

**Abirateron (Zytiga®)
w leczeniu opornego na kastrację
raka gruczołu krokowego
z przerzutami**

Analiza problemu decyzyjnego



██████████
██████████ 2015

Autorzy raportu:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłżecka 24
02-135 Warszawa
tel.: (+48 22) 237 60 00

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Cezary Kiwała, ckiwala@its.jnj.com
Health & External Affairs Manager
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłżecka 24, 02-135 Warszawa
tel.: (+48 22) 237 60 00

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis treści

Spis treści	5
Skróty i akronimy	7
Słowa kluczowe	9
1 Cel analizy	10
2 Problem zdrowotny w kontekście klinicznym	11
2.1 Definicja jednostki chorobowej.....	11
2.2 Patogeneza i czynniki ryzyka	11
2.3 Objawy.....	15
2.4 Epidemiologia.....	15
2.5 Przebieg choroby.....	20
2.6 Rokowanie.....	21
2.7 Rozpoznanie i diagnostyka.....	24
2.8 Jakość życia	26
2.9 Postępowanie terapeutyczne w raku gruczołu krokowego	29
2.9.1 Zasady ogólne.....	29
2.9.2 Wytyczne kliniczne	29
2.9.2.1 Polskie Towarzystwo Urologiczne	29
2.9.2.2 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2013)	30
2.9.2.3 <i>European Association of Urology</i> (EAU 2015)	32
2.9.2.4 <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE 2014)	38
2.9.2.5 <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN 2015).....	41
2.9.2.6 <i>European Society of Medical Oncology</i> (ESMO 2015)	48
2.9.2.7 <i>American Urological Association</i> (AUA 2015)	50
2.9.2.8 <i>American Society of Clinical Oncology</i> i <i>Cancer Care Ontario</i> (ASCO/CCO 2014)	52
2.9.3 Podsumowanie.....	53
2.10 Rekomendacje refundacyjne dla abirateronu	55
3 Populacja (P)	58
4 Oceniana interwencja (I)	59
4.1 Mechanizm działania.....	59
4.2 Zarejestrowane wskazania.....	60
4.3 Przeciwwskazania	60

4.4	Działania niepożądane.....	60
4.5	Dawkowanie i sposób podawania.....	64
4.6	Przedawkowanie.....	65
5	Interwencja alternatywna – komparator (C).....	66
5.1	Prednizon.....	69
5.1.1	Mechanizm działania	69
5.1.2	Zarejestrowane wskazania	71
5.1.3	Przeciwwskazania	73
5.1.4	Działania niepożądane	73
5.1.5	Dawkowanie i sposób podawania	75
5.1.6	Przedawkowanie.....	75
6	Efekty zdrowotne (O)	76
7	Dotychczasowa ocena AOTM.....	79
8	Aktualny status finansowania ze środków publicznych.....	83
9	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	85
10	Problem decyzyjny według schematu PICO	87
11	Aneks	89
11.1	Krótki Inwentarz Bólu (BPI-SF)	89
11.2	Kwestionariusz Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworów (FACT-P)	89
11.3	Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG-2).....	90
11.4	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).....	90
11.5	Skala Gleasona	91
11.6	Skala Karnofsky’ego	92
11.7	Kryteria RECIST	92
11.8	Klasyfikacja zaawansowania miejscowego wg TNM.....	94
	Spis tabel	95
	Spis rycin	96
	Piśmiennictwo	97

Skróty i akronimy

ABI	abirateron
ADT	ablacja androgenowa (ang. <i>androgen deprivation therapy</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
AUA	<i>American Urological Association</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BPI-SF	Krótki Inwentarz Bólu (<i>Brief Pain Inventory–Short Form</i>)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CRPC	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i>)
3D-CRT	radioterapia konformalna w oparciu o planowanie trójwymiarowe (ang. <i>3D conformal radiotherapy</i>)
EAU	Europejskie Towarzystwo Urologiczne (<i>European Association of Urology</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FACT-P	kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka stercza (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HRQL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IGRT	radioterapia sterowana obrazem (ang. <i>image guided radiotherapy</i>)
IMRT	terapia modulacji intensywności wiązki (ang. <i>intensity modulated radiation therapy</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
LHRH	hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. <i>luteinizing hormone releasing hormone</i>)
mCRPC	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (ang. <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i>)

NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCWG-2	<i>Prostate Cancer Working Group-2</i>
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PSA	swoisty antygen sterczowy (ang. <i>prostate specific antigen</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RGK	rak gruczołu krokowego
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. <i>Tumor Node Metastasis</i>)
TRUS	ultrasonografia przezodbytnicza (ang. <i>transrectal ultrasonography</i>)
TURP	przezcewkowa elektroresekcja stercza (ang. <i>transurethral resection of the prostate</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Słowa kluczowe

abirateron, prednizon, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami, analiza problemu decyzyjnego

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych abirateronu (Zytiga®, Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.; ABI) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. Populację docelową zdefiniowano, jako chorych ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* i wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona (patrz rozdz. 3).

