobrej tolerancji leczenia (nieobecność istotnej klinicznie neuropatii, adekwatna wydolność wątroby, nerek i szpiku)</p> <p>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych: Nie znajdują merytorycznych argumentów przeciwnych</p> <p>Własne stanowisko: Kabazytaksel powinien być dostępny w ramach środków publicznych dla chorych wymagających chemioterapii drugiej linii (po leczeniu docetakselem) i rokujących dobrą tolerancję leczenia</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych: Możliwość wydłużenia przeżycia całkowitego u chorych z zaawansowanym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, w stadium choroby przerzutowej.</p> <p>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych: -</p> <p>Własne stanowisko: Chemioterapia II rzutu kabazytakselom powinna być dostępna i finansowana dla chorych z mCRPC:</p> <ol style="list-style-type: none"> w przypadku progresji po zastosowaniu chemioterapii docetakselem w dobrym stanie ogólnym WHO PS 0-2 Hgb > 10.0 g/dl, PLT > 100 tys <p>k którzy otrzymali docetaksel w dawce > 225mg/m²</p>

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

1. Przedmiot zlecenia

Problem decyzyjny: przygotowanie rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwałtownych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania dla świadczenia gwarantowanego: Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel – pismo znak: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11 z dnia 5 grudnia 2011 roku (data wpływu pisma do AOTM 6 grudnia 2011 r.)

Tryb zlecenia: art. 31 e ust 2 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 r. świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.(Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.)

2. Problem zdrowotny

Definicje hormonoopornego raka gruczołu krokowego (ang. *hormone refractory prostate cancer*,) obejmują postaci raka gruczołu krokowego wykazującego oporność w stosunku do wszelkich metod leczenia hormonalnego, jak również raka gruczołu krokowego androgenoniezależnego (ang. *androgen-independent prostate cancer*, AIPC) lub opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (*castration-refractory prostate cancer*, CRPC). Cechą wspólną AIPC i CRPC jest wzrost stężenia PSA pomimo kastracyjnego stężenia testosteronu. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego odnoszą się do opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ang. *castration-refractory prostate cancer*, CRPC) ze względu na to, że określenie „hormonooporny rak gruczołu krokowego” dotyczy bardzo zróżnicowanej choroby, obejmującej różne grupy chorych

Rak gruczołu krokowego stanowi 5,4% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. W 2006 r. współczynnik zachorowalności rocznej wynosił 27/100 000, a współczynnik umieralności 12,9/100 000. Wg danych Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów COI w Warszawie w 2007 roku liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego wyniosła 7 638 przypadków, a liczba zgonów w tym samym roku wyniosła 3 932 osób. Rak gruczołu krokowego rzadko występuje przed 40 rokiem życia, a najczęściej rozpoznawany jest u mężczyzn po 50 roku życia. W Europie Zachodniej oraz Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów.

3. Opis ocenianego świadczenia i sposób jego finansowania

Jevtana (kabazytaksel) grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, taksany

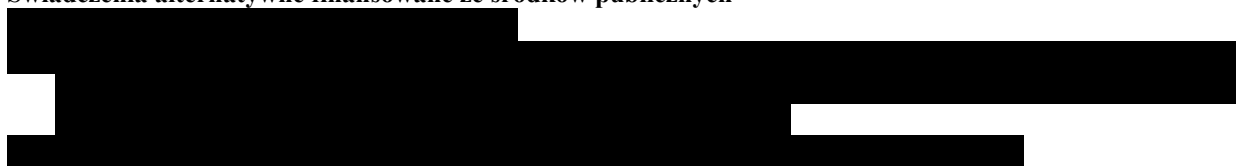
Postać farmaceutyczna: Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Koncentrat jest przejrzystym, oleistym roztworem o barwie żółtej do brązowożółtej. Rozpuszczalnik jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem.

Wskazania do stosowania: Produkt JEVTANA w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany do leczenia pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel

Dawkowanie: Produkt JEVTANA 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 można podawać jedynie w przypadku dysponowania odpowiednimi pomieszczeniami i wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia ciężkich reakcji nadwrażliwości, takich jak niedociśnienie i skurcz oskrzeli

Jevtana (kabazytaksel) jest finansowana ze środków publicznych na podstawie rozporządzeń Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.09.140.1148z dnia 31 sierpnia 2009 r z późn. zm.). W zakresie kontraktowania świadczeń przez Narodowy Fundusz Zdrowia Jevtana (kabazytaksel) jest finansowana w umowie w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie pogromy terapeutyczne, w ramach programu chemioterapii niestandardowej zgodnie z Zarządzeniem Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne

4. Świadczenia alternatywne finansowane ze środków publicznych



5. Ocena analizy klinicznej

W celu określenia skuteczności (efektywności) klinicznej i bezpieczeństwa oceniono analizę kliniczną [redacted]
[redacted] Analiza jest zgodna z wytycznymi AOTM za wyjątkiem kilku nieścisłości.

