

# *Xofigo<sup>®</sup> (dichlorek radu-223)*

*w leczeniu chorych z opornym na kastrację  
rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości,  
bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych*

***Analiza problemu decyzyjnego***

**Wersja 1.0**

**Kraków 2014**

**Wykonawca:**

[Redacted text]

**Autorzy:**

[Redacted text]

**Konflikt interesów:**

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Bayer Polska Sp z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

**Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 19 września 2014 r.**

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów.....</b>	<b>6</b>
<b>Schemat PICO.....</b>	<b>8</b>
<b>1 Analiza problemu decyzyjnego .....</b>	<b>9</b>
1.1 Definiowanie problemu decyzyjnego .....	10
1.2 Opis problemu zdrowotnego .....	10
1.2.1 Rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61).....	10
1.2.1.1 Epidemiologia.....	10
1.2.1.2 Etiologia i patofizjologia.....	11
1.2.1.3 Objawy .....	12
1.2.1.4 Rozpoznanie .....	14
1.2.1.5 Stadia zaawansowania klinicznego (staging) .....	15
1.2.1.5.1 Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację .....	17
1.2.1.6 Badania przesiewowe .....	17
1.2.1.7 Leczenie.....	18
1.2.1.7.1 Leczenie odroczone – ścisła obserwacja.....	20
1.2.1.7.2 Leczenie radykalne.....	20
1.2.1.7.2.1 Leczenie operacyjne .....	20
1.2.1.7.2.2 Radioterapia .....	21
1.2.1.7.2.2.1 Radioterapia pooperacyjna .....	23
1.2.1.7.2.2.2 Radioterapia paliatywna .....	23
1.2.1.7.3 Leczenie zachowawcze .....	23
1.2.1.7.3.1 Terapia hormonalna .....	23
1.2.1.7.3.1.1 Orchiektomia (kastacja) .....	24
1.2.1.7.3.1.2 Kastracja farmakologiczna.....	24
1.2.1.7.3.1.2.1 Antagoniści LHRH .....	24
1.2.1.7.3.1.2.2 Całkowita blokada androgenowa.....	25
1.2.1.7.3.1.3 Antyandrogeny .....	25
1.2.1.7.3.1.4 Opóźniona hormonoterapia.....	25
1.2.1.7.3.2 Inne metody leczenia zachowawczego .....	25
1.2.1.7.4 Innowacyjne metody leczenia.....	26
1.2.1.7.4.1 Kriochirurgia stercza.....	26
1.2.1.7.4.2 Ultrasonografia z działaniem wiązki o wysokiej częstotliwości (HIFU) .....	27

1.3	Projekt programu leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61).....	28
1.4	Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej .....	31
1.5	Oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej.....	32
1.6	Obecna praktyka kliniczna .....	34
1.6.1	Wytyczne PUO leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.	34
1.6.2	Program leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61) .....	34
1.7	Opis ocenianej interwencji Xofigo® (dichlorek radu 223) .....	37
1.7.1	Zagadnienia rejestracyjne .....	37
1.7.2	Grupa farmakoterapeutyczna .....	37
1.7.3	Kod ATC .....	37
1.7.4	Dostępne preparaty .....	37
1.7.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.....	37
1.7.6	Wskazania.....	40
1.7.7	Dawkowanie i sposób podawania .....	40
1.7.8	Przeciwwskazania.....	41
1.7.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	41
1.7.10	Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania .....	43
1.7.11	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	44
1.7.12	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	45
1.7.13	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn .....	45
1.7.14	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	45
1.8	Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania dichlorku radu w leczeniu raka gruczołu krokowego .....	46
1.9	Dobór komparatorów celem porównawczej oceny preparatu Xofigo® (dichlorek radu 223)	47
1.10	Opis technologii opcjonalnych i ich statusu refundacyjnego.....	50
1.11	Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny dichlorku radu 223.....	51
1.12	Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych .....	52
1.13	Zakres analiz.....	53
1.13.1	Analiza efektywności klinicznej .....	53
1.13.2	Analiza ekonomiczna.....	54
1.13.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	55

<b>2</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>56</b>
<b>3</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>59</b>
3.1	Opis komparatora octan abirateronu -Zytiga® .....	60
3.1.1	Zagadnienia rejestracyjne .....	60
3.1.2	Grupa farmakoterapeutyczna .....	60
3.1.3	Kod ATC .....	60
3.1.4	Dostępne preparaty .....	60
3.1.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.....	60
3.1.6	Wskazania.....	63
3.1.7	Dawkowanie i sposób podawania.....	63
3.1.8	Przeciwwskazania.....	64
3.1.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	64
3.1.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	66
3.1.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	67
3.1.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn .....	68
3.1.13	Obecne reguły refundacji dotyczące leku Zytiga® .....	68
3.2	Opis statusu refundacyjnego komparatorów dichlorku radu 223 .....	69
3.3	Spis tabel .....	71
3.4	Spis wykresów.....	71

## Wykaz skrótów

<b>AEs</b>	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Transaminase</i> )
<b>ANC</b>	bezwzględna liczba neutrofilii (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ASCO</b>	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
<b>CHF</b>	zastoinowa niewydolność serca (z ang. <i>Congestive Heart Failure</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
<b>CLCR</b>	klirens kreatyniny
<b>CRPC</b>	rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. <i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i> )
<b>DNA</b>	kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i> )
<b>DRE</b>	badanie palpacyjne przez odbytnicę (z ang. <i>Digital Rectal Examination</i> )
<b>EAU</b>	<i>European Association of Urology</i>
<b>EBM</b>	<i>Evidence Based Medicine</i>
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>EBRT</b>	Radioterapia z pól zewnętrznych (z ang. <i>external beam radiation therapy</i> )
<b>ESMO</b>	<i>European Society of Medical Oncology</i>
<b>FDA</b>	<i>Food And Drug Administration</i>
<b>FSH</b>	hormon folikulotropowy (z ang. <i>Follicle-Stimulating Hormone</i> )
<b>G-CSF</b>	leki stymulujące kolonię granulocytów (z ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i> )
<b>GGN</b>	górną granicę normy
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>HDR</b>	brachyterapia z użyciem dużych dawek (z ang. <i>High Dose Rate</i> )
<b>HIFU</b>	ultrasonografia z działaniem wiązki o wysokiej częstotliwości (z ang. <i>High-Intensity Focused Ultrasound</i> )
<b>HR</b>	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HTA</b>	<i>Health Technology Assessment</i>
<b>LH</b>	hormon luteinizujący (z ang. <i>Luteinizing Hormone</i> )
<b>LHRH</b>	hormon aktywujący hormon luteinizujący (z ang. <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i> )
<b>mHRPC</b>	przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na leczenie hormonalne (z ang. <i>metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer</i> )
<b>mPC</b>	przerzutowy rak gruczołu krokowego (z ang. <i>metastatic Prostate Cancer</i> )
<b>MRP</b>	białka oporności wielolekowej (z ang. <i>Multidrug-Resistant Proteins</i> )
<b>MTC</b>	metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i> )
<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>ONJ</b>	martwica kości szczęki (z ang. <i>Osteonecrosis Of The Jaw</i> )

<b>OS</b>	całkowite przeżycie (z ang. <i>Overall Survival</i> )
<b>PC</b>	rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Prostate Cancer</i> )
<b>pc.</b>	powierzchnia ciała
<b>PCWG</b>	<i>Prostate Cancer Work Group</i>
<b>PD</b>	progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
<b>P-gp</b>	P-glikoproteiny
<b>PICO</b>	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>
<b>PICOS</b>	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>
<b>PSA</b>	antygen specyficzny dla raka gruczołu krokowego (z ang. <i>Prostate-Specific Antigen</i> )
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
<b>RB</b>	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RECIST</b>	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
<b>RGK</b>	rak gruczołu krokowego
<b>RR</b>	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
<b>RTG</b>	technika obrazowania wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie
<b>SAEs</b>	poważne działania niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
<b>SE</b>	błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i> )
<b>SRE</b>	zdarzenia związane z układem kostnym (z ang. <i>Skeletal-Related Event</i> )
<b>TEAs</b>	działania niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )
<b>TNM</b>	klasyfikacja TNM (wielkość guza pierwotnego, przerzuty w węzłach chłonnych, przerzuty odległe, narządowe) – system służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (z ang. <i>Tumor, Nodes, Metastases</i> )
<b>TPF</b>	czas do wystąpienia paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność (z ang. <i>Time To Palliation Of Pain Interference</i> )
<b>TPPF</b>	czas do progresji wpływu bólu na codzienną aktywność (z ang. <i>Time To Progression Of Pain Interference</i> )
<b>TPPI</b>	czas do progresji nasilenia bólu (z ang. <i>Time To Progression Of Pain Intensity</i> )
<b>TPR</b>	czas do wystąpienia paliacji objawów bólowych (z ang. <i>Time To Palliation Of Pain Intensity</i> )
<b>TRUS</b>	ultrasonografia przezodbytnicza (z ang. <i>Transrectal Ultrasonography</i> )
<b>TTF</b>	czas do niepowodzenia leczenia (z ang. <i>Time To Treatment Failure</i> )
<b>TTP</b>	czas do progresji choroby (z ang. <i>Time To Progression</i> )
<b>UTI</b>	zakażenie dróg moczowych (z ang. <i>Urinary Tract Infection</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )

## Schemat PICO

**Populacja (P, z ang. *population*)**

dorośli pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych, z progresją choroby, po wcześniejszym leczeniu docetaksem lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu;

**Interwencja (I, z ang. *intervention*)**

dichlorek radu 223 podawany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem

**Komparatory (C, z ang. *comparison*)**

octan abirateronu w przypadku chorych z progresją po leczeniu docetaksem lub najlepsza standardowa opieka medyczna/postępowanie objawowe w przypadku pacjentów z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu

**Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)**

przeżycie całkowite, czas do wystąpienia niepożądanych zdarzeń kostnych, czas do progresji PSA, odpowiedź na leczenie w ocenie biochemicznej, ocena jakości życia i bezpieczeństwo.



# Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

## 1.1 Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Xofigo w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych.

## 1.2 Opis problemu zdrowotnego

### 1.2.1 Rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61)

Gruczoł krokowy (stercz, prostata) jest nieparzystym narządem mięśniowo-gruczołowym, będącym częścią składową męskiego układu płciowego (NIH 2006). Rak gruczołu krokowego (nazywany inaczej rakiem prostaty lub rakiem stercza; PC, z ang. *prostate cancer*) jest najczęstszym nowotworem litym tego narządu, rozpoznawanym w 214 przypadkach na 1000 mężczyzn (EAU 2013). Wywodzi się on pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. W Polsce rak gruczołu krokowego jest drugim co do częstości występowania nowotworem złośliwym i drugą przyczyną zgonów z powodu nowotworów wśród mężczyzn (Didkowska 2009). Zwiększenie się średniej długości życia mężczyzn, które wynika głównie ze zmniejszania się liczby zgonów spowodowanych chorobami układu krążenia, doprowadziło do tego, że w krajach wysoko rozwiniętych rak gruczołu krokowego stał się poważnym problemem medycznym i społecznym (Krzemieński 2013, Matuszewski 2003, Milecki 2008, Siedlecki 2007).

Należy zauważyć rozróżnienie pojęć raka hormonoopornego oraz **opornego na kastrację raka gruczołu krokowego** (z ang. *Castration Resistant Prostate Cancer*), który został ściśle zdefiniowany na podstawie parametrów klinicznych oraz wyników badań dodatkowych (p. niżej). Rak hormonooporny oznacza zarówno guza opornego na wszelkie stosowane metody leczenia hormonalnego oraz raka androgenoniezależnego (opornego na kastrację, CRPC), który z definicji nie jest wrażliwy na takie postępowanie (RK AOTM 36/2012). Należy zauważyć, że jest to ta sama grupa chorych, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszym leczeniu hormonalnym, przy założeniu utrzymywania się stężenia testosteronu poniżej wartości kastracyjnych (Bianchini 2011).

#### 1.2.1.1 Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej notowanych nowotworów złośliwych u mężczyzn w Europie i Stanach Zjednoczonych, stanowiąc około 20% wszystkich nowotworów złośliwych. Współczynnik zapadalności w Europie wynosi 214 przypadków na 1000 mężczyzn – choć obserwuje

się wyraźne różnice regionalne: 68,8 i 182 przypadków na 1000 mężczyzn odpowiednio na Malcie i w Belgii. **W Polsce rak gruczołu krokowego jest drugim pod względem częstości występowania** (po raku płuca), litym nowotworem złośliwym rozpoznawanym u mężczyzn. Częstość występowania raka prostaty zwiększa się z wiekiem mężczyzn; także w krajach rozwiniętych w porównaniu do krajów rozwijających się nowotwór ten występuje częściej (odpowiednio 15% vs 4% nowotworów u mężczyzn). W przypadku postaci utajonej – wykrywanej autopsyjnie – częstość występowania jest zbliżona na całym świecie (*EAU 2013, Krzemieniecki 2013, Siedlecki 2007*).

Według danych z polskiego podręcznika „Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2013” pod redakcją prof. Andrzeja Szczeklika (*Krzemieniecki 2013*) rak gruczołu krokowego stanowi 13,2% wszystkich nowotworów złośliwych rozpoznawanych u mężczyzn w Polsce. W roku 2006 współczynnik zachorowalności rocznej wyniósł 27 na 100 000 mężczyzn, natomiast współczynnik umieralności 12,9 na 100 000 mężczyzn. Dane epidemiologiczne podają, że w 2005 roku w Polsce odnotowano już blisko 8 000 zachorowań na raka gruczołu krokowego (*Krzemieniecki 2013, Milecki 2008*). W 2008 roku odnotowano 8268 przypadków zachorowań i 3892 zgonów z tego powodu (*PUO 2013*). Z kolei dane dotyczące roku 2011 pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że raka gruczołu krokowego rozpoznano u 10 318 mężczyzn, a w 4085 przypadkach nowotwór ten był przyczyną zgonu. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka gruczołu krokowego wyniósł w tym czasie 55,23 przypadku na 100 000 osób na rok, zaś umieralność z powodu tego nowotworu 21,16 przypadku na 100 000 osób na rok (*KRN 2014*). Roczne tempo wzrostu zapadalności na raka gruczołu krokowego w Polsce w ostatniej dekadzie XX wieku wyniosło 2,5%, wzrost umieralności jest natomiast wolniejszy (*PUO 2013*). W wyniku przeglądu literatury naukowej nie odnaleziono współczynników zapadalności (zachorowalności) odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej populacji docelowej.

#### 1.2.1.2 Etiologia i patofizjologia

Głównymi czynnikami ryzyka, mającymi znaczenie dla powstania i rozwoju raka prostaty, są wiek oraz predyspozycje genetyczne (*Krzemieniecki 2013*). Ryzyko wystąpienia raka stercza wzrasta wyraźnie po 50. roku życia – po 80. roku życia stwierdza się go w prawie 80% przypadków (*Dadej 2002*). Z kolei biorąc pod uwagę rodzinne występowanie omawianego schorzenia, ryzyko zachorowania jest 2 razy większe, jeśli choroba wystąpiła u krewnego 1. stopnia, i 5-11 razy większe, gdy chorowało 2 lub więcej krewnych 1. stopnia. Częstość postaci dziedzicznej w Polsce nie jest określona, z kolei w krajach Europy Zachodniej szacuje się ją na mniej niż 10% (*Krzemieniecki 2013*). Również stężenie testosteronu wydaje się odgrywać istotną rolę w powstawaniu raka stercza – odnotowano, że wysokie stężenie testosteronu oraz IGF-1 w surowicy (blisko górnej granicy normy) powoduje 2-krotnie większe ryzyko wystąpienia raka gruczołu krokowego. Ponadto do czynników zwiększonego ryzyka zalicza się także:

- mutacje genów supresorowych (np. genu p53);
- rasę negroidalną (ryzyko występowania raka gruczołu krokowego jest 2-krotnie większe w USA u Amerykanów rasy białej w porównaniu do Amerykanów rasy białej);
- dietę (pokarmy bogate w nasycone kwasy tłuszczowe wyraźnie zwiększają ryzyko zachorowania na raka prostaty, z kolei spożycie np. soi i ryżu zmniejsza zagrożenie wystąpienia tego nowotworu – współczynnik umieralności jest najniższy w Japonii i Chinach);
- zakażenia wirusowe mogące być przyczyną anaplazji komórek gruczołowych prostaty;
- wpływ kancerogennych metali ciężkich i toksyn (*Dadej 2002*).