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) w odniesieniu do zastosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).¹

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego preparatu;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

2 Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

2.1 Definicja jednostki chorobowej

Rak gruczołu krokowego (RGK, kod C61 wg klasyfikacji ICD-10 Światowej Organizacji Zdrowia, ang. *World Health Organization*, WHO) należy do nowotworów złośliwych. Ponad 95% RGK stanowią gruczolakoraki.^{2,3}

RGK powstaje w 70% przypadków w obwodowej części gruczołu krokowego, często wielogniskowo. W początkowym, trwającym do kilku lat stadium choroby, RGK jest ograniczony do narządu i niemy klinicznie. W fazie inwazyjnej nacieka okoliczne tkanki i narządy, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonerwowych. Dochodzi do powstawania przerzutów drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Zajmowane są regionalne węzły chłonne. Przerzuty odległe często dotyczą kości, rzadziej wątroby, płuc i mózgu.²

Chorzy z progresją raka gruczołu krokowego są prawie we wszystkich przypadkach poddawani leczeniu hormonalnemu, które polega na obniżeniu stężenia testosteronu do poziomu kastracyjnego, poprzez kastrację chirurgiczną lub farmakologiczną.⁴

Określenie „oporny na kastrację rak gruczołu krokowego” dotyczy bardzo heterogenicznej choroby, obejmującej różne kohorty chorych o zróżnicowanym czasie przeżycia. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego do kryteriów rozpoznania opornego na kastrację raka gruczołu krokowego należą:⁵

- kastracyjne stężenie testosteronu w surowicy (< 50 ng/dl lub < 1,7 nmol/l);
- progresja biochemiczna: podwyższone stężenie PSA w 3 kolejnych pomiarach (w odstępach tygodniowych), przy czym w 2 z tych oznaczeń wzrost stężenia PSA o 50% wartości *nadiru* (wartość minimalna), przy PSA >2 ng/ml

lub

- progresja radiologiczna: pojawienie się dwóch lub więcej nowych zmian w scyntygrafii kośćca lub progresja zmian w tkankach miękkich zgodnie z kryteriami RECIST.

2.2 Patogeneza i czynniki ryzyka

Czynniki odpowiedzialne za powstawanie raka gruczołu krokowego nie są w pełni znane. Za stymulację proliferacji tkanki gruczołowej stercza odpowiadają wolny testosteron i jego silniej działający metabolit – dihydrotestosteron, które wiążą się z receptorami androgenowymi.⁴

Mechanizmy powstawania raka opornego na kastrację są zróżnicowane i nie w pełni poznane. Do wybiórczego wzrostu komórek niewrażliwych na androgeny, które z czasem mogą dominować wśród komórek guza, przyczynia się blokada androgenowa. Zmiana normalnej stymulacji androgenowej pełni najprawdopodobniej główną rolę w patogenezie RGK androgenoniezależnego. Oporność na działanie androgenów może być

spowodowana mutacjami genu receptora androgenowego, które powodują zmianę ekspresji tych receptorów lub ich wrażliwości na androgeny. Do mechanizmów niezależności od androgenów mogą należeć zaburzenia procesu apoptozy w wyniku działania onkogenów. Wysoki poziom ekspresji bcl-2 spotyka się częściej w miarę progresji RGK, a mechanizmem, za którego pomocą bcl-2 początkuje apoptozę, wydaje się regulacja integralności mikrotubuli.^{6,7,8} Najbardziej aktywne chemioterapeutyki w CRPC działają przez hamowanie tworzenia mikrotubuli. Mutacja genu supresji nowotworów (p53) występuje częściej w przypadku raka androgenoniezależnego. Wykazano, że nadmierna ekspresja genów bcl-2 i p53 w preparatach z prostatektomii jest czynnikiem przemawiającym za bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym.^{9,10,11} W progresji RGK istotną rolę mogą pełnić peptydowe czynniki wzrostowe, np. czynnik wzrostowy naskórka, który jest silnym mitogenem wobec komórek zrębu i nabłonka stercza. Produkowany miejscowo w dużych ilościach ma działanie stymulujące na drodze parakrynej. W przypadku raków androgenoniezależnych stymulacja autokryjna może nabrać większego znaczenia i w obecności czynnika wzrostowego naskórka może umożliwić niekontrolowany wzrost.¹²

Zwiększenie liczby receptorów androgenowych obserwuje się w $1/3$ tkanek CRPC, co może prowadzić do nadwrażliwości na androgeny.¹³