[redacted]

5.1. Skuteczność kliniczna

[redacted]

[redacted]

[redacted]

5.2. Bezpieczeństwo stosowania

[redacted]

6. Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. Wpływ na budżet płatnika publicznego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. Rekomendacje kliniczne i dotyczące finansowania ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne w leczeniu opornego na kastrację RGK po chemoterapii docetakselom:

Wytyczne	Rekomendowane leczenie
Polska Unia Onkologii 2011	Octan abirateronu, kabazytaksel, mitoksantron, docetakselu
Polskie Towarzystwo Urologiczne 2011	Kabazytaksel; leczenie dostosowywane indywidualnie do pacjenta
National Comprehensive Cancer Network 2012	Octan abirateronu, kabazytaksel, chemoterapia ratunkowa, ponowne podanie docetakselu, mitoksantron, powtórne ADT, sipuleucel-T, włączenie do badania klinicznego
European Association of Urology 2012	Octan abirateronu, kabazytaksel
European Society for Medical Oncology 2010	Brak szczegółowych danych dla kabazytakselu, gdyż rekomendacje pochodzą z czasu kiedy nie był dopuszczony do obrotu.

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych:

Instytucja	Treść rekomendacji
National Institute for Health and Clinical Excellence maj 2012	NICE wydał ocenę końcową dla kabazytakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem nie jest zalecany w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej z schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. NICE zgodził się, że kabazytaksel jest skuteczny, przedłużał życie, ale z uwagi na wysoki koszt został uznany jako terapia nieopłacalna (cena okazała się być wyższa niż £ 87,500 za ICER QALY).
National Centre for Pharmacoeconomics (Irlandia) Marzec 2012	NCPE uważa, iż przy proponowanej cenie kabazytakselu, nie jest on kosztowo-efektywny w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu karkowego z przerzutami, uprzednio leczonych schematem chemioterapii zawierającym w składzie docetaksel.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee Lipiec 2011	PBAC przyznał, że istnieje kliniczne uzasadnienie dla terapii kabazytakselom w drugiej linii, u pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami po niepowodzeniu schematem chemioterapii z zastosowaniem docetakselu, jednocześnie przyznał, iż komparatorem jest mitoksantron. W rekomendacji PBAC nie rekomendował finansowania kabazytakselu,
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee Listopad 2011	PBAC odrzucił wniosek o finansowanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych w skojarzeniu z prednizonem, wcześniej leczonych schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Podstawą wydania decyzji był wysoki i wątpliwy współczynnik kosztów-efektywności. Ponownie obliczony ICER został oszacowany w przedziale od 45 000\$ do 75 000\$ za QALY. Jednakże z powodu wysokiego i nieuzasadnionego wskaźnika kosztów efektywności wydano rekomendację negatywną, sugerując jednocześnie obniżenie ceny tak aby ICER znalazł się w akceptowalnym przedziale
Haute Autorité de Santé 2011	Pozytywna rekomendacja dotycząca umieszczenia na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach. Decyzja została wydana w oparciu o wyniki otwartego randomizowanego badania TROPIC. Docelowa populacja oszacowana została na około 2700 pacjentów rocznie
Scottish Medicines Consortium 2011	SMC nie rekomenduje stosowania w ramach NHS w Szkocji kabazytakselu (Jevtana®) Podstawą rekomendacji były wyniki otwartego, wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy u pacjentów z przerzutami hormonoopornego raka prostaty, leczonych kabazytakselom prednizonem lub prednizolonem. Wyniki wykazały dłuższą medianę czasu przeżycia całkowitego 2,4 miesiące dla grupy badanej w porównaniu z alternatywnym schematem chemioterapii. Koszt stosowania ww. technologii medycznej w stosunku do alternatywnych świadczeń zdrowotnych nie był wystarczający do uzyskania akceptacji przez SMC.