70% przypadków raka prostaty to rak powstały w obrębie obwodowej części gruczołu krokowego – często przybiera postać wielogniskową. Podczas początkowego stadium choroby nowotwór jest ograniczony do narządu i nie wywołuje żadnych objawów klinicznych. Następnie dochodzi do wzrostu masy nowotworu, naciekania sąsiednich tkanek i narządów oraz obejmowania przestrzeni okołonerkowych. W dalszym toku rozwoju zajęte zostają pęcherzyki nasienne, a także szyja oraz trójkąt pęcherza moczowego, co może być przyczyną wystąpienia wodonercza i niewydolności nerek. Znacznemu zaawansowaniu lokalnemu na ogół towarzyszy obecność przerzutów do węzłów chłonnych oraz przerzutów narządowych. Przerzuty odległe powstają na drodze rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych poprzez naczynia chłonne i krwionośne. Na początku zostają zajęte węzły chłonne zaślony oraz węzły znajdujące się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Przerzuty krwiopochodne umiejscowione są z reguły w kościach (mają charakter osteoblastyczny lub osteoblastyczno-lityczny i zwykle występują w żebrach, kościach miednicy i czaszki, nasadach kości długich oraz kręgosłupie), rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu. W kościach przerzuty szerzą się do przestrzeni wypełnionych przez szpik, co skutkuje zmniejszeniem jego ilości, a w konsekwencji niedokrwiłością (*Krzemieniecki 2013, PUO 2013*).

Najczęściej spotykanym (95% przypadków) utkaniem histologicznym raka gruczołu krokowego jest gruczolakorak (z łac. *adenocarcinoma*) – inne typy utkania, takie jak pierwotny rak przejściowo-komórkowy, rak płaskonabłonkowy, rak anaplastyczny czy mięsak, występują bardzo rzadko (*Dadej 2002, Krzemieniecki 2013*).

### 1.2.1.3 Objawy

Objawy raka prostaty są zależne od stopnia zaawansowania choroby. U pacjentów z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem objawy zwykle nie występują lub są podobne do tych, obserwowanych w łagodnym rozroście gruczołu krokowego lub neurogennych czy miażdżycowych zaburzeniach funkcji dolnych dróg moczowych (częstomocz, nykturia, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji,

wąski strumień moczu, uczucie niepełnego wypróżnienia); czasem odnotowuje się krwinkomocz. Z kolei w przypadku zaawansowanego stadium schorzenia występują m.in. ból kostny, utrata masy ciała czy objawy ucisku na rdzeń kręgowy (Dadej 2002, Krzemieniecki 2013). W poniższej tabeli zestawiono objawy raka gruczołu krokowego w zależności od stopnia zaawansowania choroby.

Tabela 1. Objawy raka prostaty w zależności od stadium zaawansowania choroby (Dadej 2002).

Stadium zaawansowania nowotworu	Objawy
Rak ograniczony do narządu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• częstomocz;</li> <li>• nykturia;</li> <li>• parcia naglące;</li> <li>• trudności w rozpoczęciu mikcji;</li> <li>• osłabienie strumienia moczu;</li> <li>• przerywany strumień moczu;</li> <li>• wrażenie niepełnego opróżnienia pęcherza.</li> </ul>
Rak inwazyjny i miejscowo zaawansowany	<ul style="list-style-type: none"> <li>• krwiomocz;</li> <li>• dysuria;</li> <li>• bóle podbrzusza;</li> <li>• nietrzymanie moczu;</li> <li>• zaburzenia wzrodu;</li> <li>• bóle okolic lędźwiowych;</li> <li>• objawy niewydolności nerek;</li> <li>• bóle krocza;</li> <li>• bóle i krwawienie z odbytu;</li> <li>• hematospermia.</li> </ul>
Rak przerzutowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bóle kostne;</li> <li>• patologiczne złamania;</li> <li>• paraplegia i objawy ucisku rdzenia kręgowego;</li> <li>• powiększenie węzłów chłonnych;</li> <li>• obrzęki chłonne naczyń;</li> <li>• śpiączka;</li> <li>• zaburzenia krzepnięcia i krwawienia.</li> </ul>

Ze względu na symptomatologię raka gruczołu krokowego wyróżnia się następujące postacie kliniczne:

1. postać jawną (z ang. *clinical prostatic carcinoma*) – obecne objawy przedmiotowe i podmiotowe; dotyczy 40% chorych w momencie rozpoznania nowotworu;
2. postać utajoną (z ang. *latent PC*) – stwierdzenie zmiany w badaniu *per rectum*, przy braku dolegliwości u chorego;
3. postać ukrytą (z ang. *occult PC*) – wykryta w wyniku poszukiwania pierwotnego ogniska nowotworowego, u chorych bez wyczuwalnej palpacyjnie zmiany w sterczu, u których nie obserwuje się dolegliwości spowodowanych przerzutami odległymi;
4. postać wykrytą przypadkowo (z ang. *incidental PC*) – w oparciu o badanie histopatologicznego materiału pochodzącego z przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego lub adenomektomii

z powodu łagodnego przerostu gruczołu krokowego u chorych bez podejrzenia raka prostaty przed zabiegiem (Dadej 2002).

#### 1.2.1.4 Rozpoznanie

Z powodu większej dostępności badań diagnostycznych wykrywalność raka prostaty w ostatnich latach w Polsce wzrasta (PUO 2013). Rozpoznanie raka gruczołu krokowego przeprowadza się głównie na podstawie badania *per rectum*, oceny stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, z ang. *prostate-specific antigen*) oraz ultrasonografii przezodbytniczej (TRUS, z ang. *transrectal ultrasonography*) z biopsją prostaty i oszacowaniem stopnia złośliwości wg skali Gleasona. Dodatkowo można również zastosować rezonans magnetyczny, tomografię komputerową, RTG klatki piersiowej czy scyntyografię kośćca (Krzemieniecki 2013, Terlikiewicz 2006).

W przypadku badania palpacyjnego przez odbytnicę (DRE, z ang. *digital rectal examination*) guza wykrywa się na tylnej i bocznej części stercza – podkreślić jednak należy, że 25-35% guzów jest niebadalnych poprzez DRE. Charakterystyczne jest wyczuwanie niesymetrycznych obszarów stwardnień lub guzków – jest to wyraźna różnica w odniesieniu do symetrycznych powiększeń oraz gładkiej powierzchni gruczołu, obserwowanych w łagodnym rozroście (Krzemieniecki 2013).

Ocena stężenia PSA w surowicy jest uznawana za istotny parametr wykorzystywany w monitorowaniu leczenia raka stercza. Poziom swoistego antygenu sterczowego w surowicy zależy od objętości nabłonka gruczołowego prostaty. Zmienione nowotworowe komórki stercza produkują co prawda mniejsze ilości PSA, jednakże na skutek upośledzenia bariery komórka-krew, jego większa część przedostaje się do krwi. Normą stosowaną powszechnie jest zakres od 0 do 4 ng/ml, a dla zwiększenia czułości badania wprowadza się normy wiekowe oraz szereg dodatkowych parametrów (np. dynamika zmian stężenia tego enzymu proteolitycznego, odsetek wolnego PSA, gęstość PSA, tempo wzrostu stężenia PSA, czy czas podwojenia stężenia PSA) ułatwiających diagnostykę raka gruczołu krokowego – zwłaszcza w przypadku wątpliwego zakresu między 4 a 10 ng/ml (Dadej 2002, Krzemieniecki 2013, Milecki 2008, EAU 2013).

W okresie bezobjawowym raka stercza wynik badania przez odbytnicę oraz stwierdzenie zwiększonego stężenia PSA w surowicy są wskazaniem do badania mikroskopowego preparatu tkankowego uzyskanego drogą biopsji (Krzemieniecki 2013).

Badania histologiczne wycinków pobranych za pomocą biopsji gruboigłowej rdzeniowej kontrolowanej TRUS (czasem wycinki pobierane są operacyjnie) stanowi złoty standard w diagnostyce raka prostaty. Jest to jedyne badanie potwierdzające istnienie komórek nowotworowych w obrębie stercza.

W celu zwiększenia prawdopodobieństwa znalezienia komórek guza oraz oceny stopnia jego złośliwości zaleca się pobranie co najmniej 6 wycinków. Analizy stopnia złośliwości nowotworu dokonuje się z wykorzystaniem klasyfikacji Gleasona, w której zróżnicowanie tkanki gruczołowej określa się pod małym powiększeniem w mikroskopie z użyciem 5-stopniowej skali. Metoda polega na odnalezieniu w preparacie dwóch dominujących typów utkania, które ocenia się oddzielnie, a otrzymane wyniki sumuje się, uzyskując końcową ocenę w przedziale od 2 do 10. Wyższy stopień w omawianej skali oznacza mniejsze zróżnicowanie nowotworu oraz większą złośliwość guza – wyróżnia się trzy przedziały skali Gleasona: wynik  $\leq 5$  odzwierciedla niską, od 6 do 7 oznacza umiarkowaną, a w zakresie 8-10 wskazuje na wysoką złośliwość guza (*Dadej 2002, Krzemieniecki 2013, EAU 2013*). Również sama ultrasonografia przezodbytnicza stanowi ważny element diagnozowania raka gruczołu krokowego umożliwiając uwidocznienie granic i struktur wewnętrznych stercza – cechami charakterystycznymi raka obserwowanymi w tym badaniu są: obecność hipoechogenicznego ogniska albo ognisk w strefie obwodowej, choć nie jest to regułą dla wszystkich chorych (*Krzemieniecki 2013*).

Badaniami uzupełniającymi w diagnostyce raka prostaty są tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (wykazująca ok. 50-60% czułość w wykrywaniu zmienionych węzłów chłonnych) oraz w wybranych przypadkach rezonans magnetyczny z cewką doodbytniczą, który stanowi najdokładniejszą nieinwazyjną metodę oceny zaawansowania lokalnego nowotworu, szczególnie naciekania pęcherzyków nasiennych (*Dadej 2002, Krzemieniecki 2013*).

W celu wykluczenia przerzutów odległych w sytuacji planowania radykalnego leczenia operacyjnego stosuje się także RTG klatki piersiowej oraz scyntyografię kośćca. Ta ostatnia jest najczulszą (97%) metodą wykrywania przerzutów kostnych – wykorzystuje się ją w przypadku odnotowania stężenia PSA  $> 20$  mg/ml. Ponadto wykonuje się badanie morfologii krwi z rozmazem, stężenia bilirubiny, mocznika, kreatyniny i PSA oraz aktywności aminotransferaz i fosfatazy zasadowej (*Krzemieniecki 2013*).

#### **1.2.1.5 Stadia zaawansowania klinicznego (staging)**

Stopień zaawansowania klinicznego raka gruczołu krokowego ustala się w oparciu o wyniki badań diagnostycznych, obrazowych i histopatologicznych.

Jedną z możliwości oceny stadium rozwoju nowotworu prostaty jest wykorzystanie klasyfikacji TNM (z ang. *Tumor, Nodes, Metastates*) (*Krzemieniecki 2013*). Poniższa tabela przedstawia szczegółowy opis stopni zaawansowania raka stercza według klasyfikacji TNM.

Tabela 2. Klasyfikacja stopnia zaawansowania (TNM) raka gruczołu krokowego (EAU 2013).

Skala	Stopień	Objawy
T (guz pierwotny)	Tx	Nie ma możliwości oceny guza pierwotnego.
	T0	Brak dowodów na istnienie guza pierwotnego.
	T1	Guz niejawny klinicznie, niestwierdzany w badaniu <i>per rectum</i> oraz w badaniach obrazowych.
	T1a	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego w nie więcej niż 5% wyciętej tkanki gruczołu krokowego.
	T1b	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego, obejmuje więcej niż 5% ocenianej tkanki.
	T1c	Guz stwierdzany histopatologicznie na podstawie biopsji gruboigłowej wykonanej z powodu zwiększonego stężenia PSA.
	T2	Guz ograniczony do gruczołu krokowego.
	T2a	Guz zajmuje jeden płat stercza.
	T2b	Guz zajmuje oba płaty stercza.
	T3	Guz naciekający poza torebkę stercza.
	T3a	Nacieki pozatorebkowe (jednostronne lub obustronne).
	T3b	Guz nacieka pęcherzyk(i) nasienny(e).
	T4	Guz nieruchomy lub naciekający na struktury otaczające inne niż pęcherzyki nasienne (szyję pęcherza i/lub zwieracz zewnętrzny cewki moczowej i/lub odbytnicę i/lub mięsień dźwigacza odbytu i/lub ściany miednicy).
N (przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych)	Nx	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych.
	N0	Brak przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych.
	N1	Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych.
	Mx	Nie można stwierdzić przerzutów odległych.
M (przerzuty odległe)	M0	Brak przerzutów odległych.
	M1	Obecne przerzuty odległe.
	M1a	Przerzuty w węzłach chłonnych innych niż okoliczne.
	M1b	Przerzuty obejmujące kości.
	M1c	Przerzuty odległe o innej lokalizacji.

Na podstawie stopnia zaawansowania nowotworu określa się rokowanie. W stadium T1a i b rokowania są dobre, nawet w przypadku braku terapii. Na podstawie 10-letniej obserwacji stwierdza się, że ogólne przeżycie waha się od 35% do 80%, a liczba zgonów z powodu raka 7%-30%. Podobne wartości odnotowano dla stadium T2 – przeżycie całkowite waha się w przedziale od 34% do 85%, a odsetek zgonów wynosi 8-26%. Gorsze rokowanie jest u chorych w stadium T3, leczonych zachowawczo przez 9 lat, wśród których ogólny odsetek zgonów osiągnął wartość 63%, a zgonów z powodu raka 30% (Dadej 2002).



Ustalenie zaawansowania klinicznego z uwzględnieniem badań dodatkowych pozwala wyróżnić trzy grupy chorych z rakiem prostaty – małego, pośredniego i dużego ryzyka nawrotu (*Krzemieniecki 2013, Siedlecki 2007*). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe charakterystyki kliniczne pacjentów z poszczególnych grup.

Tabela 3. Poszczególne grupy ryzyka na podstawie zaawansowania klinicznego (*Krzemieniecki 2013, Siedlecki 2007*).

Ryzyko	Stężenie PSA	Skala Gleasona	Klasyfikacja TNM	Nawroty
Małe	< 10 ng/ml	< 6 pkt	T1c lub T2a (naciek zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata)	< 25%
Pośrednie	10-20 ng/ml	7 pkt	T2b	25-50%
Duże	> 20 ng/ml	> 8 pkt	T2c/T3 (naciek obejmuje oba płaty lub wykracza poza torebkę gruczołu)	> 50%

#### 1.2.1.5.1 Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację

Raki gruczołu krokowego, które nawróciły po zastosowaniu ablacji hormonalnej określane były różnymi nazwami, w tym jako oporny na hormony rak gruczołu krokowego (z ang. *Hormone Resistant Prostate Cancer* – HRPC) lub – obecnie bardziej poprawnie – oporny na kastrację RGK (z ang. *Castration Resistant Prostate Cancer*) (*EAU 2013*). Szczegółowe kryteria Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Urologiczne, pozwalające rozpoznać raka gruczołu krokowego opornego na kastrację zestawiono w tabeli poniżej (*EAU 2013*).