Mutacje receptorów androgenowych mogą prowadzić do zmiany funkcji receptorów androgenowych.^{14,15,16} Ponieważ mutacje te dotyczą jedynie subpopulacji komórek nowotworowych, jest mało prawdopodobne, aby były odpowiedzialne za całe spektrum stanów niezależnych od receptorów androgenowych.¹⁷ Mutacje receptorów androgenowych mogą być związane z selektywnym działaniem antyandrogenów.¹⁸

Istnieją dwie przeciwstawne teorie wyjaśniające powstawanie CRPC. Zgodnie z teorią klonalną rozwój CRPC odzwierciedla proliferację populacji „uśpionych” komórek opornych na leczenie kastracyjne w obrębie androgenozależnego guza. Teoria klonalna sugeruje, iż ADT indukuje selektywny, nadmierny wzrost agresywnych hormonoopornych klonów komórek raka gruczołu krokowego wykazujących ekspresję różnych właściwości komórkowych i molekularnych nieobecnych w wyjściowych androgenozależnych komórkach nowotworowych. Klony CRPC powstają w wyniku mutacji nabytych w trakcie progresji raka prowadzących do uzyskania przez komórki nowotworowe androgenoniezależności. Teoria adaptacyjna zakłada, że komórki CRPC powstają w wyniku zmian genetycznych w obrębie komórek androgenozależnych, do której dochodzi w trakcie ADT:

- amplifikacja i nadekspresja receptorów androgenowych,
- mutacje powodujące uzyskanie funkcji (ang. *gain-of-function*, GOF),
- deregulacja kontroli receptor androgenowy/koregulator/korepresor,
- wewnątrzkomórkowa steroidogeneza,
- aktywacja receptora androgenowego niezależna od liganda.^{19,20}

O ryzyku wystąpienia raka gruczołu krokowego i umieralności na niego można wnioskować na podstawie badań swoistego antygenu sterczowego. Zależność rozwoju raka gruczołu krokowego od poziomu PSA we krwi przedstawiono w rozdz. 2.7. Przy stężeniu PSA we krwi w zakresie 3,1-4 ng/ml ryzyko wystąpienia raka stercza wynosi 26,9%. Przy stężeniu PSA nieprzekraczającym 0,5 ng/ml ryzyko wynosi 6,6%.⁵

Trzy najważniejsze czynniki ryzyka rozwoju RGK to: podeszły wiek, pochodzenie etniczne, czynniki dziedziczne.⁵

RGK rozpoznaje się zwykle po 65 rż.³ Wg danych Centrum Onkologii w Polsce w 2012 roku odnotowano pojedyncze przypadki zachorowań na raka gruczołu krokowego u mężczyzn w wieku do 45 roku życia, a najwięcej zachorowań obserwowano u mężczyzn w wieku 70-74 lat (2 122 zachorowań, 20%).²¹ U chorych do 50 roku życia w 2012 roku raportowano pojedyncze przypadki zgonów, najwięcej zgonów obserwowano u chorych w wieku 80-84 lat (974 zgony, 23%).²¹ Liczbę zachorowań i zgonów na raka gruczołu krokowego (kod C61 wg klasyfikacji ICD-10 Światowej Organizacji Zdrowia) w Polsce w 2012 roku w podziale na grupy wiekowe wg Raportów na podstawie danych Centrum Onkologii zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 1. Liczba (odsetek) zachorowań i zgonów z powodu raka gruczołu krokowego (kod C61 wg ICD-10) w zależności od wieku – dane z 2012 roku.²¹

Przedział wiekowy chorych	Liczba (odsetek) zachorowań	Liczba (odsetek) zgonów
0-4	0 (0)	0 (0)
5-9	0 (0)	0 (0)
10-14	0 (0)	0 (0)
15-19	0 (0)	0 (0)
20-24	1 (0)	0 (0)
25-29	1 (0)	1 (0)
30-34	0 (0)	0 (0)
35-39	0 (0)	0 (0)
40-44	6 (0)	3 (0)
45-49	52 (0,005)	9 (0,002)
50-54	317 (0,03)	49 (0,01)
55-59	914 (0,08)	169 (0,04)
60-64	1 850 (0,17)	363 (0,09)

Przedział wiekowy chorych	Liczba (odsetek) zachorowań	Liczba (odsetek) zgonów
65-69	2 094 (0,19)	415 (0,10)
70-74	2 122 (0,20)	609 (0,15)
75-79	1 852 (0,17)	851 (0,20)
80-84	1 166 (0,11)	974 (0,23)
≥ 85	423 (0,04)	756 (0,18)
razem	10 798 (1)	4 199 (1)

W patogenezie raka gruczołu krokowego mogą brać udział czynniki hormonalne, genetyczne, środowiskowe i zawodowe.

