



Rekomendacja nr 28/2012

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

z dnia 25 czerwca 2012 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za zasadne usunięcie, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

Jedynie dostępne badanie kliniczne (niezaślepienie) dowodzące skuteczności kabazytakselu wykazało wydłużenie mediany przeżycia całkowitego (■), ale także wysoki odsetek występowania działań niepożądanych. Wyniki analiz ekonomicznej i wpływu na budżet wskazują na wysokie koszty ich leczenia.

Niewielkie wydłużenie wskaźników przeżycia wobec wysokiego ryzyka działań niepożądanych (powikłania o znacznym nasileniu i stanowiące zagrożenie życia) oraz wysoki koszt terapii uzasadniają usunięcie przedmiotowej technologii medycznej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Również ■ nie widzi podstaw do finansowania ze środków publicznych przedmiotowej technologii, podkreślając niski profil bezpieczeństwa terapii kabazytakselom oraz brak udokumentowania korzystnego wpływu kabazytakselu na wskaźniki jakości życia chorych.



Ponadto odnalezione, opublikowane rekomendacje finansowe poszczególnych krajów w większości są negatywne z powodu braku efektywności kosztowej przedmiotowej terapii.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (RGK, ICD-10 C61) 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.

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.

Kryteria rozpoznania CRPC wg Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2012 roku to: 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).

Etiologia raka gruczołu krokowego nie jest do końca poznana. Dotychczas poznаныmi 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.

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, nagłace 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 palpacyjne stercza przez odbytnicę (*per rectum*), umożliwiające orientacyjne stwierdzenie powiększenia gruczołu, oznaczanie poziomu PSA, ultrasonografia przezodbytnicza (ang. *transrectal ultrasonography*, 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.

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. Według danych Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii 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.

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.

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 2000-2002. 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).

Podczas wyszukiwania i prób oszacowania populacji nie odnaleziono opublikowanych danych dotyczących epidemiologii nowotworu złośliwego gruczołu krokowego opornego na leczenie hormonalne. Na podstawie danych Centrum Onkologii przedstawiono jedynie ogólne oszacowania dotyczące liczby zachorowań wśród mężczyzn, w podziale na lata 2007-2009 odpowiednio: 7 638, 8 269, 9 142 pacjentów.

Według informacji przekazanych z Narodowego Funduszu Zdrowia w 2011 roku we wskazaniu C61-nowotwór gruczołu krokowego wpłynęło do Funduszu 118 wniosków o finansowanie terapii kabazytaksemem, a w okresie do końca kwietnia 2012 odpowiednio 96.

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Metody leczenia RGK 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).

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 palpacyjne przez odbytnicę nie rzadziej niż co 6 miesięcy).

W przypadku chorych, u których jest niemożliwe dalsze aktywne leczenie stosuje się najlepszą terapię wspomagającą leczenie objawowe (ang. best supportive care), radioterapię paliatywną, kortykosteroidy, bisfosfoniany, antybiotyki, leki przeciwbólowe, leki przeciwzapalne, leki przeciwgrzybicze (ketokonazol). W Polsce ww. metody lecznicze dostępne są w ramach lecznictwa szpitalnego, ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz opieki paliatywnej i hospicyjnej.

Stosuje się ponadto mitoksantron w skojarzeniu z kortykosteroidami, który dostępny jest w drodze importu docelowego oraz octan abiratoeronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem dostępny w ramach programu terapeutycznego leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Paliatywną radioterapię u chorych na RGK zaleca się w celu zmniejszenia dolegliwości związanymi ze zmianami przerzutowymi w kościach. Wykorzystuje się napromienianie od zewnątrz lub systemowe podanie radioizotopu (Stront-89). Leczenia strontem nie powinno się stosować przed planowaną paliatywną CTH. Brachyterapię systemową można wykorzystać w przypadku ognisk osteosklerotycznych – samodzielnie lub w połączeniu z napromienianiem od zewnątrz. W zależności od sytuacji klinicznej, w paliatywnym leczeniu podaje się zróżnicowane dawki: jednorazowo 8Gy (silne dolegliwości bólowe u chorych w upośledzonym stanie ogólnym) lub frakcjonowane 20 Gy w 4-5 frakcjach bądź 30 Gy w 10 frakcjach. W niektórych ośrodkach stosuje się napromienianie połowy ciała jednorazową dawką 6-8 Gy u chorych z wieloogniskowymi przerzutami objawowymi, z krótkim przewidywanym okresem przeżycia. Zmniejszenie dolegliwości bólowych po zastosowaniu paliatywnej RTH obserwuje się u około 80-90% chorych z rozsiewem do kośćca w przebiegu RGK.