Tabela 4. Czynniki definiujące opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (*EAU 2013*).

Cecha raka opornego na kastrację	Szczegółowa charakterystyka
Kastracyjne stężenie testosteronu	Poziom testosteronu < 50 ng/ml lub < 1,7 nmol/l
Odpowiednie stężenie PSA	Co najmniej 2 wzrosty >50% ponad nadir, PSA > 2ng/ml
Odstawienie antyandrogenów na co najmniej 4 tygodnie	Odstawienie antyandrogenów albo jedna wtórna manipulacja hormonalna powinny być wdrożone celem spełnienia kryteriów CRPC
Progresja PSA pomimo wtórnych manipulacji hormonalnych	Progresja zmian w kościach: progresja bądź pojawienie się dwu lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zmiany w tkankach miękkich według RECIST

#### 1.2.1.6 Badania przesiewowe

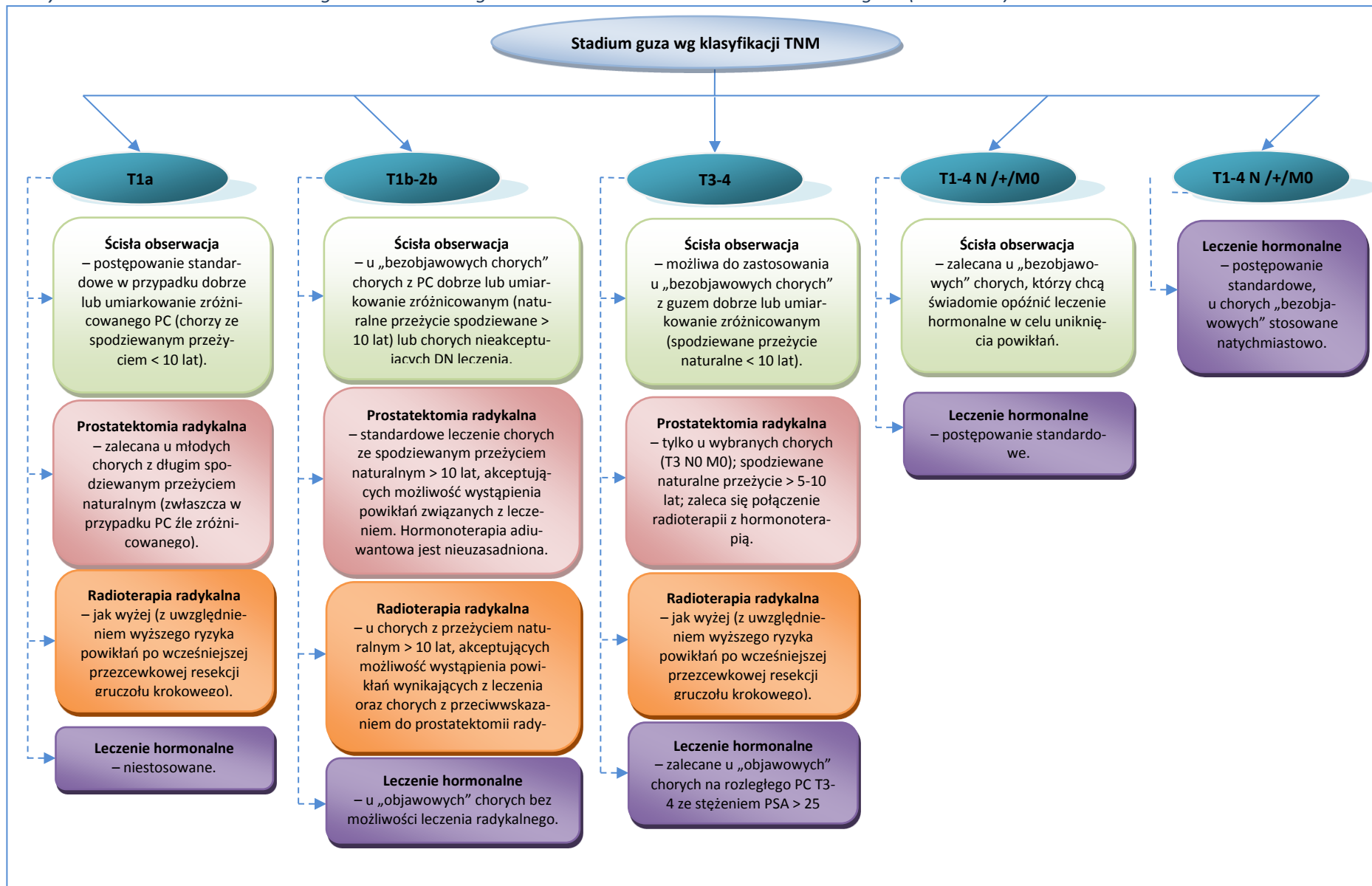
Aktualnie nie zaleca się rutynowego wykonywania badań przesiewowych – ich skuteczność w wykrywaniu wczesnego raka gruczołu krokowego nie została potwierdzona. Badanie przesiewowe

może mieć istotne zastosowanie wyłącznie u mężczyzn, u których czas naturalnego przeżycia nie jest krótszy niż 10 lat (wiek od 50 do 70 lat). Najbardziej wiarygodną metodą skryningu wydaje się być oznaczanie stężenia PSA w surowicy, przed badaniem palpacyjnym przez odbytnicę, które ma znaczenie drugorzędne (*Krzemieniecki 2013, PUO 2013*).

#### 1.2.1.7 Leczenie

Leczenie raka gruczołu krokowego zależy jest od stanu chorego, stopnia zaawansowania choroby i rokowania sporządzanego za pomocą nomogramów (np. podziału chorych na grupy ryzyka opisanego powyżej). W przypadku choroby ograniczonej jedynie do gruczołu krokowego (T1-2, N0, M0) zastosowanie ma leczenie radykalne – zabieg chirurgiczny lub radioterapia (teleterapia albo brachyterapia). Wybór radykalnej metody leczenia powinien być poprzedzony przedstawieniem pacjentowi wszystkich jej zalet i wad. W przypadku braku możliwości zastosowania terapii radykalnej (dla raka miejscowo zaawansowanego) wskazane jest postępowanie zachowawcze w postaci leczenia hormonalnego – polega ono na eliminacji androgenów endogennych oraz blokowaniu receptorów androgenowych w jądrach komórkowych, co możliwe jest dzięki androgenozależności raka prostaty. Leczenie to przyczynia się do spowolnienia choroby, nie powoduje jednak wyleczenia pacjenta. Warto zaznaczyć, że w trakcie leczenia hormonalnego, po okresie poprawy, następuje progresja choroby wynikająca z uniezależnienia się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny) oraz wystąpienie hormonooporności (rak hormonooporny). W takiej sytuacji kolejną opcją terapeutyczną jest chemioterapia i radioterapia przerzutów do kości. Często w przypadku wystąpienia powikłań zaawansowanego raka gruczołu krokowego, takich jak złamania patologiczne czy wodonercze, podejmuje się równocześnie leczenie objawowe. Czasami podejmuje się decyzję o zaniechaniu leczenia aktywnego i rozpoczęciu obserwacji chorego aż do momentu odnotowania progresji schorzenia określonej na podstawie wzrostu stężenia PSA (*Dadej 2002, PUO 2013*). Poniższy wykres podsumowuje ogólne zasady leczenia raka stercza w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu.

Wykres 1. Schemat leczenia raka gruczołu krokowego w zależności od stadium zaawansowania guza (PUO 2013).



### 1.2.1.7.1 Leczenie odroczone – ścisła obserwacja

Termin leczenie odroczone oznacza postępowanie, w którym aktywną terapię raka gruczołu krokowego opóźnia się do momentu, w którym staje się ono koniecznością. Nie jest to jednak jednoznaczne z brakiem leczenia paliatywnego lub hormonalnego aż do momentu wystąpienia progresji nowotworu. U niektórych pacjentów, z rakiem ograniczonym do stercza, leczenie radykalne można odroczyć, aż do momentu odnotowania aktywności guza np. zwiększenia stężenia PSA. W przypadku zastosowania omawianego rodzaju leczenia konieczna jest dokładna obserwacja chorego oraz uwzględnienie jego obaw wynikających z prowadzonej metody (EAU 2013). Wskazaniem do podjęcia powyższych kroków terapeutycznych jest:

- stadium PC T1a – dobrze lub umiarkowanie zróżnicowany guz; w przypadku młodszych pacjentów oczekiwana długość życia > 10 lat; dodatkowo wskazane jest ponawianie oceny PSA, TRUS oraz biopsji;
- stadium PC T1b-T2b – dobrze lub umiarkowanie zróżnicowany guz; w przypadku pacjentów „bezobjawowych” oczekiwana długość życia > 10 lat;
- w przypadku rozważania ścisłej obserwacji chorych z niskim ryzykiem progresji nowotworu obowiązują następujące kryteria włączenia: stadium PSA ≤ 10 ng/ml, punktacja wg skali Gleasona ≤ 6, jedna lub dwie pozytywne biopsje, ≤ 50% nowotworu na biopsję oraz stadium T1c-2a (EAU 2013).

### 1.2.1.7.2 Leczenie radykalne

#### 1.2.1.7.2.1 Leczenie operacyjne

Standardowym sposobem chirurgicznego leczenia raka prostaty jest radykalna prostatektomia. Zabieg polega na całkowitym usunięciu gruczołu krokowego wraz z pęcherzykami nasiennymi oraz węzłami chłonnyymi znajdującymi się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Ta metoda leczenia jest wskazana u chorych z rakiem gruczołu krokowego ograniczonym do narządu, z niskim i średnim ryzykiem nawrotu (T1-2b, 2-7 punktów wg skali Gleasona oraz stężenie PSA ≤ 20 ng/ml) oraz przewidywanym naturalnym przeżyciem > 10 lat. Z kolei u wybranych pacjentów z małą objętością guza występującego miejscowo, o wysokim ryzyku nawrotu (T3a lub 8-10 punktów wg skali Gleasona lub PSA > 20 ng/ml) oraz ściśle wyselekcjonowanych chorych z miejscowym rakiem prostaty, z dużym ryzykiem nawrotu (T3b-T4 N0 lub jakiegokolwiek T N1) i w kontekście leczenia multimodalnego, radykalna prostatektomia może stanowić opcję terapeutyczną. Operację wykonuje się najczęściej z dostępu łonowego, umożliwiającego jednoczesne wykonanie limfadenektomii miedniczej (usunięcie

regionalnych węzłów chłonnych), choć stosuje się również dostęp kroczy, a niektóre ośrodki wyspecjalizowały się także w wykonywaniu powyższego zabiegu metodą laparoskopową. Z uwagi na to, że radykalna prostatektomia jest ostateczną metodą leczenia (z ang. *one-chance*), powinni ją przeprowadzać doświadczeni specjaliści, aby zapewniona była właściwa doszczętność onkologiczna oraz jak najmniejsze ryzyko powikłań. Wykładnikiem doszczętności onkologicznej jest spadek stężenia PSA do poziomu  $< 0,2$  ng/ml po około trzech tygodniach od operacji. U chorych ze zwiększonym stężeniem PSA oraz „z dodatkimi” marginesami chirurgicznymi w badaniu histologicznym stosuje się uzupełniającą radioterapię lub leczenie hormonalne. Do powikłań prostatektomii radykalnej należą m.in.: brak lub zaburzenia wzwodu prącia (spowodowane uszkodzeniem nerwów leżących w bezpośrednim sąsiedztwie gruczołu krokowego), nietrzymanie moczu o różnym stopniu nasilenia, uszkodzenie odbytnicy, znaczne krwawienie, torbiel chłonna, zakrzepica żył głębokich, czy zwężenia zespolenia cewkowo-pęcherzowego. Przed opisywanym zabiegiem można także rozważyć zmniejszenie objętości stercza z wykorzystaniem leczenia indukcyjnego – neoadiuwantowej terapii hormonalnej – jednakże najnowsze wytyczne nie rekomendują zastosowania takiej terapii z użyciem analogów gonadoliberyny w krótkim okresie (3 miesiące) u chorych w stadium T1-T2 (*Dadej 2002, EAU 2013, Krzemieniecki 2013, PUO 2013, Siedlecki 2007*).

Główną metodą monitorowania chorych po radykalnej prostatektomii jest oznaczanie stężenia PSA w surowicy – najpierw po 3, 6 i 12 miesiącach od operacji, następnie co 6 miesięcy przez 3 lata i ostatecznie co 12 miesięcy. Odnotowanie wznowy biochemicznej po długim odstępie czasu od zabiegu ( $> 12$  miesięcy) oraz szybki wzrost stężenia PSA jest podstawą do wnioskowania o obecności przerzutów i włączenia leczenia hormonalnego, natomiast powolny wzrost stężenia PSA w krótszym czasie po operacji wskazuje na wznowę miejscową i rozważenia zastosowania miejscowej radioterapii (*PUO 2013*).

#### 1.2.1.7.2.2 Radioterapia

Również radioterapia stanowi ustalony standard radykalnej terapii chorych na zlokalizowanego raka stercza. W odróżnieniu od leczenia operacyjnego, radioterapię można stosować przy większym stopniu zaawansowania miejscowego. Wyróżnia się następujące techniki napromieniowania:

- teleradioterapia metodą konwencjonalną, w której ustalenie obszaru napromienienia zależy od stopnia zaawansowania klinicznego guza oraz jego zróżnicowania histologicznego;
- teleradioterapia metodą konformalną – pozwala na podanie choremu większych dawek promieniowania bez narażenia chorego na zwiększone ryzyko powikłań na skutek zastosowania kolimatora wielolistkowego oraz osłon indywidualnych chroniących narządy krytyczne oraz

tkanki zdrowe; kolejnym krokiem rozwoju technologicznego jest zastosowania modulacji intensywności wiązki (IMRT, z ang. *intensity modulated radiation therapy*) pozwalającej również na zwiększenie dawki podanej na teren guza oraz większą ochronę tkanek zdrowych, uwidaczniającą się w zmniejszaniu częstości odczynów;

- brachyterapia – możliwa do zastosowania u chorych z małym guzem o niskim stopniu złośliwości; polega ona na wprowadzeniu radioaktywnych implantów ( $^{125}\text{I}$ ,  $^{103}\text{Pd}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ) bezpośrednio do tkanki stercza, co implikuje zalety w postaci niewielkiej inwazyjności, zmniejszenia częstości powikłań, krótkiego okresu leczenia oraz obniżenia kosztów; brachyterapię stosuje się jako samodzielną terapię u chorych z grupy małego ryzyka, natomiast dla chorych średniego i wysokiego ryzyka terapia ta powinna być skojarzona z teleradioterapią; stosuje się dwa rodzaje brachyterapii:
  - brachyterapia z użyciem dużych dawek (HDR, z ang. *high dose rate*) – metoda polega na wprowadzeniu źródła radioaktywnego do gruczołu krokowego na bardzo krótki czas – najczęściej jest do iryd-192; brachyterapię HDR łączy się najczęściej z napromienianiem od zewnątrz, co daje wyniki podobne do prostatektomii i lepsze niż zastosowanie konwencjonalnej radioterapii;
  - brachyterapia z użyciem małych dawek (LDR, z ang. *low dose rate*) – jednorazowy zabieg, podczas którego źródło promieniowania umieszcza się na stałe w sterczu (stosuje się jod-125 i pallad-103).

W przypadku dawki frakcjonowanej klasycznie wielkość jej waha się w przedziale od 70-74 Gy, natomiast przy napromienianiu regionalnych węzłów chłonnych dawka na obszar miednicy wynosi 45-50 Gy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w przypadku poddania chorego radioterapii są: biegunki, owrzodzenia odbytnicy, zwężenia i przetoki w obrębie jelita grubego, nietrzymanie moczu, dysuria, zaburzenia wzrodu czy zwężenia cewki (Dadej 2002, EAU 2013, Krzemieniecki 2013, PUO 2013, Siedlecki 2007).