Na prawdopodobną rolę androgenów wskazuje brak raka gruczołu krokowego u mężczyzn poddanych kastracji przed osiągnięciem dojrzałości. Zahamowanie procesu nowotworowego w następstwie orchiektomii (chirurgiczne usunięcie jąder) lub podania egzogennych estrogenów również wskazuje na rolę hormonów płciowych w patogenezie tego nowotworu, jednakże rola ta nie została jeszcze w pełni poznana.

Na udział czynników genetycznych w rozwoju RGK wskazuje zwiększone ryzyko rozwoju raka gruczołu krokowego u krewnych chorych z tym nowotworem (ryzyko zachorowania jest co najmniej 2 razy większe, jeśli chorował krewny I stopnia i 5-11 razy większe, gdy chorowało ≥ 2 krewnych I stopnia).^{2,5} Dziedziczny RGK rozpoznaje się, jeśli nowotwór występuje u przynajmniej trzech krewnych pierwszej linii lub u przynajmniej dwóch w wieku poniżej 55 lat.³ Częstość postaci dziedzicznej w Polsce nie jest znana, a w krajach Europy Zachodniej szacuje się ją na $< 10\%$.² Geny prawdopodobnie związane z zachorowaniem na tę chorobę zlokalizowano w regionie krótkiego ramienia chromosomu 1q oraz w chromosomie X. Częstość występowania raka gruczołu krokowego jest najwyższa w północnej i zachodniej Europie, Ameryce Północnej, Oceanii i niektórych wyspach Karaibskich, natomiast najniższa w Azji. Z badań populacji amerykańskiej wynika, że u osób rasy czarnej objawowy rak stercza rozwija się częściej niż u osób rasy białej.²²

Różnice w częstości występowania tego nowotworu w zależności od stopnia uprzemysłowienia i geograficznej lokalizacji kraju zamieszkania wskazują na udział czynników środowiskowych w rozwoju RGK. Do czynników środowiskowych biorących udział w jego patogenezie może należeć dieta bogata w tłuszcze zwierzęce (wiąże się to z wytwarzaniem wolnych rodników lub zmniejszeniem wchłaniania witaminy A). Do grupy zwiększonego ryzyka RGK mogą należeć również osoby narażone na kontakt z kadmem.²³

2.3 Objawy

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem rakiem gruczołu krokowego zwykle nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych, będące raczej następstwem współistnienia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (częstomocz, nykturia, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu). Sporadycznie spotyka się krwinkomocz. W fazie rozsiewu mogą wystąpić: ból kostny (np. w okolicy lędźwiowego odcinka kręgosłupa), utrata masy ciała, rzadziej objawy ucisku na rdzeń kręgowy.² Objawy RGK, w zależności od stopnia zaawansowania choroby, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 2. Objawy raka gruczołu krokowego w zależności od stopnia zaawansowania choroby.²⁴

Rak ograniczony do narządu	Rak miejscowo zaawansowany	Rak zaawansowany
cienki strumień moczu	wszystkie objawy choroby zlokalizowanej, ponadto:	bóle kostne
częstomocz	ból zlokalizowany	objawy rwy kulszowej
infekcje układu moczowego	hematuria	bóle lędźwiowe
objawy dysuryczne	nietrzymanie moczu	apatia
parcia naglące	objawy niewydolności nerek	niedowład lub porażenie kończyn dolnych w wyniku ucisku na rdzeń kręgowy
trudność z zapoczątkowaniem mikcji	zatrzymanie moczu	kacheksja
uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza		limfadenopatia
zaburzenia erekcji		zatrzymanie moczu wskutek obstrukcji przez powiększone węzły chłonne
		niewydolność nerek
		hiperkalcemia
		niedokrwistość

2.4 Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego jest drugim na świecie pod względem częstości diagnozowania nowotworem występującym u mężczyzn (ok. 1,1 mln nowych przypadków w 2012 roku, co stanowi 15% przypadków zachorowań na nowotwory u mężczyzn), a czwartym w przypadku obu płci. 70% zarejestrowanych przypadków ma miejsce w krajach rozwiniętych (ok. 759 tys. przypadków).²⁵

Wskaźniki zachorowalności na raka gruczołu krokowego różnią się ponad 25-krotnie pomiędzy krajami świata. Najwyższe wskaźniki obserwuje się w Australii/Nowej Zelandii i Ameryce Północnej (odpowiednio 111,6 i 97,2 zachorowań na 100 000 osób), zachodniej i północnej Europie, głównie z powodu rozpowszechnionych w tych obszarach testów przesiewowych PSA i następującej po nich biopsji. Wskaźniki zachorowalności są