9. Status i warunki finansowania poza Polską



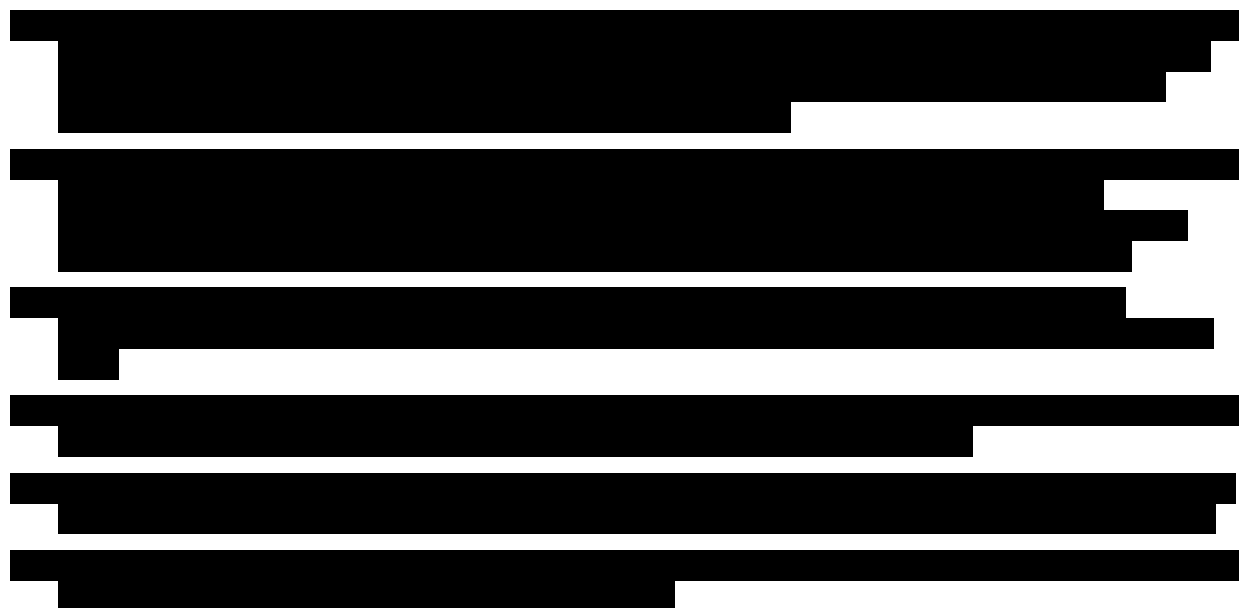
10. Uwagi/komentarz analityczny

- Ministerstwo Zdrowia wyraziło zgodę na przeprowadzenie oceny rozpatrywanego problemu decyzyjnego i przygotowanie niniejszego raportu jako oceny skróconej w związku z faktem iż w początkowym efekcie prac nie były dostępne analizy HTA podmiotu odpowiedzialnego. Skrócona analiza to: analiza efektywności klinicznej bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o wyniki odnalezionych opracowań wtórnych, przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, rekomendacje kliniczne i finansowe stanowiska ekspercie oraz dane NFZ, dotyczące wielkości populacji i finansowania przedmiotowej technologii medycznej. W związku z faktem przekazania przez podmiot odpowiedzialny odpowiednich analiz na późniejszym etapie prac analitycznych ich treść została uwzględniona w takim zakresie na jaki pozwalał harmonogram prac.