Piętnastoletnie całkowite przeżycia pacjentów z rakiem prostaty leczonych radykalnym napromienianiem w zależności od stadium zaawansowania choroby wynoszą od 44% do 85% (PUO 2013).

Monitorowanie pacjentów z rakiem prostaty leczonych radykalnym napromienianiem opiera się na oznaczaniu stężenia PSA (nadir osiąga po 17-32 miesiącach od zakończenia leczenia) i badaniu *per rectum*. W sytuacji niepowodzenia biochemicznego po radioterapii (określanego jako wzrost stężenia PSA o 2 ng/ml lub więcej powyżej osiągniętego po terapii nadiru) należy rozważyć leczenie hormonalne, natomiast w przypadku izolowanej wznowy miejscowej u wyselekcjonowanej grupy chorych

można zastosować leczenie miejscowe: ratunkową prostatektomię, brachyterapię lub krioterapię (PUO 2013).

#### 1.2.1.7.2.2.1 Radioterapia pooperacyjna

W celu zmniejszenia odsetka chorych, u których dochodzi do wznowy miejscowej, oraz zmniejszenia stężenia PSA stosuje się radioterapię pooperacyjną. Uzupełnienie radykalnej prostatektomii leczeniem napromienianiem można zastosować w grupie chorych w stopniu zaawansowania pT3, z wykrywalnym stężeniem PSA po upływie 3 tygodni od zabiegu operacyjnego oraz z naciekiem nowotworowym w linii cięcia. Z uwagi na duże ryzyko wczesnych i późnych powikłań uzupełniającej radioterapii leczenie powinno zostać przeprowadzone z zastosowaniem techniki konformalnej lub IMRT, a całkowita dawka nie powinna przekroczyć 70 Gy (EAU 2013, PUO 2013).

#### 1.2.1.7.2.2.2 Radioterapia paliatywna

Ten rodzaj leczenia zalecany jest u chorych na raka prostaty w celu zmniejszenia dolegliwości związanych ze zmianami przerzutowymi do kości. Według wytycznych PUO (PUO 2013) wykorzystuje się napromienianie z pól zewnętrznych lub systemowe podanie radioizotopu (stront-89). Dodatkowo, według wytycznych EAU, w leczeniu bolesnych zmian przerzutowych do kości wykorzystać można izotopy samaru-135 (EAU 2013).

Głównym wskazaniem do zastosowania radioterapii paliatywnej jest rak stercza z ogniskami osteosklerotycznymi – stosuje się ją samodzielnie lub w połączeniu z napromienianiem z pól zewnętrznych. Dawka radioterapii zależy od wykorzystywanej metody: jednorazowa wynosi 8-12 Gy, frakcjonowana 20 Gy w 4-5 frakcjach lub 30 Gy w 10 frakcjach. W przypadku pacjentów z wieloogniskowymi przerzutami objawowymi, z krótkim przewidywanym okresem przeżycia, wykonuje się napromienianie połowy ciała jednorazową dawką 6-8 Gy. Po zastosowaniu radioterapii paliatywnej u około 80-90% chorych z rozsiewem do kośćca obserwuje się zmniejszenie dolegliwości bólowych (PUO 2013).

### 1.2.1.7.3 Leczenie zachowawcze

#### 1.2.1.7.3.1 Terapia hormonalna

Z uwagi na fakt, że do rozwoju raka stercza niezbędna jest obecność testosteronu, jakakolwiek forma leczenia prowadząca do zmniejszenia jego stężenia w surowicy lub obszarze gruczołu krokowego określana jest mianem terapii hormonalnej. Powoduje to zmniejszenie objętości nowotworu, poprawę subiektywną i zmniejszenie stężenia PSA w surowicy – zatem leczenie to przyczynia się do spowolnienia choroby, nie skutkuje jednak wyleczeniem pacjenta. Do głównych rodzajów hormonoterapii



pii należą: wytrzebieenie chirurgiczne, zastosowanie analogów lub antagonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (aLHRH, z ang. *lutening hormone releasing hormone analogues or antagonists*), antyandrogenów oraz estrogenów (EAU 2013). Choć hormonoterapia może być stosowana przed leczeniem operacyjnym lub radioterapią, to najczęściej jest metodą wykorzystywaną u chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego i ma charakter paliatywny. Po uzyskaniu dobrego wyniku, u chorych bez przerzutów do kości, hormonoterapię można przerwać i ponowić ją dopiero w przypadku odnotowania progresji schorzenia – może to doprowadzić do opóźnienia wystąpienia hormonooporności. W sytuacji wystąpienia progresji choroby w trakcie hormonoterapii można zastosować inny androgen. W razie odnotowania kolejnej progresji następuje odstawienie leku hormonalnego – może to jednak powodować tzw. remisję z odstawienia, w czasie której czasami stosuje się ketokonazol i prednizon (Krzemieniecki 2013, EAU 2013, Siedlecki 2007).

#### 1.2.1.7.3.1.1 Orchidektomia (kastacja)

Najprostszą formą hormonoterapii, która jest zarazem skuteczna i wolna od dużego ryzyka powikłań, jest wycięcie jąder. Prowadzi ono do szybkiego spadku stężenia testosteronu, ale podobnie jak kastracja farmakologiczna jest związane z obniżeniem libido, impotencją, uderzeniami gorąca, osłabieniem, osteoporozą i niedokrwistością (Krzemieniecki 2013, Siedlecki 2007). Z uwagi na nieodwracalny charakter oraz duży potencjalny wpływ na kondycję psychiczną nie jest akceptowana przez każdego pacjenta (EAU 2013).

#### 1.2.1.7.3.1.2 Kastacja farmakologiczna

Polega ona na przerwaniu osi podwzgórze-przysadka-gonady za pomocą analogów lub ewentualnie antagonistów LHRH. Leki z grupy agonistów gonadoliberyny (goserelina, buserelina, leuprorelina czy tryptorelina) prowadzą do wstępnego wzrostu uwalniania LH i FSH oraz nagłego przejściowego (3-5 dni) wzrostu produkcji testosteronu i zaostrzenia dolegliwości (tzw. *flare up phenomenon*). Ostatecznie jednak agoniści LHRH powodują regulacyjne zmniejszenie liczby receptorów gonadotropinowych w jądrach, a w dalszej konsekwencji obniżenie liczby receptorów w przysadce i hamowania wydzielania LH i FSH (Krzemieniecki 2013, EAU 2013, Siedlecki 2007), stąd wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego zaznaczają, że nie są lekami pierwszej linii (EAU 2013).

##### 1.2.1.7.3.1.2.1 Antagoniści LHRH

Jest to nowa grupa leków mających na celu obniżenie stężenia testosteronu przez natychmiastowe hamowanie wydzielania gonadotropin, bez wywoływania stymulacji receptorów LHRH w początko-



wym okresie ich stosowania, tak jak to następuje w przypadku analogów LHRH. Dostępными lekami z tej grupy są degarelik i abarelik (EAU 2013).

#### 1.2.1.7.3.1.2.2 Całkowita blokada androgenowa

Metoda ta polega na kojarzeniu analogów LHRH z antyandrogenami, które blokują androgeny pochodzenia nadnerczowego. Ta forma terapii prowadzi do przejściowej poprawy klinicznej u prawie wszystkich chorych (Krzemieniecki 2013). Należy mieć jednak na uwadze niespójne dane dotyczące skuteczności takiego leczenia, przez co metoda uważana jest za dyskusyjną (EAU 2013).

#### 1.2.1.7.3.1.3 Antyandrogeny

Działanie antyandrogenów polega na konkurowaniu z testosteronem i DHT o miejsca receptorowe w jądrze komórek gruczołu krokowego, co prowadzi do promowania apoptozy i zahamowania wzrostu raka prostaty. Związki z tej grupy dzielimy ze względu na ich budowę chemiczną na steroidowe (np. octan cyproteronu czy octan medroksyprogesteronu) oraz na niesteroidowe lub czyste (np. nilutamid, flutamid czy bikalutamid). Obie klasy leków konkurują z androgenami na poziomie receptorowym, ale niesteroidowe antyandrogeny mogą również centralnie hamować przysadkę mózgową. Należy w tym miejscu podkreślić, że steroidowe antyandrogeny mają zastosowanie w objawowym leczeniu pomocniczym RGK, nie zaś jako osobna metoda kastracji farmakologicznej (EAU 2013).

#### 1.2.1.7.3.1.4 Opóźniona hormonoterapia

U części pacjentów z wolnym przebiegiem choroby – gdy jedynym objawem schorzenia jest podwyższone stężenie PSA we krwi – wprowadza się tzw. **opóźnioną hormonoterapię**, czyli taką, którą rozpoczyna się w momencie wyraźnej progresji choroby. Postępowanie to prowadzi do uniknięcia działań niepożądanych leczenia oraz zachowania dobrej jakości życia. Takiej formy terapii nie powinno się stosować w przypadku chorych z przerzutami do kości, aby nie doprowadzić do złamań patologicznych (Krzemieniecki 2013).

#### 1.2.1.7.3.2 Inne metody leczenia zachowawczego

U pacjentów z dobrym stanem ogólnym oraz stwierdzoną opornością na kastrację podejmuje się próby zastosowania chemioterapii (mitoksantron i prednizon lub docetaksel). Prowadzone są również badania nad leczeniem celowanym molekularnie z użyciem przeciwciał monoklonalnych (Krzemieniecki 2013).

Z kolei u chorych z przerzutami w kościach dobre efekty dają niektóre bisfosfoniany – np. kwas zoledronowy zmniejsza ból i redukuje częstość powikłań kostnych. Stosuje się także napromienianie

ognisk przerzutowych w kościach. Natomiast systemowe podanie izotopu radioaktywnego, prowadzące do zmniejszenia bólu, znajduje zastosowanie u pacjentów z rozległymi przerzutami i dolegliwościami bólowymi (*Krzemieniecki 2013*).

W leczeniu CRPC badane są zróżnicowane schematy chemioterapii, nie stanowiące leczenia hormonalnego. W tej grupie warto zwrócić uwagę na połączenia **estramustyny** z lekami hamującymi formowanie mikrotubul, takimi jak winblastyna oraz stosowanymi w monoterapii cisplatyną oraz karboplatyną. Dobre wyniki uzyskano w badaniach klinicznych oceniających łączoną chemioterapię estramustyną, etopozydem oraz estramustyną u chorych z niskozróżnicowaną postacią CRPC (*EAU 2013*).

Wytyczne EAU z roku 2013 wymieniają dodatkowo dwie substancje czynne – octan abirateronu oraz lenzalutamid, które znajdują zastosowanie w leczeniu CRPC. Octan abirateronu jest antagonistą izoenzymu cytochromu P CYP17, który w znaczący sposób wpływa na redukcję wewnątrzkomórkowego stężenia testosteronu (*EAU 2013*). Z kolei lenzalutamid jest antyandrogenem o znacznie większym w porównaniu do bikalutamidu powinowactwie do receptora androgenowego, który blokuje migrację receptora do wnętrza jądra komórkowego. Warto zauważyć, że jest to cecha wyróżniająca lenzalutamid spośród innych leków o działaniu antyandrogenowym (wszystkie pozostałe pozwalają na migrację receptora androgenowego do wnętrza jądra).

#### 1.2.1.7.4 Innowacyjne metody leczenia

Należy podkreślić, że informacje w niniejszym podrozdziale odnoszą się do metod eksperymentalnych, której nie znajdują w chwili obecnej szerszego zastosowania w polskiej praktyce klinicznej.

##### 1.2.1.7.4.1 Kriochirurgia stercza

Jest to procedura polegająca na wykorzystaniu technik mrożenia do spowodowania śmierci komórek guza poprzez:

- odwodnienie powodujące denaturację białka;
- bezpośrednie pęknięcie błon komórkowych na skutek wystąpienia kryształków lodu;
- zastoje i mikrozatory naczyń prowadzące do stagnacji mikrokrążenia, a w konsekwencji do niedokrwienia;
- apoptozę.

Chorzy, u których możliwe jest zastosowanie tej techniki, to pacjenci z rakiem gruczołu krokowego ograniczonym do narządu lub z minimalnym objęciem okolic narządu, z wielkością prostaty < 40 ml, stężeniem PSA < 20 ng/ml oraz wynikiem skali Gleasona < 7 punktów (*EAU 2013*).

#### 1.2.1.7.4.2 *Ultrasonografia z działaniem wiązki o wysokiej częstotliwości (HIFU)*

Metoda HIFU (z ang. *high-intensity focused ultrasound*) wykorzystuje skoncentrowane fale ultradźwiękowe emitowane przez przetwornik i powoduje mechaniczne oraz termiczne uszkodzenia tkanek, a także kawitację. Głównym celem HIFU jest doprowadzenie temperatury tkanek powyżej 65° C, co skutkuje martwicą koagulacyjną (EAU 2013).

### 1.3 Projekt programu leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61)

Poniżej przedstawiono proponowane kryteria włączenia oraz wykluczenia do postulowanego programu leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację przy pomocy izotopu radu 223, pochodzące z udostępnionego przez Zleceniodawcę projektu (*PPL Xofigo 2014*).

#### 1. Kryteria kwalifikacji:

- 1) histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka gruczołu krokowego;
- 2) potwierdzenie kastracyjnego stężenia testosteronu (< 50 ng/dl) pomimo prowadzonego farmakologicznego leczenia kastracyjnego (farmakologiczne leczenie kastracyjne powinno być kontynuowane) lub pomimo wykonanej kastracji chirurgicznej;
- 3) progresja nowotworu, tzn.:
  - i. wzrost stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w odstępach co najmniej tygodnia, w tym co najmniej dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi wynosić > 2 ng/ml lub
  - ii. wystąpienie objawów progresji zmian w badaniach obrazowych
- 4) potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości;
- 5) bóle kostne wymagające stałego stosowania leków przeciwbólowych lub paliatywnej radioterapii w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia;
- 6) brak przerzutów do narządów trzewnych (dopuszczalne są przerzuty do węzłów chłonnych miednicy o wymiarze  $\leq 2$ cm w osi krótkiej);
- 7) leczenie docetakselem ukończone co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia radem-223 lub obecność udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania docetakselu;
- 8) stan sprawności ogólnej 0-2 według ECOG;
- 9) wiek powyżej 18 roku życia;
- 10) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
  - i. liczba płytek krwi większa lub równa  $1,0 \times 10^5/\text{mm}^3$ ,
  - ii. bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa  $1500/\text{mm}^3$ ,
  - iii. stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl;
- 11) stężenie bilirubiny  $\leq 1,5$  GGN
- 12) aktywność AST i ALT  $\leq 2,5$  GGN;
- 13) stężenie kreatyniny  $\leq 1,5$  GGN;

14) oczekiwany czas przeżycia > 6 miesięcy.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

## 2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podania wszystkich 6 dawek leku lub do podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

## 3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:

- 1) Współistnienie innego aktywnego nowotworu złośliwego z wyjątkiem raka podstawonokomórkowego skóry, albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji
- 2) istotne klinicznie działania niepożądane spowodowane chemioterapią, nieustępujące w ciągu 4 tygodni od przerywania leczenia (za wyjątkiem utrzymującej się neuropatii)
- 3) leczenie z zastosowaniem strontu-89, samaru-153, renu-186 lub renu-188 w okresie 24 tyg. przed rozpoczęciem leczenia
- 4) kompresja rdzenia kręgowego potwierdzona badaniem klinicznym lub rezonansu magnetycznego, wymagająca zaopatrzenia miejscowego i/lub radioterapii (leczenie radem-223 może zostać podjęte po skutecznym zakończeniu leczenia miejscowego)
- 5) obecność niekontrolowanych leczeniem miejscowym przerzutów do mózgu
- 6) obecność istotnych schorzeń współistniejących:
  - i. niekontrolowana infekcja
  - ii. niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA, choroba Crohna lub wrzodzące zapalenie jelita grubego, mielodysplazja szpiku
- 7) niepoddające się leczeniu nietrzymanie kału
- 8) obecność jakichkolwiek innych stanów lub schorzeń, które w opinii lekarza mogą stanowić przeciwwskazanie do zastosowania radu-223

## 4. Kryteria zakończenia udziału w programie:

- 1) wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności hematologicznej tj. neutropenii lub trombocytopenii w stopniu 3 lub 4 wg CTC, utrzymujące się przez okres > 14 dni, lub utrzymywanie się innej toksyczności w stopniu 4 przez okres > 7 dni pomimo podjętego leczenia objawowego;
- 2) rozpoczęcie nowego leczenia przeciwnowotworowego, leczenia systemowego z zastosowaniem innego preparatu radioizotopowego, napromienianie całego lub poło-

wy ciała, lub zastosowanie leczenia w badaniu klinicznym. Dopuszczalne jest zastosowanie radioterapii paliatywnej na pojedyncze ogniska przerzutowe;

- 3) pogorszenie stanu sprawności ogólnej o co najmniej 2 stopnie wg ECOG w stosunku do wartości wyjściowej;
- 4) progresja PSA rozumiana jako postępujące zwiększenie stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w odstępach tygodnia, z co najmniej dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi być > 2 ng/ml;
- 5) niepoddające się leczeniu nietrzymanie kału
- 6) kompresja rdzenia kręgowego potwierdzona badaniem klinicznym lub rezonansu magnetycznego, która nie może zostać zaopatrzona miejscowo lub której zaopatrzenie wymagałoby opóźnienia podania kolejnej dawki leku o ponad 4 tygodnie;
- 7) jakiegokolwiek inne poważne schorzenie, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwia kontynuację leczenia radem-223.