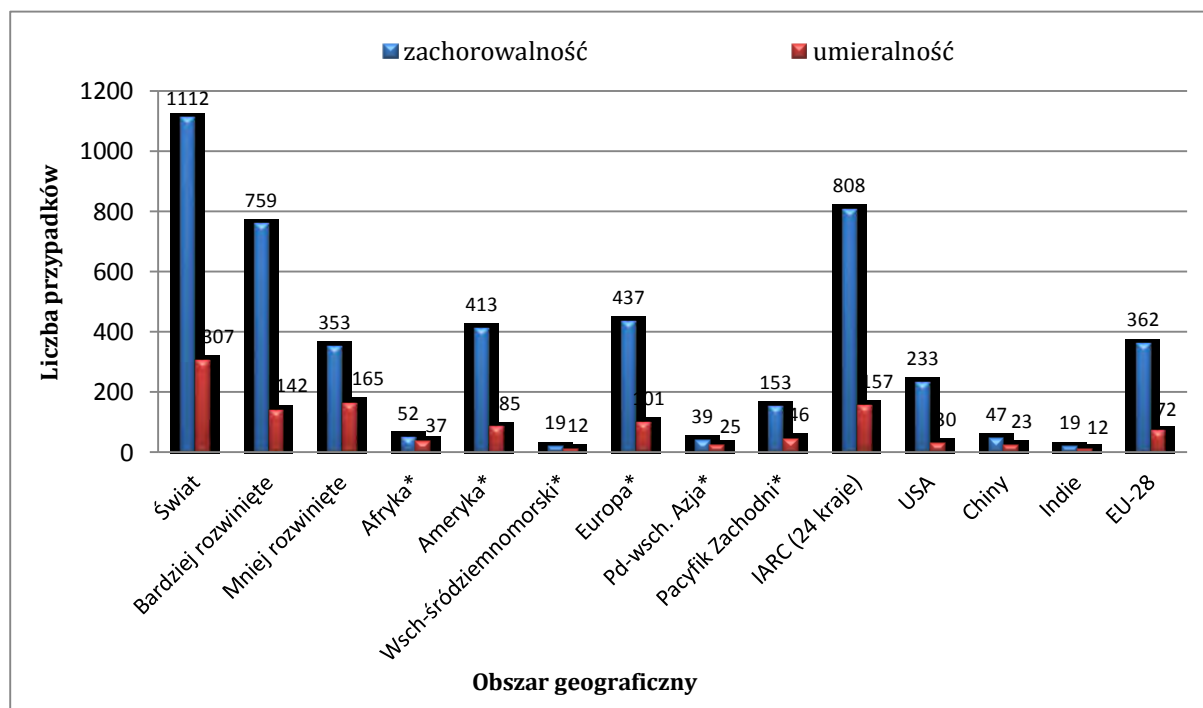
względnie wysokie również w mniej rozwiniętych regionach, jak Karaiby, Afryka Południowa i Ameryka Południowa. Najniższy standaryzowany na wiek wskaźnik zachorowalności oszacowano w południowo-środkowej Azji (4,5 na 100 000 osób).²⁵

W 2012 roku liczbę zgonów oszacowano w przybliżeniu na 307 tys., co uczyniło raka gruczołu krokowego piątą z głównych przyczyn zgonów z powodu nowotworów u mężczyzn (6,6%). Ponieważ testy przesiewowe PSA mają większy wpływ na zachorowalność niż umieralność, współczynnik umieralności różni się między krajami świata jedynie 10-krotnie w porównaniu do 25-krotnej różnicy we wskaźnikach zachorowalności, a liczba zgonów z powodu raka gruczołu krokowego jest prawie taka sama na rozwiniętych i rozwijających się obszarach. Wskaźniki umieralności są przeważnie wyższe wśród osób rasy czarnej (Karaiby – 29 zgonów na 100 000 osób, Afryka Subsaharyjska – 19-24 na 100 000 osób – wskaźniki standaryzowane na wiek), bardzo niskie w Azji (wskaźnik standaryzowany na wiek 2,9 na 100 000 osób w południowo-centralnej Azji) i pośrednie w Ameryce i Oceanii.²⁵

Według Światowej Organizacji Zdrowia, w 1998 roku na raka gruczołu krokowego zachorowało w Unii Europejskiej około 145 000 mężczyzn, z czego ponad 56 000 zmarło.²⁶

Zachorowalność i umieralność na świecie w 2012 r. przedstawiono na poniższym wykresie.

Ryc. 1. Zachorowalność i umieralność na świecie w 2012 r. ze względu na obszar geograficzny.²⁵



* regiony WHO;

Państwa członkowskie IARC (Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem, ang. *International Agency for Research on Cancer*) – 24 państwa: Niemcy, Francja, Włochy, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone Ameryki (USA), Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Kanada, Dania, Finlandia, Indie, Irlandia, Japonia, Norwegia, Holandia, Katar, Korea, Rosja, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Turcja.