Opis wnioskowanego świadczenia

Kabazytaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, taksanem 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.

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.

Z charakterystyki produktu leczniczego wynika, że kabazytaksel jest wskazany w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Wniosek Ministra Zdrowia dotyczy podania kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej z schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

Kabazytaksel jest finansowany ze środków publicznych na podstawie rozporządzeń Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.09.140.1148 z dnia 31 sierpnia 2009 r z późn. zm.). W zakresie kontraktowania świadczeń przez Narodowy Fundusz Zdrowia kabazytaksel jest finansowany w umowie w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie pogramy 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.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez podmiot odpowiedzialny aktualna cena opakowania ■■■ na terytorium RP wynosi brutto ■■■ PLN/opak. (cena brutto kabazytakselu to ■■■ PLN/mg).

Efektywność kliniczna

Z uwagi na brak analiz HTA podmiotu odpowiedzialnego Minister Zdrowia zaakceptował zaproponowany przez Prezesa Agencji sposób oceny ww. tematu polegający na wykonaniu analizy skróconej, która zawiera analizę efektywności klinicznej bezpieczeństwa przeprowadzoną w oparciu o

wyniki odnalezionych opracowań wtórnych, przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, rekomendacje kliniczne i finansowe stanowiska eksperckie oraz dane NFZ, dotyczące wielkości populacji i finansowania przedmiotowej technologii medycznej. W związku z przekazaniem odpowiednich analiz przez podmiot odpowiedzialny na późniejszym etapie prac analitycznych ich treść została uwzględniona w takim zakresie na jaki pozwalał harmonogram prac.

W celu określenia efektywności klinicznej i bezpieczeństwa wykonano wyszukiwania własne w bazach Pubmed, Embase, Cochrane Library. Brak jest badań RCT (badania kliniczne z randomizowaną grupą kontrolną) bezpośrednio porównujących kabazytaksel z innymi lekami stosowanymi w terapii opornego na kastrację RGK z przerzutami (szczególnie z octanem abirateronu). Wyniki dotyczące porównania octanu abirateronu z placebo dotyczyły analizy innych punktów końcowych (oraz ich definicji), co uniemożliwiło wykonanie porównań bezpośrednich. Dostępne jest 1 badanie rejestracyjne z mitoksantronem.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

Nie zidentyfikowano 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. Nie zidentyfikowano 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.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Informacje z charakterystyki produktu leczniczego [REDACTED]
[REDACTED] ChPL szczególną uwagę zwraca na problem częstości 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

lecniczego (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.

Efektywność kosztowa

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 w AOTM odnaleziono 3 publikacje dotyczących omawianego problemu decyzyjnego w których odnoszono się do użyteczności i efektywności kosztowej lub do danych kosztowych. W większości są to niezależne raporty HTA lub raporty typu *horizon scanning* przeprowadzone przez instytucje zajmujące się oceną efektywności kosztowej w innych krajach, przy których 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.



Wpływ na budżet płatnika

Według informacji przekazanej z Narodowego Funduszu Zdrowia aktualnie stan finansowania kabazytakselu przedstawia się następująco: w roku 2011 wpłynęło do NFZ 118 wniosków o finansowanie kabazytakselu we wskazaniu C61-nowotwor gruczolu krokowego, z czego sfinansowano

90 na kwotę 4203 787,05 PLN. W okresie do kwietnia 2012 wpłynęło odpowiednio 96 wniosków, z czego 84 uzyskały finansowanie na kwotę 4281 537,52 PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Zidentyfikowano siedem rekomendacji klinicznych, z których pięć wymienia kabazytaksel, jako możliwą terapię we wnioskowanym wskazaniu. Jedną z rekomendacji jest negatywna.

Zalecenia Polskiej Unii Onkologii odnośnie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych (2011)

Paliatywna chemioterapia: metoda jest wykorzystywana wyłącznie u chorych z przerzutowym RGK hormonoopornym. Przyjętą zasadą jest kontynuowanie w trakcie chemioterapii wcześniej rozpoczętej ablacynowej chemioterapii analogiem LH-RH. W Europie dostępne są 4 leki 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 p.o. na stałe w porównaniu z mitoksantronem podawanym łącznie z prednizonem łagodzi dolegliwości bólowe u większej liczby chorych częściej wpływa na poprawę jakości życia i wydłuża czas przeżycia ogólnego (mediana 19 vs 16 miesięcy).