## 1.4 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Zarejestrowane wskazania do stosowania leku Xofigo, zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego (*PPL Xofigo 2014*), odnoszą się do dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych.

W projekcie programu lekowego (*PPL Xofigo 2014*) populację stanowią pacjenci spełniający dodatkowe warunki, obok tych zdefiniowanych w ChPL: potwierdzenie obecności co najmniej 6 przerzutów do kości oraz wcześniejsze leczenie docetaksem lub obecność udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania docetakselu.

Zatem populację docelową w raporcie stanowią dorośli chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi licznymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych, z progresją choroby (w ocenie PSA lub radiologicznej), po wcześniejszym leczeniu docetaksem lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu.

## 1.5 Oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Zgodnie z projektem programu leczenia raka gruczołu krokowego z udziałem dichlorku radu-223, populacja docelowa obejmuje pacjentów w stanie sprawności 0-2 wg ECOG/WHO, z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości (obecność co najmniej 6 przerzutów), przy braku przerzutów trzewnych, po wcześniejszym leczeniu docetakselem lub z przeciwwskazaniami do jego zastosowania (*PPL Xofigo 2014*). Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano dla pierwszego roku po planowanym wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego (2015 r.).

Prognozowana liczba chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego w Polsce, oszacowana z wykorzystaniem skonstruowanego modelu epidemiologicznego opartego na danych KRN o zapadalności na RGK oraz publikowanych danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości i śmiertelności w CRPC, wynosi 3 286 osób w 2015 r. Na podstawie wyników badania ankietowego oraz odnalezionych danych epidemiologicznych przyjęto, że przerzuty objawowe do kości występują

Odsetek chorych bez stwierdzonych przerzutów trzewnych przyjęto na poziomie 70,5%, w oparciu o charakterystykę wyjściową populacji badania rejestracyjnego dla abirateronu we wskazaniu leczenia CRPC po niepowodzeniu chemioterapii docetakselem (*COU-AA-301; Goodman 2014*). Odsetek pacjentów w stanie sprawności 0-2 wynosi [REDACTED], zgodnie z oszacowaniami wszystkich ekspertów uczestniczących w ankiecie. W dalszym oszacowaniu liczebności populacji docelowej wyróżniono dwie rozłączne podgrupy chorych:

- po niepowodzeniu terapii docetakselem, kwalifikujący się do dalszego aktywnego leczenia
- z przeciwwskazaniami do terapii docetakselem.

Odsetek pacjentów po niepowodzeniu terapii docetakselem, którzy kwalifikują się do dalszego leczenia, oszacowano na 32,4% (rocznej populacji CRPC), w oparciu o założenia analizy podstawowej BIA, przeprowadzonej przez AOTM w ramach analizy weryfikacyjnej dotyczącej zastosowania abirateronu w ramach drugiej linii leczenia CRPC (*AOTM-OT-4351-27/2012*). Na podstawie wyników przeprowadzonej ankiety przyjęto ponadto, że przeciwwskazania do zastosowania docetakselu występują [REDACTED].

Ostatecznie, szacunkowa liczebność populacji docelowej wnioskowanego programu lekowego w pierwszym roku jego realizacji wynosi **464** pacjentów, z czego subpopulacja chorych uprzednio



leczonych docetakselem stanowi **287**, a podgrupa z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakse-  
lu – **177** chorych.

## 1.6 Obecna praktyka kliniczna

### 1.6.1 Wytyczne PUO leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego

W przypadku chorych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wytyczne PUO (*PUO 2013*) zalecają kontynuację rozpoczętej terapii ablacyjnej analogiem LHRH oraz zastosowanie jednego z chemioterapeutyków: docetakselu, mitoksantronu lub kabazytakselu, zaznaczając, że docetaxel i kabazytaxel mogą wpływać na wydłużenie przeżycia chorych, natomiast w celu zmniejszenia dolegliwości bólowych stosuje się mitoksantron i docetaxel. W przypadku nieskuteczności docetakselu można w kolejnej linii rozważyć kabazytaxel z prednizonem.

Wytyczne PUO wskazują także, na nowe leki hormonalne możliwe do zastosowania w tej grupie chorych – abirateron i enzalutamid.

Celem zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości można zastosować kwas zoledronowy, opóźniający wystąpienie niepożądanych zdarzeń kostnych (złamania patologiczne, złamania kręgow), ale nie wpływający na opóźnienie progresji, przeżycie ogólne i jakość życia. Innym lekiem stosowanym w tym celu jest denosumab, nie wpływa on jednak na parametry przeżycia lub jakość życia (*PUO 2013*).

Celem zmniejszenia dolegliwości bólowych związanych z przerzutami kostnymi, w zależności od ich lokalizacji, wielkości i liczby oraz ryzyka wystąpienia złamań kompresyjnych, można zastosować radioterapię paliatywną wiązkami zewnętrznymi lub podanie radioizotopu (stront 89). Brachyterapię systemową można wykorzystać w przypadku ognisk osteosklerotycznych — samodzielnie lub w połączeniu z napromienianiem od zewnątrz. W przypadku przerzutów wielogniskowych i krótkiego przewidywanego czasu przeżycia można zastosować radioterapię połowy ciała.

Wytyczne wskazują także, na możliwość zastosowania izotopu Ra-223 u chorych z opornym na kastrację nowotworem i przerzutami ograniczonymi do kości. Postępowanie to wpływa na wydłużenie przeżycia całkowitego i opóźnienie wystąpienia niepożądanych zdarzeń kostnych (*PUO 2013*).

### 1.6.2 Program leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)

W chwili powstawania niniejszego opracowania w warunkach polskich realizowany jest program leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, który refundowany jest ze środków publicznych, a w ramach którego stosowany jest octan abirateronu. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia oraz wykluczenia do omawianego programu, pochodzące z załącznika do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych

specjalnego przeznaczenia żywniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (MZ 24/02/2014).

### Kryteria kwalifikacji do leczenia octanem abirateronu

1. Do leczenia octanem abirateronu w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego:
  - 1.1. Rozpoznanego histologicznie (dopuszczalne kwalifikowanie chorych, u których rozpoznanie ustalono w przeszłości cytologicznie, kiedy histologiczne badanie nie było standardem postępowania diagnostycznego);
  - 1.2. W stadium oporności na kastrację, określonym na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 2,0 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryteriów w pkt 1.3);
  - 1.3. Z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, określoną na podstawie:
    - 1) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowych (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml lub
    - 2) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;
  - 1.4. W stanie sprawności 0-1 według klasyfikacji WHO;
  - 1.5. W wieku powyżej 18. roku życia.

*Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.*

Do programu kwalifikowani są również pacjenci dotychczas leczeni z zastosowaniem octanu abirateronu w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem, że zostali zakwalifikowani do leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej przed 1 stycznia 2014 r. oraz przed rozpoczęciem leczenia nie spełniali kryteriów wyłączenia z programu.

### 2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

### 3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu

- 3.1. Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;

- 3.2. Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Klasa B lub C wg Child-Pugh);
- 3.3. Aktywność aminotransferaz równa lub przekraczająca 2,5-krotną wartość górnego zakresu normy;
- 3.4. Wcześniejsze stosowanie ketokonazolu;
- 3.5. Niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego.

#### 4. Kryteria wyłączenia z programu

- 4.1. Wystąpienie objawów nadwrażliwości na octan abirateronu lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 4.2. Progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:
  - 1) progresja kliniczna:
    - a. progresja bólu określona jako:
      - włączenie nowego opioidu na dłużej niż 2 tygodnie lub
      - wystąpienie SRE (skeletal related events - zdarzeń kostnych) lub
    - b. pogorszenie sprawności pacjenta (wg. klasyfikacji WHO) do co najmniej stopnia 2,
  - 2) progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowych, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml,
  - 3) progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzonych w badaniu RTG.

#### **Dla potwierdzenia progresji dwa z powyższych kryteriów muszą wystąpić łącznie**

- 4.3. Wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;
- 4.4. Rezygnacja świadczeniobiorcy.

## 1.7 Opis ocenianej interwencji Xofigo® (dichlorek radu 223)

Ocenianą interwencją jest stosowanie preparatu Xofigo (dichlorek radu) w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości, bez przerzutów trzewnych.

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 7 maja listopada 2014 roku (*ChPL Xofigo 2014*).

### 1.7.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Bayer Pharma AG 13342 Berlin Niemcy.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/13/873/001.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu i data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 13 listopada 2013.

### 1.7.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: Różne radiofarmaceutyki lecznicze

### 1.7.3 Kod ATC

V10XX03.

### 1.7.4 Dostępne preparaty

Xofigo, 1000 kBq/mL, roztwór do wstrzykiwań.

Każdy ml roztworu zawiera 1000 kBq dichlorku radu Ra 223 (dichlorek radu-223), co odpowiada 0,53 ng radu-223 w dniu kalibracji. Rad jest obecny w roztworze w postaci wolnego jonu.

Każda fiolka zawiera 6 mL roztworu (6,0 MBq dichlorku radu-223 w dniu kalibracji).

### 1.7.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.

Rad-223 jest emitерem cząstek alfa a jego czas połowicznego rozpadu wynosi 11,4 dnia. Swoista aktywność radu-223 to 1,9 MBq/ng.

Sześćoetapowy rozpad radu-223 do ołowiu-207 następuje poprzez krótkożyciowe produkty rozpadu i towarzyszą mu emisje promieniowania alfa, beta i gamma o różnych energiach i prawdopodobień-

stwach emisji. Część energii emitowanej z radu-223 i jego produktów rozpadów w postaci cząstek alfa wynosi 95,3% (zakres energii 5,0-7,5 MeV). Część emitowana w postaci cząstek beta wynosi 3,6% (przeciętne energie to 0,445 MeV i 0,492 MeV), a część emitowana w postaci promieniowania gamma wynosi 1,1% (zakres energii 0,01-1,27 MeV).

### **Mechanizm działania**

Xofigo jest terapeutycznym produktem radiofarmaceutycznym, emitującym cząstki alfa.

Jego aktywna część, rad-223 (w postaci dichloru radu-223), naśladuje wapń i selektywnie obiera za cel kości, zwłaszcza obszary przerzutów do kości, poprzez tworzenie kompleksów z minerałem kostnym - hydroksyapatytem. Wysoce liniowy transfer energii emiterów alfa (80 keV/mikrometr) prowadzi do wysokiej częstości pęknięć podwójnych łańcuchów DNA w sąsiadujących komórkach nowotworowych, co prowadzi do silnego działania cytotoksycznego. Dodatkowe skutki działania produktu na mikrośrodowisko guza, w tym osteoblasty oraz osteoklasty może przyczynić się do skuteczności obserwowanej in vivo. Zasięg cząstek alfa radu-223 wynosi poniżej 100 mikrometrów (mniej niż 10 średnic komórek), co minimalizuje uszkodzenie otaczających tkanek prawidłowych.

### **Działanie farmakodynamiczne**

W porównaniu z placebo występowała istotna różnica na korzyść produktu leczniczego Xofigo dla wszystkich pięciu biomarkerów surowiczych obrotu metabolicznego kości, badanych w randomizowanym badaniu fazy II (markery tworzenia kości: frakcja kostna fosfatazy alkalicznej [ALP], całkowita ALP i N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I [PINP], markery resorpcji kości: C-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu typu I [S-CTX-I] i usieciowany C-telopeptyd kolagenu typu I [ICTP]).

Dane farmakokinetyczne, dotyczące biodystrybucji i dozymetrii uzyskano z 3 badań fazy I. Dane farmakokinetyczne uzyskano u 25 pacjentów przy aktywnościach w zakresie od 46 do 250 kBq/kg. Dane farmakokinetyczne, dotyczące biodystrybucji i dozymetrii uzyskano u 6 pacjentów po aktywności 100 kBq/kg podawanej dwukrotnie, w odstępie 6 tygodni, i u 10 pacjentów po aktywnościach 50, 100 lub 200 kBq/kg.

### **Wchłanianie**

Produkt leczniczy Xofigo jest podawany w postaci wstrzyknięcia dożylnego i tym samym jest w 100% biodostępny.

**Dystrybucja i wychwyty przez narządy**

Po wstrzyknięciu dożylnym rad-223 ulega szybko klirensowi z krwi i jest wprowadzany głównie do kości i przerzutów kostnych lub jest wydalany do jelita.

Piętnaście minut po wstrzyknięciu około 20% wstrzykniętej aktywności pozostało we krwi. Po 4 godzinach około 4% wstrzykniętej aktywności pozostało we krwi, zmniejszając się do mniej niż 1% 24 godziny po wstrzyknięciu. Objętość dystrybucji była większa niż objętość krwi wskazując na dystrybucję do kompartmentów obwodowych.

Po 10 minutach po wstrzyknięciu aktywność obserwowano w kości i w jelicie. Poziom aktywności w kości był w zakresie od 44% do 77% po 4 godzinach po wstrzyknięciu.

Nie zaobserwowano istotnego wychwyty w innych narządach, takich jak serce, wątroba, nerki, pęcherz moczowy i śledziona, po 4 godzinach po wstrzyknięciu.

**Metabolizm**

Rad-223 jest izotopem ulegającym rozpadowi i nie jest metabolizowany.

**Eliminacja**

Wydalenie z kałem jest główną drogą eliminacji z organizmu. Około 5% jest wydalane w moczu i nie ma dowodów na wydalanie przez wątrobę i drogi żółciowe.

Pomiary całego ciała 7 dni po wstrzyknięciu (z korektą liczby rozpadów) wskazują, że mediana 76% podanej aktywności była wydalona z organizmu. Na szybkość eliminacji dichlorku radu-223 z przewodu pokarmowego wpływ ma duża zmienność szybkości pasażu jelitowego wśród populacji, z normalnym zakresem opróżniania jelit od raz na dobę do raz na tydzień.

**Liniowość lub nieliniowość**

Właściwości farmakokinetyczne dichlorku radu-223 były liniowe w badanym zakresie aktywności (46 do 250 kBq/kg).