Według danych epidemiologicznych Centrum Onkologii na 2012 r. RGK był drugim najczęściej rejestrowanym nowotworem złośliwym u mężczyzn w Polsce, o standaryzowanym współczynniku zachorowalności wynoszącym 35,61/100 000 i trzecią przyczyną zgonów wśród mężczyzn, o standaryzowanym współczynniku umieralności wynoszącym 12,41/100 000.²¹ Życiowe ryzyko zachorowania (AMP) u mężczyzn na RGK w 2010 r. wyniosło 4,5%, a skumulowane ryzyko zachorowania (CUM, 0-79) – 6%.²⁷ RGK występuje głównie po 60. roku życia (70% zachorowań i 90% zgonów). Częstość rozpoznawania RGK w Polsce zaczęła wzrastać gwałtownie od momentu rozpowszechnienia się oznaczania poziomu PSA we krwi i ultrasonografii przezodbytniczej (ang. *transrectal ultrasonography*, TRUS) w diagnostyce, tj. od początku lat 90. Starzenie się polskiej populacji spowoduje dalszy wzrost liczby zachorowań (do ponad 13 000 w połowie tej dekady). Spodziewany jest również wzrost liczby zgonów do ok. 5 tys. w 2015 r. Wzrostowi liczby zachorowań towarzyszy wzrost współczynników zachorowalności, który będzie kontynuowany w tej dekadzie. Umieralność w ostatniej dekadzie wykazywała stabilizację wartości współczynników i wydaje się, że do połowy tej dekady tendencja ta utrzyma się.²⁸ Dane epidemiologiczne dotyczące RGK w Polsce zebrano w tabelach poniżej.

Tab. 3. Kolejność województw według wielkości standaryzowanych współczynników zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe gruczołu krokowego (ICD-10 C61) w Polsce w 2012 r.

Nr	Województwo	Współczynnik standaryzowany zachorowalności	Nr	Województwo	Współczynnik standaryzowany umieralności
1	Pomorskie	54,45	1	Podlaskie	16,31
2	Lubuskie	41,96	2	Pomorskie	14,48
3	Podkarpackie	41,35	3	Zachodniopomorskie	14,03
4	Świętokrzyskie	41,11	4	Kujawsko-pomorskie	13,29
5	Małopolskie	40,11	5	Wielkopolskie	12,78
6	Wielkopolskie	39,72	6	Śląskie	12,75
7	Śląskie	38,53	7	Lubuskie	12,65
8	Lubelskie	35,63	8	Łódzkie	12,24
9	Kujawsko-pomorskie	34,8	9	Warmińsko-mazurskie	11,97
10	Opolskie	34,03	10	Małopolskie	11,91
11	Warmińsko-mazurskie	33,85	11	Dolnośląskie	11,79
12	Podlaskie	33,55	12	Świętokrzyskie	11,72
13	Zachodniopomorskie	32,05	13	Mazowieckie	11,64
14	Dolnośląskie	29,96	14	Lubelskie	11,27
15	Mazowieckie	28,53	15	Podkarpackie	11,21

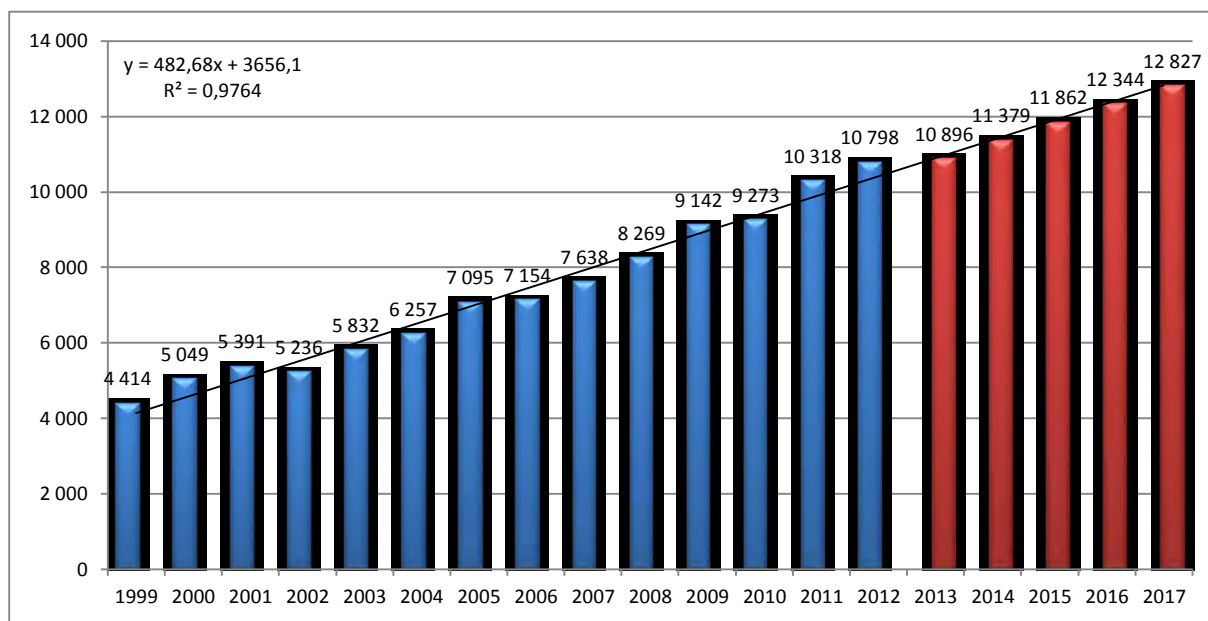
Nr	Województwo	Współczynnik standaryzowany zachorowalności	Nr	Województwo	Współczynnik standaryzowany umieralności
16	Łódzkie	22,21	16	Opolskie	10,67
	Polska	35,61		Polska	12,41