Leczenie docetakselom 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 kabazytakselom –około

5% chorych umiera z powodu powikłań. Nie są dostępne dane dotyczące jakości życia chorych leczonych kabazytakselem.

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.

Polskie Towarzystwo Urologiczne (2011) opracowało wytyczne postępowania u chorych na raka stercza na podstawie European Association of Urology 2011 - Guidelines on Prostate Cancer. Definicja raka gruczołu krokowego opornego na kastrację(CRPC): 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 pierwszorzędnym 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 wskazują, że na podstawie pozytywnych wyników prospektywnego randomizowanego badania klinicznego III fazy 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.

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: 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 odstęпах 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*); wystąpienie 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 kabazytakselem w leczeniu postępującego raka gruczołu krokowego 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.

National Comprehensive Cancer Network (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. W zaleceniach zwrócono uwagę, iż lekarze powinni zwracać uwagę na parametry morfologii krwi u tej

grupie 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 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. Sekwencyjne stosowanie powyższych leków jest uzasadnione u pacjentów, którzy pozostają kandydatami do dalszego leczenia systemowego.

National Comprehensive Cancer Network (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, kabazytaksel, 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.

European Society for Medical Oncology (ESMO) 2010 - Prostate cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Wytyczne nie określają miejsca kabazytakselu w terapii raka gruczołu korowego, gdyż pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało wydane w EMA w 2011 roku.

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

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

Rekomendacje finansowe

Zidentyfikowano sześć rekomendacji odnoszących się do finansowania kabazytakselu ze środków publicznych: pięć negatywnych i jedną pozytywną.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) w 2012 roku w dokumencie *Cabazitaxel for hormone refractory metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen* wydał ocenę końcową dla kabazytakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i wskazał, że nie jest on 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 odpowiedzialny dla populacji Europejskiej z oceną sprawności ECOG 0 lub 1 leczonych wcześniej docetaksem 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 fiolki 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).

National Centre for Pharmacoeconomics (Irlandia – marzec 2012) uważa, iż przy proponowanej cenie kabazytakselu, nie jest on kosztowo-efektywny w leczeniu pacjentów z hormonopornym rakiem gruczołu krokowego 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.

Scottish Medicines Consortium (SMC, 2011) w ramach NHS nie rekomenduje stosowania w Szkocji kabazytakselu. Oceniano stosowanie kabazytakselu w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem, w leczeniu pacjentów z hormonopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

Podstawą rekomendacji były wyniki otwartego, wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy u pacjentów z przerzutami hormonopornego raka prostaty, leczonych kabazytaksem 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 hormonopornego raka gruczołu krokowego u pacjentów, uprzednio leczonych docetaksem. Badanie TROPIC dotyczyło porównania leczenia kabazytaksem z mitoksantronem. W chwili obecnej nie ma jednoznacznego konsensusu dotyczącego leczenia drugiego rzutu hormonopornego 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 progresji objawowej (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 przypadków niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii w porównaniu do grupy mitoksantronu

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. Rekomendacja została wydana na podstawie wyników badania TROPIC.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), lipiec 2011. Podmiot odpowiedzialny wnioskował o refundację w leczeniu pacjentów z hormonopornym 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 miesiący dla grupy badanej w porównaniu z alternatywnym schematu 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 kabazytaksem wiązała się z kosztem od 75 000 \$ do 105 000\$ za QALY. PBAC przyznał, że istnieje kliniczne uzasadnienie dla terapii kabazytaksem 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". 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.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) listopad 2011. W lipcu 2011 r. 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 krokowego, 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.

Haute Autorité de Santé (HAS) w 2011 r. wydał pozytywną rekomendację dotyczącą 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.

Spośród przekazanego przez podmiot odpowiedzialny zestawienia dotyczącego 30 państw EU/EFTA kabazytaksel jest finansowany ze środków publicznych ■■■.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 5 grudnia 2011 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11), uzupełnionego pismem z dnia 5 marca 2012 roku (znak pisma: MZ-PLA-460-12508-40/GB/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel, na podstawie art. 31 e ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 36/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel”.

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel”.
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-17/2011. 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. Warszawa, czerwiec 2012.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Jevtana (kabazytaksel).