### 1.7.6 Wskazania

Produkt leczniczy Xofigo jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych.

### 1.7.7 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Xofigo powinien być podawany wyłącznie przez personel upoważniony do stosowania produktów radiofarmaceutycznych w wyznaczonych placówkach klinicznych i po ocenie pacjenta przez wykwalifikowanego lekarza.

#### **Dawkowanie**

Schemat dawkowania produktu leczniczego Xofigo to aktywność 50 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xofigo powyżej 6 wstrzyknięć.

#### ***Pacjenci w podeszłym wieku***

Ogólnie nie zaobserwowano różnic w bezpieczeństwie stosowania lub w skuteczności między pacjentami w podeszłym wieku (w wieku  $\geq 65$  lat) i młodszymi pacjentami (w wieku  $< 65$  wieku) w badaniu fazy III. U pacjentów w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest uznawane za konieczne.

#### ***Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby***

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xofigo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Ponieważ rad-223 nie jest ani metabolizowany przez wątrobę ani wydalany poprzez żółć, nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na farmakokinetykę dichlorku radu-223.

Dostosowanie dawki nie jest uznawane za konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### ***Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek***

W badaniu klinicznym fazy III nie zaobserwowano istotnych różnic bezpieczeństwa stosowania lub w skuteczności między pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CLCR]):



- 50 do 80 ml/min) a pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi (CLCR: 30 do 50 ml/min) zaburzeniami czynności nerek są ograniczone. Nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężkimi (CLCR < 30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową chorobą nerek.

Jednak ze względu na fakt, że wydalanie w moczu jest minimalne i główną drogą eliminacji jest wydalanie z kałem, nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności nerek miały wpływ na farmakokinetykę dichloru radu-223.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest uznawane za konieczne.

### ***Dzieci i młodzież***

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xofigo u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Stosowanie tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży we wskazaniu raka gruczołu krokowego nie jest właściwe.

### ***Sposób podawania***

Produkt leczniczy Xofigo jest przeznaczony do podania dożylnego. Należy go podawać w postaci powolnego wstrzyknięcia (zazwyczaj do 1 minuty).

Cewnik lub kaniulę do wkłucia dożylnego należy przepłukać izotonicznym roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań przed wstrzyknięciem i po wstrzyknięciu produktu leczniczego Xofigo.

## **1.7.8 Przeciwwskazania**

Nie są znane przeciwwskazania do stosowania produktu Xofigo.

## **1.7.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### **Zahamowanie czynności szpiku kostnego**

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo zgłaszano zahamowanie czynności szpiku kostnego, w szczególności małopłytkowość, neutropenię, leukopenię i pancytopenię.

Dlatego konieczne jest przeprowadzenie oceny hematologicznej przed rozpoczęciem leczenia oraz przed każdą dawką produktu leczniczego Xofigo. Przed pierwszym podaniem bezwzględna liczba neutrofili (ang. *absolute neutrophil count*, ANC) powinna wynosić  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , liczba płytek  $\geq 100 \times 10^9/l$  i hemoglobina  $\geq 10,0$  g/dl. Przed kolejnymi podaniami ANC powinna wynosić  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , a liczba płytek  $\geq 50 \times 10^9/l$ . W przypadku braku poprawy tych wartości w ciągu 6 tygodni po podaniu ostatniej

dawki produktu leczniczego Xofigo mimo otrzymania standardowego leczenia, dalsze leczenie produktem leczniczym Xofigo należy kontynuować tylko po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z potwierdzonym zmniejszeniem rezerwy szpikowej, np. po uprzednim leczeniu cytotoksycznymi produktami leczniczymi i (lub) po radioterapii (ang. *external beam radiation therapy*, EBRT) oraz u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i zaawansowanym rozsiewem w kościach (EOD4 „superscan”). U tych pacjentów w badaniu fazy III odnotowano zwiększoną liczbę przypadków działań niepożądanych widocznych w obrazie krwi, takich jak neutropenia i trombocytopenia.

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa leczenia cytotoksyczną chemioterapią po leczeniu produktem Xofigo. Dostępne są ograniczone dane wskazujące, że pacjenci otrzymujący leczenie cytotoksyczne po leczeniu produktem Xofigo wykazują podobny profil hematologiczny w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chemioterapię po stosowaniu placebo.

#### **Choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie okrężnicy**

Nie badano ani bezpieczeństwa stosowania, ani skuteczności produktu leczniczego Xofigo u pacjentów z chorobą Crohna i z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Biorąc pod uwagę wydalanie produktu Xofigo z kałem, promieniowanie może powodować nasilenie ostrego zapalenia jelit. Produkt Xofigo należy stosować wyłącznie po wnikliwej ocenie korzyści do ryzyka u pacjentów z ostrym zapaleniem jelit.

#### **Ucisk rdzenia kręgowego**

U pacjentów z nieleczonym zagrażającym lub potwierdzonym uciskiem rdzenia kręgowego należy zakończyć standardowe leczenie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia produktem leczniczym Xofigo.

#### **Złamania kości**

U pacjentów ze złamaniami kości należy wykonać stabilizację ortopedyczną złamań przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia produktem leczniczym Xofigo.

### **Martwica kości szczęki**

U pacjentów leczonych bisfosfonianami i Xofigo nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki (ang. *osteonecrosis of the jaw*, ONJ). W badaniu III fazy u 0,67% pacjentów (4/600) otrzymujących produkt Xofigo zaobserwowano przypadki ONJ w porównaniu z 0,33% pacjentów (1/301) otrzymującymi placebo. Niemniej, wszyscy pacjenci z ONJ byli również poddani wcześniejszemu lub równoczesnemu leczeniu bisfosfonianami (np. kwas zoledronowy) oraz wcześniejszej chemioterapii (np. docetaksel).

### **Wtórne nowotwory złośliwe**

Produkt leczniczy Xofigo przyczynia się do ogólnej długoterminowej, kumulującej się ekspozycji pacjenta na promieniowanie. Długoterminowe, skumulowane narażenie na promieniowanie może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka i rozwoju wad dziedzicznych. Szczególnie może dojść do zwiększenia ryzyka wystąpienia kostniakomięsaka (*osteosarcoma*), zespołu mielodysplastycznego i białaczki. W badaniach klinicznych w czasie obserwacji trwającej do trzech lat nie zgłoszono przypadków raka wywołanego przez produkt leczniczy Xofigo.

### **Substancje pomocnicze o znanym działaniu**

W zależności od podanej objętości ten produkt leczniczy może zawierać do 2,35 mmol (54 mg) sodu na dawkę. Należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

#### **1.7.10 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

### **Ogólne ostrzeżenia**

Produkty radiofarmaceutyczne powinny być odbierane, stosowane i podawane wyłącznie przez upoważniony personel w wyznaczonych placówkach klinicznych. Odbiór, przechowywanie, stosowanie, przenoszenie i usuwanie odpadów produktu leczniczego Xofigo są przedmiotem przepisów prawnych i (lub) odpowiednich pozwoleń właściwej oficjalnej instytucji.

Produkt leczniczy Xofigo powinien być stosowany w sposób spełniający zarówno wymagania bezpieczeństwa w zakresie promieniowania, jak i jakości farmaceutycznej. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności w zakresie aseptyki.

### **Ochrona radiologiczna**

Promieniowanie gamma związane z rozpadem radu-223 i jego produktami rozpadu umożliwia pomiar radioaktywności produktu leczniczego Xofigo i wykrycie skażenia za pomocą standardowych urządzeń.

Podawanie radiofarmaceutyków powoduje zagrożenie dla innych osób związane z zewnętrznym promieniowaniem lub skażeniem którego źródłem mogą być rozpryski moczu, kał, wymiociny itp. Dlatego należy podjąć środki ostrożności w zakresie ochrony radiologicznej zgodnie z przepisami krajowymi i lokalnymi. Należy zachować ostrożność podczas używania wyposażenia takiego jak pasy przyłóżku szpitalnym, które mogą mieć kontakt z płynami ustrojowymi. Chociaż rad-223 jest głównie emitentem promieniowania alfa, promieniowanie gamma i beta jest związane z rozpadem radu-223 i jego radioaktywnymi izotopami będącymi produktami rozpadu. Narażenie na promieniowanie zewnętrzne związane z przygotowaniem dawek dla pacjentów jest znacznie niższe w porównaniu z innymi produktami radiofarmaceutycznymi do celów terapeutycznych, ponieważ podana radioaktywność będzie zazwyczaj wynosić poniżej 8 MBq. Jednak zgodnie z zasadą ALARA (ang. As Low As Reasonably Achievable) w celu minimalizacji narażenia na promieniowanie zalecane jest ograniczenie czasu spędzanego w obszarach napromieniania do minimum, maksymalizacja odległości do źródeł promieniowania i stosowanie odpowiedniego ekranowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub odpadki należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Wszystkie materiały używane w związku z przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego Xofigo należy traktować jako odpady radioaktywne.

#### **1.7.11 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### **Antykoncepcja u mężczyzn**

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu leczniczego Xofigo na reprodukcję zwierząt.

Z powodu potencjalnego wpływu na spermatogenezę, związanego z promieniowaniem, należy doradzić mężczyznom, aby stosowali skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do 6 miesięcy po okresie leczenia produktem leczniczym Xofigo.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Produkt leczniczy Xofigo nie jest wskazany do stosowania u kobiet. Produkt leczniczy Xofigo nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet, które są w ciąży lub przypuszczają, że mogą być w ciąży, lub karmią piersią.

### **Płodność**

Nie ma danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Xofigo na płodność u ludzi.

Na podstawie badań na zwierzętach istnieje potencjalne ryzyko, że promieniowanie z produktu leczniczego Xofigo mogłoby spowodować działania niepożądane wpływające na płodność. Pacjenci powinni zasięgnąć porady na temat możliwości pobrania nasienia do przechowywania przed leczeniem.

#### **1.7.12 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Ponieważ nie można wykluczyć interakcji z wapniem i fosforanami, należy rozważyć przerwanie przyjmowania tych substancji i (lub) witaminy D na kilka dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Xofigo.

Jednoczesna chemioterapia i stosowanie produktu leczniczego Xofigo może mieć działanie addytywne na zahamowanie czynności szpiku kostnego. Nie określono ani bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności jednoczesnej chemioterapii i stosowania produktu leczniczego Xofigo.

#### **1.7.13 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie ma dowodów ani nie oczekuje się, aby produkt leczniczy Xofigo miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **1.7.14 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji**

W chwili obecnej dichlorek radu (Xofigo) nie jest refundowany ze środków publicznych w warunkach polskich (MZ 22/08/2014).

## 1.8 Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania dichlorku radu w leczeniu raka gruczołu krokowego

Celem odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących zastosowania dichlorku radu (Xofigo) w leczeniu dorosłych pacjentów z pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości przeprowadzono wyszukiwanie (z ang. *rapid review*) w obrębie portali oraz stron internetowych następujących towarzystw i związków medycznych:

- *European Association of Urology (EAU)*,
- *European Society of Medical Oncology (ESMO)*,
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*,
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*,
- *Polskiej Unii Onkologii (PUO)*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania informacje dotyczące izotopu radu 223 odnaleziono w dokumentach *EAU*, *ESMO*, *NCCN* oraz *PUO*.

**Eksperci EAU** wskazują, że izotop radu 223 może być zastosowany u pacjentów chorujących na objawowego, przerzutowego raka gruczołu krokowego, który jest oporny na kastrację (*EAU 2014*).

Podobnie **wytyczne ESMO** (*Horwich 2013*) informują o korzystnym wpływie zastosowania izotopu radu 223 u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

**W wytycznych NCCN** zastosowanie radu 223 (bez towarzyszącej chemioterapii) wymienione zostało jako jedna z opcji postępowania (obok podawania docetakselu, mitoksantronu, octanu abirateronu oraz enzalutamidu) u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami odległymi, jak również w kolejnej linii leczenia, obok octanu abirateronu i kabazytakselu, po wcześniejszym zastosowaniu docetakselu – wskazanie kategorii 1 (*NCCN 2014.2*).

Polskie **wytyczne PUO** z roku 2013 wśród opcji radioterapii paliatywnej wymieniają izotop radu 223, który można zastosować u chorych z objawowymi przerzutami ograniczonymi tylko do kości w przebiegu raka opornego na kastrację (*PUO 2013*).

Data ostatniego wyszukiwania: 18 września 2014 r.

## 1.9 Dobór komparatorów celem porównawczej oceny preparatu Xofigo® (dichlorek radu 223)

Interwencją ocenianą w niniejszym raporcie jest dichlorek radu 223 (Xofigo), którego stosowanie wskazane jest u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją choroby, po wcześniejszym leczeniu docetakselem lub z przeciwwskazaniami do jego zastosowania (*PPL Xofigo 2014*). Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych komparatorem powinna być istniejąca praktyka, zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego, która potencjalnie może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję (*AOTM 04/01/2010*).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 02/04/2012*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych **możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Wytyczne Polskiej Unii Onkologii u chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wymieniają 3 chemioterapeutyki ze wskazaniami do zastosowania jako chemioterapia paliatywna w tej grupie chorych: docetaksel, kabazytaksel i mitoksantron oraz nowe leki o działaniu hormonalnym: abirateron oraz enzalutamid (*PUO 2013*). Z kolei eksperci ankietowani w ramach badania przeprowadzonego na potrzeby niniejszego raportu wskazali, że najczęstszą formą leczenia u chorych z CRPC w pierwszej linii jest chemioterapia docetakselem, a poszczególne interwencje wraz ze średnimi częstościami ich zastosowania podanymi przez ankietowanych zestawiono w tabeli poniżej (pełne wyniki ankiety przedstawiono w *Aestimo 2014a*).

Tabela 5. Interwencje stosowane w leczeniu chorych z CRPC – opinia ekspertów.

Rodzaj leczenia	Lek. med. Artur Drobnik	dr n. med. Iwona Skoneczna	dr n. med. Paweł Wiechno	Średnia
Leczenie wyłącznie objawowe (BSC):	■	■		■
Chemioterapia:				
docetaksel	■	■	■	■
mitoksantron	■	■		■
Inne: badanie kliniczne	■			■
Inne: radioterapia paliatywna		■		■

Rodzaj leczenia	Lek. med. Artur Drobnik	dr n. med. Iwona Skoneczna	dr n. med. Paweł Wiechno	Średnia
Inne: radioizotopy samar, stront		■		■
Inne: deksametazon			■	■
Suma:	■	■		■

Należy zaznaczyć, że kabazytaksel i enzalutamid nie są na chwilę powstawania niniejszego opracowania lekami refundowanymi w warunkach polskich (MZ 24/02/2014). Z kolei mitoksantron jest lekiem niedopuszczonym do obrotu na terytorium RP i refundowanym – po sprowadzeniu w trybie importu docelowego – w przypadkach, gdy jego zastosowanie jest niezbędne do ratowania życia (NFZ DGL 07/08/2013). Zgodnie z opinią eksperta odnaniezoną w analizie ekonomicznej dotyczącej leczenia raka gruczołu krokowego z zastosowaniem bikalutamidu, flutamidu, gosereliny, leuproreliny i tryptoreliny, przygotowanej na zlecenie Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM-OT-0380), mitoksantron jest lekiem niezwykle rzadko stosowanym. Eksperti ankietowani na potrzeby niniejszego raportu wymienili mitoksantron jako opcję terapeutyczną stosowaną

■. Ponadto wytyczne PUO wskazują mitoksantron jako lek nie wpływający na wydłużenie przeżycia chorych, a jedynie stosowany celem zmniejszenia dolegliwości bólowych (PUO 2013).

W tej sytuacji **u chorych z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację i przeciwwskazaniami do podania docetakselu**, poza najlepszym **postępowaniem objawowym**, nie ma refundowanej ze środków publicznych interwencji, która byłaby zgodna z obecnymi wytycznymi praktyki klinicznej.