W Polsce zapadalność na raka gruczołu krokowego stopniowo wzrastała w latach 1991-2000. Standaryzowany współczynnik zapadalności uległ zwiększeniu z 12,2/100 000 w 1991 roku do 18,7/100 000 w 2000 roku (zmiana o 53%). Śmiertelność z powodu raka gruczołu krokowego rosła stopniowo w Polsce od 1991 roku do 2000 roku. W 1991 roku standaryzowany współczynnik śmiertelności swoistej wynosił 10,1/100 000, natomiast w 2000 roku był na poziomie 12,6/100 000 (wzrost o 25%). Zwiększył się również udział raka stercza w ogólnej puli zgonów z przyczyn nowotworowych z 5,1% w 1991 roku do 6,6% w 2000 roku.²⁹ W kolejnych latach współczynnik standaryzowany zachorowalności wzrósł prawie dwukrotnie (tj. o 75% w latach 2000-2009). Zgodnie z przewidywaniami wg Centrum Onkologii w 2015 r. wyniesie on 40,8/100 000.²⁷

Wykrywalność RGK w ostatnim dwudziestoleciu zwiększa się dynamicznie, głównie dzięki upowszechnieniu oznaczania stężenia PSA w surowicy (umożliwia to wykrywanie raków bezobjawowych). Roczne tempo wzrostu zapadalności w Polsce wynosi ponad 2,5% (wzrost umieralności jest jednak mniejszy).³

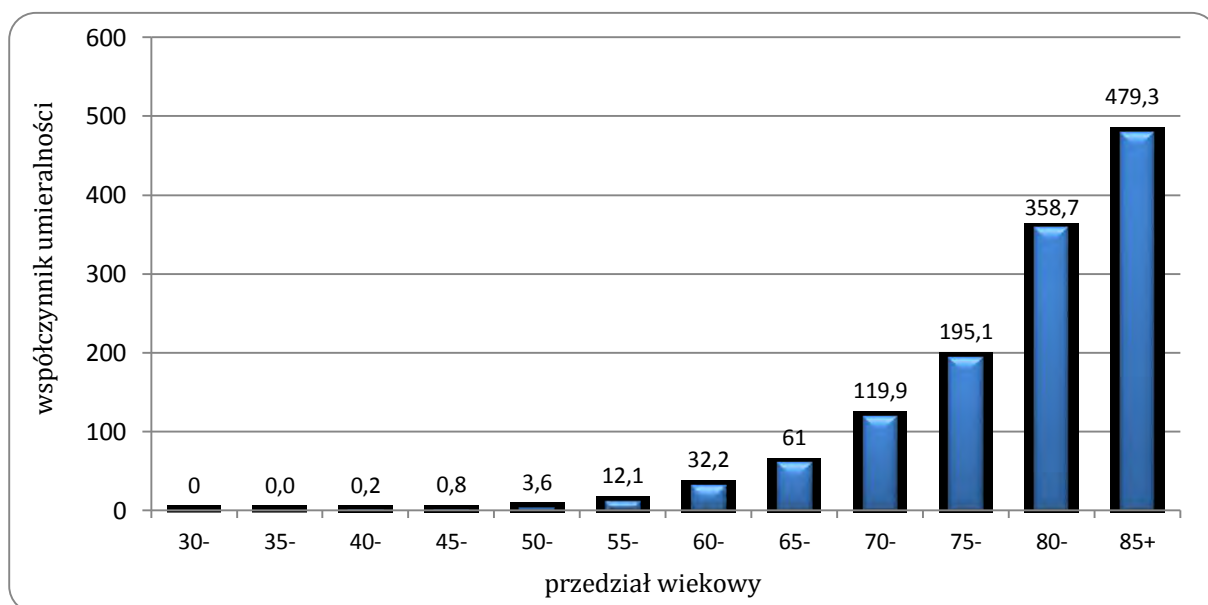
W 2015 r. w Polsce liczbę nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego można oszacować na 11 862 mężczyzn (Ryc. 2), a w kolejnych dwóch latach odpowiednio na: 12 344 i 12 827 (tj. 2016 r. i 2017 r.). Roczna liczba zgonów wyniosła 3 147 w 2000 r. i stopniowo wzrastała do 4 199 w 2012 r.²¹ Należy spodziewać się kontynuacji obu trendów, tj. zachorowalności i umieralności.