8. Piśmiennictwo

1. Szczeklik A. i wsp. Choroby wewnętrzne - stan wiedzy na rok 2010. (książka)
2. Centrum Onkologii. ONKOLOGIA - Centrum Onkologii - Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów. <http://www.onkologia.org.pl> (dostęp 21.05.2012)
3. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce - wskaźniki 5-letnich przeżyć według województw. Centrum Onkologii Instytut. Warszawa 2010 (biuletyn)
4. Stelmach A, Borówka A, Chłosta P, Demkow T, Jaszczyński J, Łuczyńska E, Radzikowska J, Skoneczna I, Wilk W. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu moczowo-płciowego aktualizacja 2010, Polska Unia Onkologii 2009; pp. 282-289. (książka)
5. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Matveev V, Mason MD, Mottet N, Schmid H-P, Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2011 (szerzej opisane w rozdziale wytyczne kliniczne)
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Jevtana <http://www.ema.europa.eu/ema/> (dostęp 18.06.2012)
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga <http://www.ema.europa.eu/ema/> (dostęp 18.06.2012)
8. Raporty z Krajowej Bazy Danych Nowotworowych, na podstawie danych Centrum Onkologii <http://85.128.14.124/km/> (dostęp 21.05.2012)
9. WHO ATC kabazytaksel http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01CD04 (dostęp 18.06. 2012)
10. WHO DDD kabazytaksel http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01CD04&showdescription=yes (dostęp na dzień 18.06. 2012 s)
11. Drugs@FDA-FDA Approved Drug Products Jevtana <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (dostęp 18.06.2012)
12. Jevtana: EPAR-All Authorised presentations http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_All_Authorised_presentations/human/002018/WC500104765.pdf (dostęp 18.06.2012)
13. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.09.140.1148 z dnia 31 sierpnia 2009 r z późn. zm.) <http://mz.gov.pl/> (dostęp 18.06.2012)
14. Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne <http://nfz.gov.pl/new/> (dostęp 18.06.2012)
15. Indeks Leków Medycyny Praktycznej <http://indeks.mp.pl/>, (dostęp 29.05.2012)
16. Agencja Oceny Technologii Medycznych <http://aotm.home.pl/index.php> (dostęp 19.06.2012)
17. Borówka A, Fijuth J, Potemski P. Rak gruczołu krokowego W. Krzakowski M (red.), Jędrzejczak W (red.), Kowalczyk JR (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, tom I. Via Medica 2011:Gdańsk (książka)
18. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S i in. European Association of Urology. Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza. Opracowane i przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne. Warszawa 2011. <http://www.pturol.org.pl/pdf/EAU-do-internetu.pdf> [dostęp 06.06.2012 r.]
19. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J i in. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2012.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®). Prostate Cancer. Version 2.2012.
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®). Prostate Cancer. Version 3.2012.
22. Horwich A, Parker C, Bangma C i in. w imieniu ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2010, 21 (Suppl. 5): 129-133
23. Kabazitaxel (Jevtana); Unertain efficacy, high toxicity. Rev Prescrire 2011; 31 (336):731-733.

24. National Institute for Health and Clinical Excellence. Final Appraisal determination. Cabazitaxel for hormonerefractory metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. May 2012
25. National Centre for Pharmacoeconomics. Economic Evaluation of cabazitaxel (Jevtana®) for the treatment of patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer previously treated with docetaxel-containing treatment regimen. March 2012 <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2011/06/Cabazitaxel-Summary-for-website.pdf> [dostęp 18.06.2012 r.]
26. The Scottish Medicines Consortium. SMC No. (735/11) Cabazitaxel solution for infusion (Jevtana®) October 2011 [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/cabazitaxel Jevtana FINAL October 2011 for website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/cabazitaxel%20Jevtana%20FINAL%20October%202011%20for%20website.pdf) [dostęp 18.06.2012 r.]
27. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Cabazitaxel, injection set containing 1 single use vial concentrate for I.V. infusion July 2011 [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6A9F02541EF06184CA25796C00034FC7/\\$File/Cabazitaxel%20JEVTANA%20Sanofi-aventis%20PSD%205-5%202011-07%20-%20final.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6A9F02541EF06184CA25796C00034FC7/$File/Cabazitaxel%20JEVTANA%20Sanofi-aventis%20PSD%205-5%202011-07%20-%20final.pdf) [dostęp 18.06.2012 r.]
28. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Cabazitaxel, injection set containing 1 single use vial concentrate for I.V. infusion November 2011 [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2EC633A686BFEC95CA25799E00196E20/\\$File/Cabazitaxel%20JEVTANA.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2EC633A686BFEC95CA25799E00196E20/$File/Cabazitaxel%20JEVTANA.pdf) [dostęp 18.06.2012 r.]
29. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. JEVTANA 60 mg, solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion Boite de 1 flacon de solution et 1 flacon de solvant (CIP 5798497) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/jevtana_19-10-2011_avis_ct-10702.pdf [dostęp 18.06.2012 r.]



36. Stevenson 2011 - Stevenson M, Lloyd Jones M, Kearns B, Littlewood C, Wong R. Cabazitaxel for the second-line treatment of hormone refractory, metastatic prostate cancer: A Single Technology Appraisal. SCHARR, The University of Sheffield, 2011.
37. Nachtnebel 2011 - Nachtnebel, A. Horizon Scanning in Oncology Second-line chemotherapy with cabazitaxel (Jevtana®) for the treatment of castration-resistant metastatic prostate cancer. Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft (LBI-HTA) Vienna, February 2011.
38. RDTC 2011 - Regional Drug and Therapeutics Centre (Newcastle) The use of cabazitaxel for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer. February 2011.