Z kolei biorąc pod uwagę grupę chorych po leczeniu docetakselem, należy zwrócić uwagę na realizowany w warunkach polskich refundowany ze środków publicznych **program leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego**, w ramach którego pacjenci **po leczeniu docetakselem** mają możliwość otrzymania leczenia **octanem abirateronu** (MZ 24/02/2014).

Ponadto na ocenę AOTM oczekuje enzalutamid (Xtandi), stosowany w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby. Ponieważ nie jest to technologia opcjonalna refundowana obecnie ze środków publicznych, a także nie jest znana jej ustalona cena, nie została uznana za właściwy komparator w populacji po leczeniu docetakselem.



Biorąc pod uwagę powyższe informacje, jak również opierając się na wytycznych Oceny Technologii Medycznych (AOTM 04/01/2010), zasadnym wydaje się przyjęcie:

- **najlepszej standardowej opieki medycznej/postępowania objawowego** (*Best Standard of Care*) jako komparatora dla dichlorku radu 223 **w grupie pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego i przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu** oraz
- **octanu abirateronu** jako najlepszego komparatora dla dichlorku radu 223 w leczeniu chorych **z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego po leczeniu docetakselem**.

Przedstawiony dobór komparatorów jest zgodny z opinią przedstawioną we wstępnej wersji rekomendacji NICE dla leku Xofigo, gdzie zaznaczono, że odpowiednim komparatorem dla radu 223 w populacji po zastosowaniu docetakselu jest **abirateron**, natomiast **najlepszą opiekę medyczną (BSC)** można uznać za komparator dla chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu (NICE 2014).

## 1.10 Opis technologii opcjonalnych i ich statusu refundacyjnego

**Najlepsza standardowa opieka medyczna/leczenie objawowe (BSC)** obejmująca kontynuację hormonalnej terapii ablacyjnej, bisfosfoniary, leczenie przeciwbólowe, radioterapię paliatywną, kortykosteroidy, estrogeny, estramustynę, ketokonazol, antyandrogeny.

### **Octan abirateronu (Zytiga)**

Octan abirateronu (Zytiga) jest zamieniany *in vivo* do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 $\alpha$ -hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego (*ChPL Zytiga 2014*).

W chwili obecnej abirateron jest refundowany ze środków publicznych dla chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w ramach Programu leczenia raka gruczołu krokowego opisanego w części B.56. załącznika do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r. (*MZ 22/08/2014*).

## 1.11 Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny dichlorku radu 223

Rak prostaty, zwłaszcza w stadiach zaawansowanych, w znaczny sposób ogranicza jakość życia chorych oraz skraca ich przeżycie. Z tego względu jako główne punkty końcowe należy przyjąć jakość życia, przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby i bezpieczeństwo.

Dodatkowo analizie poddać należy odpowiedź na stosowane leczenie według stężeń PSA, który uznawany jest za najlepszy marker odpowiedzi na leczenie raka gruczołu krokowego. Ponadto, należy zauważyć, że wzrost stężenia PSA u chorych po kastracji jest wyznacznikiem zwiększenia ilości komórek nabłonkowych gruczołu krokowego i przemawia za progresją choroby nowotworowej. Wysokie odsetki odpowiedzi stwierdzanej w oparciu o stężenie PSA wiążą się z lepszym przeżyciem chorych (EAU 2013).

Zmiany kostne są szczególnie istotne jako źródło dolegliwości bólowych, występujących u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową (Krzakowski 2013). Z tego względu ważnym punktem końcowym wydaje się ocena wpływu leczenia na jakość życia chorych, w szczególności za sprawą zmniejszenia dolegliwości bólowych.

W analizie ekonomicznej zastosować należy jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *quality adjusted life years*), które są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTM 4/01/2010).

## 1.12 Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących produktu Xofigo® stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (CRPC) z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych przeszukiwano dokumenty oraz portale następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*.

Dane na temat leku Xofigo lub substancji czynnej rad 223 odnaleziono jedynie na stronach brytyjskiej NICE, niemieckiej IQWiG i francuskiej HAS.

Eksperti *National Institute for Health and Clinical Excellence* w adnotacji z sierpnia 2014 r. informują o toczącej się ocenie dichlorku radu 223 w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na leczenie hormonalne – następne spotkanie komisji oceniającej lek przewidziane jest na dzień 12 listopada 2014 r. (*NICE 2014*).

Niemiecka agencja *IQWiG* w dniu 1 kwietnia 2014 r. opublikowała raport HTA wskazując na znaczną dodatkową korzyść odnoszoną po zastosowaniu dichlorku radu 223 u pacjentów chorujących na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, u których nie można zastosować chemioterapii docetakselem, w podgrupie pacjentów do 65. roku życia (niezależnie od leczenia bisfosfonianami) oraz w podgrupie chorych powyżej 65. roku życia leczonych bisfosfonianami (*IQWiG 2014*). W analizie przedstawiono również informacje o niewielkiej dodatkowej korzyści płynącej z zastosowania dichlorku radu 223 u chorych w wieku co najmniej 65 lat, bez leczenia bisfosfonianami (*IQWiG 2014*).

W decyzji z dnia 2 kwietnia 2014 r. francuska HAS uznała za zasadne wpisanie leku Xofigo na listę leków refundowanych we wskazaniu: leczenie chorych z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych (*HAS 2014*).

Data ostatniego wyszukiwania: 18 września 2014 r.

## 1.13 Zakres analiz

### 1.13.1 Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dichloru radu (preparat Xofigo). Zostanie ona przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4. stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 04/01/2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych, z progresją choroby, po wcześniejszym leczeniu docetakselem lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – dichlorek radu 223 podawany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – octan abirateronu w przypadku chorych z progresją po leczeniu docetakselem lub najlepsza standardowa opieka medyczna/postępowanie objawowe w przypadku pacjentów z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – przeżycie całkowite, czas do wystąpienia niepożądanych zdarzeń kostnych, czas do progresji PSA, odpowiedź na leczenie w ocenie biochemicznej, ocena jakości życia i bezpieczeństwo.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

### 1.13.2 Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Xofigo® należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). Zaleca się rozważanie zyskanych lata życia (LYG) jako dodatkowej miary efektu. W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTM 04/01/2010). W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi komparatorami należy rozważyć przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Xofigo® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania dichloru radu 223 we wskazaniu leczenia CRPC oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Tech-

nologii Medycznych (wersja 2.1), stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (AOTM 4/01/2010).

### 1.13.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji preparatu Xofigo® w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia dichlorem radu 223 jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu Xofigo® w wykazie leków refundowanych stosowanych w programie lekowym.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, opinii ekspertów klinicznych oraz historycznych danych dotyczących refundacji leków należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do programu lekowego z zastosowaniem leku Xofigo®. W oparciu o zgromadzone dane należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualną pozycję rynkową alternatywnych metod leczenia w populacji docelowej, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTM 04/01/2010) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

## 2 Piśmiennictwo

- Aestimo 2014a** Kaczor MP, Pawlik D, Serafin B, Wójcik R. Xofigo® (dichlorek radu-223) w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych. Analiza ekonomiczna., wersja 1.0. Kraków, 2014.
- AOTM 4/01/2010** Zarządzenie nr 1/2010 prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.  
Dostępne online pod adresem:  
[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne\\_hta/2010/Zarzadzenie\\_Nr\\_1\\_0401\\_2010.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1_0401_2010.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 18 września 2014 r.
- AOTM-OT-0380** Zometa (kwas zoledronowy) w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-0380.
- AOTM-OT-4351-27/2012** Wniosek o objęcie refundacją leku Zytiga (octan abirateronu), tabletki, 250 mg, 120 szt. Analiza weryfikacyjna. Nr AOTM-OT-4351-27/2012  
Dostępne online pod adresem:  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/113/AWA/113\\_AWA\\_OT-4351-27\\_Zytiga\\_rak\\_gruczolu\\_krokowego\\_2013.04.30.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/113/AWA/113_AWA_OT-4351-27_Zytiga_rak_gruczolu_krokowego_2013.04.30.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 18 września 2014 r.
- Bianchini 2011** Bianchini D, de Bono JS. Continued targeting of androgen receptor signalling: a rational and efficacious therapeutic strategy in metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur. J. Cancer. 2011;47 Suppl 3:S189–194.
- ChPL Xofigo 2014** Xofigo -EMA/H/C/002653 Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 7 maja 2014 r.  
Dostępne on-line pod adresem:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002653/WC500156172.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002653/WC500156172.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 18 września 2014 r.
- ChPL Zytiga 2014** 18/07/2014 Zytiga -EMA/H/C/002321 -PSUV/0019. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 6 sierpnia 2014 r.  
Dostępne on-line pod adresem:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002321/WC500112858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 18 września 2014 r.
- Dadej 2002** Dadej R, Cieśliński P, Kwias Z. Rak stercza. Współczesna Onkologia 2002;6(2):108-116.
- Didkowska 2009** Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2009.
- Didkowska 2009** Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2011.
- EAU 2014** N. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, Cornford P, Joniau S, Mason MD, Matveev V, van der Kwast TH, van der Poel H, Rouvière O, Wiegel T. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology aktualizacja kwiecień 2014.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.uroweb.org/>  
Data ostatniego dostępu: 18 września 2014 r.
- Goodman 2014** Goodman OB Jr1, Flaig TW2, Molina A3, Mulders PF4, Fizazi K5, Suttman H6, Li J7, Kheoh T3, de Bono JS8, Scher HI9. Exploratory analysis of the visceral disease subgroup in a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate can-



cer. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2014 Mar;17(1):34-9..

- HAS 2014** COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. 2 avril 2014. XOFIGO 1000 kBq/ml, solution injectable.  
Dostępne online pod adresem: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13429\\_XOFIGO%20Ins\\_Avis%20\\_CT13429.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13429_XOFIGO%20Ins_Avis%20_CT13429.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 18 września 2014 r.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Horwich 2013** Horwich A, Parker C, de ReijkeT, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi106–vi114, 2013: vi104–vi114.
- IQWiG 2014** IQWiG-Berichte – Nr. 215. Radium-223-dichlorid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostępne online pod adresem: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-420/A14-02\\_Radium-223-dichlorid\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-420/A14-02_Radium-223-dichlorid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 18 września 2014 r.
- KRN 2014** Krajowy Rejestr Nowotworów. Epidemiologia. Dostępne online pod adresem: <http://onkologia.org.pl/k/epidemiologia/>  
Data ostatniego dostępu: 18 września 2014 r.
- Krzakowski 2013** Krzakowski M, Herman K, Maciejewski B, et al. Leczenie nowotworów. W: Gajewski P (red.). Interna Szczeklika Podręcznik chorób wewnętrznych 2014. Medycyna Praktyczna. Kraków, 2014; 2181-2205.
- Krzemieniecki 2013** Krzemieniecki K, Rak gruczołu krokowego. W: Gajewski P (red.). Interna Szczeklika Podręcznik chorób wewnętrznych 2014. Medycyna Praktyczna. Kraków, 2014; 2216-2218.
- Matuszewski 2003** Matuszewski M, Matuszewska K, Jassem J. Leczenie operacyjne raka gruczołu krokowego. Współczesna Onkologia 2003;7(3):171-175.
- Milecki 2008** Milecki P. Kinetyka zmian stężenia swoistego antygeny dla prostaty (PSADT i PSAV) jako czynnik prognostyczny w raku stercza. Współczesna Onkologia 2008;12(8):354-362.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 22/08/2014** DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.64. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.  
Dostępne online pod adresem: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2014/64/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/64/akt.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 18 września 2014 r.
- NCCN 2014.2** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer Version 2.2014 z dnia 1 kwietnia 2014 r.  
Dostępne online pod adresem: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)  
Data ostatniego dostępu: 18 września 2014 r.
- NFZ DGL 07/08/2013** Zarządzenie Nr 41/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5617>  
Data ostatniego dostępu 18 września 2014 r.

- NICE 2014** Radium-223 dichloride for treating metastatic hormone relapsed prostate cancer with bone metastases. [Prostate cancer (hormone relapsed, bone metastases) - radium-223 dichloride [ID576]].  
Dostępne online pod adresem: <http://guidance.nice.org.uk/TAG/345>  
Data ostatniego dostępu: 18 września 2014 r.
- NIH 2006** National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Prostate Enlargement: Benign Prostatic Hyperplasia.  
Dostępne online pod adresem:  
<http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/pdf/ProstateEnlargement.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 18 września 2014 r.
- Parker 2013** Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, i in. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(3):213–23.
- PPL Xofigo 2014** Projekt Programu leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Materiały zleceńodawcy.
- PUO 2013** Borówka A, Fijuth J, Potemski P. Rak gruczołu krokowego. W: Nowotwory układu moczowo-płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok.  
Dostępne online pod adresem:  
[http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_07\\_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 18 września 2014 r.
- RK AOTM 36/2012** 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”.
- Siedlecki 2007** Siedlecki P. Wprowadzenie do aktualnych zagadnień postępowania w raku gruczołu krokowego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2007;3(2):52-55.
- Terlikiewicz 2006** Terlikiewicz J, Makarewicz R, Lebioda A, Wronczewska A, Kabacińska R, Zuchora A. Ocena objętości gruczołu krokowego przy użyciu TRUS i NMR u chorych na raka stercza. *Współczesna Onkologia* 2006;10(9):459-463.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

# Załączniki

Rozdział

III

### 3.1 Opis komparatora octan abirateronu -Zytiga®

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 6 sierpnia 2014 roku (*ChPL Zytiga 2014*).

#### 3.1.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/11/714/001.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 5 września 2011 r.

#### 3.1.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne.

#### 3.1.3 Kod ATC

L02BX03.

#### 3.1.4 Dostępne preparaty

Zytiga, 250 mg, tabletki.

#### 3.1.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

##### Mechanizm działania

Octan abirateronu (Zytiga) jest zamieniany *in vivo* do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 $\alpha$ -hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17 $\alpha$ -hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach.

Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenia androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie agonistami LHRH lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie produktem leczniczym Zytiga zmniejsza stężenie testo-

steronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z agonistami LHRH (lub orchidektomią).

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

Zytiga zmniejsza stężenie testosteronu i innych androgenów w surowicy do wartości niższych niż uzyskiwane po zastosowaniu samych agonistów LHRH lub za pomocą orchidektomii. Wynika to z wybiórczego hamowania enzymu CYP17 niezbędnego do biosyntezy androgenów. Specyficzny antygen gruczołu krokowego (PSA) służy jako biomarker u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. W badaniu klinicznym fazy III, u pacjentów którzy mieli niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii z zastosowaniem taksanów, 38% pacjentów leczonych produktem leczniczym Zytiga, versus 10% otrzymujących placebo, uzyskało co najmniej 50% zmniejszenie wartości PSA w porównaniu do wartości wyjściowych.

#### Wchłanianie

Po doustnym podaniu na czczo octanu abirateronu, czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosił około 2 godziny.

Podawanie octanu abirateronu z pokarmem w porównaniu do podawania na czczo skutkowało nawet 10-krotnym zwiększeniem [AUC] i 17-krotnym [ $C_{max}$ ] zwiększeniem średniego całkowitego wpływu abirateronu na organizm, zależnego od zawartości tłuszczu w posiłku. Biorąc pod uwagę różnorodność zawartości i składu posiłków, przyjmowanie produktu leczniczego Zytiga z posiłkami może potencjalnie skutkować dużą zmiennością ekspozycji. Dlatego produktu leczniczego Zytiga nie wolno przyjmować razem z pokarmem. Należy go przyjmować, co najmniej dwie godziny po posiłku i nie należy nic spożywać przez co najmniej jedną godzinę po zażyciu produktu leczniczego Zytiga. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.

#### Dystrybucja

Znakowany  $^{14}C$ -abirateron wiąże się z ludzkimi białkami osocza w 99,8%. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 5630 l, co sugeruje że abirateron podlega znacznej dystrybucji w tkankach obwodowych.

#### Metabolizm

Po doustnym podaniu znakowanego octanu  $^{14}C$ -abirateronu w kapsułkach, octan abirateronu jest hydrolizowany do abirateronu, który następnie podlega metabolizmowi m.in. sulfuryzacji, hydroksylacji i utlenianiu głównie w wątrobie. Większość krążącej promieniotwórczości (około 92%) jest znaj-

dowane w postaci metabolitów abirateronu. Z 15 wykrytych metabolitów, 2 podstawowe metabolity, siarczan abirateronu i siarczan N-tlenku abirateronu, stanowią około 43% całkowitej promieniotwórczości każdy.

### Eliminacja

Na podstawie danych uzyskanych od zdrowych osób średni okres półtrwania abirateronu w osoczu wynosi około 15 godzin. Po doustnym podaniu dawki 1000 mg znakowanego octanu <sup>14</sup>C- abirateronu około 88% dawki promieniotwórczej znajduje się w kale a około 5% w moczu. Większość składników znalezionych w kale stanowi niezmieniony octan abirateronu i abirateron (odpowiednio około 55% i 22% podanej dawki).

### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Zbadano farmakokinetykę octanu abirateronu u osób z istniejącymi wcześniej łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio Klasa Child-Pugh A i B) oraz w grupie kontrolnej zdrowych osób. Całkowite narażenie organizmu na abirateron po pojedynczym doustnym podaniu dawki 1000 mg zwiększało się odpowiednio o 11% i 260% u osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Średni okres półtrwania abirateronu wydłużył się do około 18 godzin u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i do około 19 godzin u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z występującymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Produktu leczniczego Zytiga nie należy stosować u pacjentów z występującymi wcześniej umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów, u których wystąpi hepatotoksyczność podczas leczenia może być konieczne zawieszenie leczenia lub dostosowanie dawki.

### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Porównano farmakokinetykę octanu abirateronu u pacjentów z krańcowym stadium choroby nerek stabilnych na hemodializie z dopasowaną grupą kontrolną osób z prawidłową czynnością nerek. Całkowite narażenie organizmu na abirateron po pojedynczym doustnym podaniu dawki 1000 mg nie zwiększyło się u dializowanych pacjentów z krańcowym stadium choroby nerek. Nie jest konieczne zmniejszanie podawanej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w tym z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Brak danych klinicznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u tych pacjentów.

### 3.1.6 Wskazania

Produkt leczniczy Zytiga jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia, opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

### 3.1.7 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka wynosi 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z pokarmem (patrz informacja o sposobie podawania). Przyjmowanie produktu leczniczego z pokarmem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron.

Produkt leczniczy Zytiga należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.

Należy oceniać aktywność aminotransferaz przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia a następnie co miesiąc. Ciśnienie tętnicze krwi, stężenie potasu w surowicy i zastój płynów należy oceniać co miesiąc.

W przypadku pominięcia dawki dobowej zarówno produktu leczniczego Zytiga, jak prednizonu lub prednizolonu należy wznowić leczenie zwykle zalecaną dawką dobową następnego dnia.

#### *Hepatotoksyczność*

U pacjentów, u których wystąpi działanie hepatotoksyczne podczas leczenia (aktywność aminotransferazy alaninowej [AIAT] zwiększy się ponad 5 razy powyżej górnej granicy normy [GGN]), należy natychmiast wstrzymać leczenie. Wznowienie leczenia po powrocie testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych może być kontynuowane w zmniejszonej dawce dobowej 500 mg (dwie tabletki) raz na dobę. U pacjentów, u których wznowiono leczenie należy badać aktywność aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez trzy miesiące a następnie co miesiąc. W razie nawrotu hepatotoksyczności podczas stosowania zmniejszonej dawki 500 mg na dobę, należy przerwać leczenie.

W przypadku wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności (aktywność AIAT zwiększona ponad 20 razy powyżej górnej granicy normy) kiedykolwiek podczas terapii, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Zytiga i nie rozpoczynać go ponownie.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z występującymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, Klasa A wg Child-Pugh.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa B wg Child-Pugh) wykazano około 4-krotne zwiększenie całkowitego wpływu abirateronu na organizmu po jednorazowej dawce doustnej 1000 mg octanu abirateronu. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności wielokrotnych dawek octanu abirateronu podawanych pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa B lub C wg Child-Pugh). Nie można określić zaleceń dotyczących dostosowania dawki i należy unikać stosowania produktu leczniczego Zytiga u tych pacjentów.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych klinicznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u tych pacjentów.

### *Dzieci i młodzież*

Nie istnieje odpowiednie zastosowanie produktu leczniczego w tej populacji, gdyż rak gruczołu krokowego nie występuje u dzieci i młodzieży.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Zytiga należy przyjmować co najmniej dwie godziny po posiłku oraz nie należy jeść i pić przez co najmniej jedną godzinę po przyjęciu produktu. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.

#### **3.1.8 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Kobiety które są lub mogą prawdopodobnie być w ciąży.

#### **3.1.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Nadciśnienie, hipokaliemia i zastój płynów wynikające z nadmiaru mineralokortykosteroidów

Badanie fazy III produktu leczniczego Zytiga nie obejmowało pacjentów z niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym, istotną klinicznie chorobą serca potwierdzoną zawałem mięśnia sercowego lub tętniczymi zdarzeniami zakrzepowymi w okresie ostatnich 6 miesięcy, z ciężką lub niestabilną



dusznicą bolesną lub niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA (z ang. *New York Heart Association*) lub pacjentów z frakcją wyrzutową serca < 50%. Produkt leczniczy Zytiga należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie. Nie określono bezpieczeństwa u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory < 50% lub z niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA. Przed rozpoczęciem leczenia należy poddać leczeniu nadciśnienie i wyrównać hipokaliemię.

Zytiga może powodować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów w konsekwencji zwiększonych stężeń mineralokortykosteroidów wynikających z hamowania CYP17. Jednoczesne podawanie kortykosteroidów hamuje uwalnianie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), skutkując zmniejszeniem częstości występowania i nasilenia tych działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których tętniczego krwi, hipokaliemia (np.: u stosujących glikozydy nasercowe), lub zastój płynów (np.: u pacjentów z niewydolnością serca), ciężką lub niestabilną dusznicą bolesną, niedawno przebyłym zawałem serca czy arytmia komorową, lub u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Przed leczeniem i następnie co najmniej raz w miesiącu należy badać ciśnienie krwi, stężenie potasu w surowicy i objawy zastojów płynów.

#### Hepatotoksyczność

W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych prowadzące do przerwania leczenia lub zmiany dawki. Należy oceniać aktywność aminotransferaz w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia a następnie co miesiąc. Jeśli kliniczne objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazują na hepatotoksyczność, należy natychmiast dokonać pomiaru aktywności aminotransferaz w surowicy, w szczególności AIAT. Jeśli kiedykolwiek aktywność AIAT zwiększy się ponad 5 krotnie powyżej górnej granicy normy należy natychmiast przerwać leczenie i szczegółowo monitorować czynność wątroby. Wznówić leczenie w zmniejszonej dawce można tylko po powrocie testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych.

W przypadku wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności (aktywność AIAT zwiększona ponad 20 razy powyżej górnej granicy normy) kiedykolwiek podczas terapii, należy przerwać leczenie i nie rozpoczynać ponownie terapii.

Pacjentów z czynnym lub objawowym wirusowym zapaleniem wątroby nie włączono do badań klinicznych; dlatego nie ma danych potwierdzających celowość zastosowania produktu leczniczego Zytiga w tej populacji.

### Odstawianie kortykosteroidów i zabezpieczenie sytuacji stresogennych

Zaleca się zachowanie ostrożności i obserwację w kierunku występowania objawów niewydolności nadnerczy, gdy pacjentom odstawia się prednizon lub prednizolon. Jeśli stosowanie produktu leczniczego Zytiga jest kontynuowane po odstawieniu kortykosteroidów, pacjentów należy obserwować w kierunku występowania objawów nadmiaru mineralokortykosteroidów.

Jeśli pacjenci stosujący prednizon lub prednizolon mogą być narażeni na wyjątkowy stres, może być wskazane zwiększenie dawki kortykosteroidów przed, w trakcie i po sytuacji stresogennej.

### Gęstość kości

U mężczyzn z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (rak gruczołu krokowego oporny na kastrację) może wystąpić zmniejszenie gęstości kości. Stosowanie produktu leczniczego Zytiga w skojarzeniu z glikokortykosteroidami może nasilić to działanie.

### Wcześniejsze stosowanie ketokonazolu

U pacjentów, którzy stosowali wcześniej ketokonazol w leczeniu raka gruczołu krokowego można spodziewać się słabszej odpowiedzi na leczenie.

### Nietolerancja substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten produkt leczniczy zawiera również ponad 1 mmol (lub 27,2 mg) sodu w dawce czterech tabletek. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę niskosodową.

## **3.1.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Zytiga u kobiet w ciąży. Produktu leczniczego Zytiga nie stosuje się u kobiet w wieku rozrodczym. Przypuszcza się, że zastosowanie inhibitora CYP17 przez ciążarną może wywoływać zmiany stężeń hormonów, które mogą zaburzać rozwój płodu.

### Antykoncepcja mężczyzn i kobiet

Nie wiadomo czy abirateron lub jego metabolity są wykrywalne w nasieniu. Konieczne jest stosowanie prezerwatywy w przypadku aktywności seksualnej pacjenta z kobietą będącą w ciąży.

W przypadku aktywności seksualnej pacjenta z kobietą w okresie rozrodczym konieczne jest stosowanie prezerwatywy jednocześnie z inną skuteczną metodą antykoncepcyjną.

#### Ciąża

Produktu leczniczego Zytiga nie stosuje się u kobiet. Octan abirateronu jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży lub mogących zajść w ciążę.

#### Karmienie piersią

Produktu leczniczego Zytiga nie stosuje się u kobiet. Nie wiadomo czy octan abirateronu lub jego metabolity wydzielane są do mleka ludzkiego.

#### Płodność

Nie przeprowadzono badań szkodliwego wpływu octanu abirateronu na reprodukcję. Brak danych dotyczących płodności.

### **3.1.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Podawanie z pokarmem znacząco zwiększa wchłanianie octanu abirateronu. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zytiga podawanego razem z pokarmem. Produktu leczniczego Zytiga nie wolno podawać razem z pokarmem.

W badaniu określającym wpływ octanu abirateronu (w skojarzeniu z prednizonem) na pojedynczą dawkę deksametozonu będącego substratem CYP2D6, całkowite narażenie na deksametozon (pole pod krzywą, AUC) zwiększyło się około 2,9 razy. AUC<sub>24</sub> deksametozonu, czynnego metabolitu deksametozonu zwiększyło się o około 33%.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania produktu leczniczego Zytiga jednocześnie z produktami leczniczymi aktywowanymi lub metabolizowanymi przez CYP2D6, szczególnie z produktami leczniczymi z wąskim indeksem terapeutycznym. Należy rozważyć zmniejszenie dawki produktów leczniczych z wąskim indeksem terapeutycznym metabolizowanych przez CYP2D6. Przykłady produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2D6: metoprolol, propranolol, dezypramina, wenlafaksyna, haloperydol, rysperydon, propafenon, flekainid, kodeina, oksykodon i tramadol (ostatnie trzy produkty wymagają CYP2D6 do wytworzenia metabolitów czynnych przeciwbólowo).

W oparciu o dane *in vitro*, Zytiga jest substratem cytochromu CYP3A4. Nie badano w warunkach *in vivo* wpływu na farmakokinetykę abirateronu silnych inhibitorów CYP3A4 (np.: ketokonazolu, itrakonazolu, klarytromycyny, atazanawiru, nefazodonu, sakwinawiru, telitromycyny, rytonawiru, indyna-

wiru, nelfinawiru, worykonazolu) lub induktorów (np.: fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, ryfabutyiny, ryfapentyny, fenobarbitalu). Podczas terapii należy unikać lub stosować z zachowaniem ostrożności silne inhibitory i induktory CYP3A4.

### **3.1.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Zytiga nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **3.1.13 Obecne reguły refundacji dotyczące leku Zytiga®**

Octan abirateronu dostępny jest dla polskich pacjentów bezpłatnie w ramach Programu Leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (MZ 22/08/2014).

### 3.2 Opis statusu refundacyjnego komparatorów dichlorku radu 223

Octan abirateronu dostępny jest dla polskich pacjentów bezpłatnie w ramach Programu Leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (MZ 22/08/2014). Glikokortykosteroidy doustne (prednizon, prednizolon) stosowane w skojarzeniu z abirateronem, jak również w ramach leczenia objawowego (BSC), są refundowane w ramach wykazu „A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” za odpłatnością ryczałtową lub bezpłatnie w zakresie wskazań „Nowotwory złośliwe” (MZ 22/08/2014).

Farmakoterapia i inne świadczenia stosowane w ramach najlepszego leczenia objawowego (NFZ) są refundowane ze środków publicznych w ramach:

- Wykazu leków aptecznych: leki przeciwbólowe w tym opioidy, leki przeciwzapalne, antyandrogeny, agoniści LHRH, glikokortykosteroidy doustne;
- Katalogu chemioterapii: kwas zoledronowy w zakresie wskazań: „C.68. Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego w przypadku: prewencji powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości”;
- Katalogu radioterapii z zakresu świadczeń szpitalnych (teleradioterapia);
- Katalog zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie (terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości - podanie izotopu strontu lub izotopu samaru).

Tabela 6. Status refundacyjny, ceny oraz poziom finansowania abirateronu (MZ 22/08/2014).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Abirateroni acetat	Zytiga, tabl., 250 mg	120 tabl.	1121.0, Octan abirateronu	14644,80	15377,04	15377,04	B.56.	bezpłatne	0 zł

Tabela 7. Status refundacyjny, ceny oraz poziom finansowania prednizonu i prednizolonu (MZ 22/08/2014).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Zakres wskazań objętych refundacją
Prednisonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 tabl.	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	13,75	ryczałt	3,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.		8,32	ryczałt	8,32	
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	12,10	ryczałt	9,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.		29,62	ryczałt	5,33	
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.		20,34	ryczałt	11,69	
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.		27,95	ryczałt	8,52	
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.		8,32	bezpłatne	7,14	
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.		12,10	bezpłatne	6,18	
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	29,62	bezpłatne	0,00	Nowotwory złośliwe
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.		20,34	bezpłatne	8,49	
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.		27,95	bezpłatne	4,25	

### 3.3 Spis tabel

<i>Tabela 1. Objawy raka prostaty w zależności od stadium zaawansowania choroby (Dadej 2002).</i> .....	13
<i>Tabela 2. Klasyfikacja stopnia zaawansowania (TNM) raka gruczołu krokowego (EAU 2013).</i> .....	16
<i>Tabela 3. Poszczególne grupy ryzyka na podstawie zaawansowania klinicznego (Krzemieniecki 2013, Siedlecki 2007).</i> .....	17
<i>Tabela 4. Czynniki definiujące opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (EAU 2013).</i> .....	17
<i>Tabela 5. Interwencje stosowane w leczeniu chorych z CRPC – opinia ekspertów.</i> .....	47
<i>Tabela 6. Status refundacyjny, ceny oraz poziom finansowania abirateronu (MZ 22/08/2014).</i> .....	70
<i>Tabela 7. Status refundacyjny, ceny oraz poziom finansowania prednizonu i prednizolonu (MZ 22/08/2014).</i> .....	70

### 3.4 Spis wykresów

<i>Wykres 1. Schemat leczenia raka gruczołu krokowego w zależności od stadium zaawansowania guza (PUO 2013).</i> .....	19
--	----