Ryc. 2. Liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w latach 1999-2012 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2013-2017.



Współczynnik umieralności wzrasta wraz z wiekiem chorych. W 2012 r. u chorych powyżej 85 roku życia osiągnął wartość 479,3 zgonów na 100 000 osób (dane WHO, wykres poniżej), podczas gdy u chorych w wieku 50-54 lat wyniósł 3,6 zgonów na 100 000 osób. Do 50 roku życia współczynniki umieralności nie przekraczały 1 zgonu na 100 000 osób.³⁰

Ryc. 3. Współczynnik umieralności na 100 000 osób (standaryzowany na wiek) wg WHO w Polsce w 2012 r.*³⁰



* brak raportowania zgonów w pozostałych grupach wiekowych.

Nie odnaleziono opublikowanych danych dedykowanych do oceny epidemiologii raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.

W fazie schyłkowej choroby zdecydowana większość chorych rozwija postać oporną na kastrację, co wynika z naturalnego przebiegu i progresji choroby.

2.5 Przebieg choroby

Rak gruczołu krokowego powstaje pierwotnie w obwodowej strefie gruczołu krokowego. Najczęściej ma charakter wielogniskowy. W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór gruczołu krokowego jest ograniczony do narządu i niemy klinicznie. Już w początkowej fazie rozwoju raka gruczołu krokowego można wyróżnić trzy frakcje komórek nowotworowych:³¹

- komórki bezwzględnie zależne od androgenów, które obumierają bez androgenów;
- komórki względnie zależne od androgenów, które przestają się dzielić bez androgenów, jednak nie obumierają;
- komórki niezależne od androgenów, które dzielą się pod nieobecność androgenów.

W inwazyjnej fazie choroby guz nacieka sąsiadujące tkanki i narządy, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonерwowych. Rozprzestrzenianie komórek nowotworowych zachodzi drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Naciekanie RGK może doprowadzić do zajęcia szyi oraz trójkąta pęcherza moczowego i ujść moczowodowych, co przyczynia się do powstania wodonercza i niewydolności nerek. Znaczemu zaawansowaniu miejscowemu na ogół towarzyszą przerzuty w węzłach chłonnych (w pierwszej kolejności węzły chłonne zaślony oraz węzły poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych) oraz przerzuty odległe (zwykle w kościach, rzadziej w płucach, mózgu lub wątrobie). Przerzuty w kościach mają z reguły charakter osteoblastyczny lub osteoblastyczno-osteolityczny i występują najczęściej w kręgosłupie, żebrach, kościach miednicy i czaszki oraz w nasadach kości długich.^{2,3}

Po rozpoczęciu leczenia hormonalnego uzyskuje się kontrolę procesu nowotworowego, trwającą średnio około dwóch lat, po czym dochodzi do ponownego wzrastania tkanki nowotworowej. Rozpoznanie progresji u chorego leczonego hormonalnie uważa się zwykle za jednoznaczne z rozpoznaniem raka opornego na kastrację (CRPC).⁴

Należy podkreślić, że ze względu na częste stosowanie hormonoterapii u chorych bez obecności przerzutów odległych (jako jedynej metody leczenia lub w skojarzeniu z leczeniem miejscowym), rak oporny na kastrację może wytworzyć się przed wystąpieniem przerzutów odległych.⁴

2.6 Rokowanie

Przeżycie chorych zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym, okres 5 lat przeżywa od 70% do 85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi od 50% do 75%. U chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego, progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej (zazwyczaj po 18-36 miesiącach). Chorzy z zaawansowanym nowotworem miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem – od 1 roku do 3 lat.² W Polsce raka klinicznie ograniczonego do stercza rozpoznaje się w 66%, u pozostałych chorych nowotwór jest rozpoznawany w stadium zaawansowanym.³²

W latach 1950-1994 w Centrum Onkologii w Warszawie napromieniano radykalnie 205 pacjentów oraz napromieniano paliatywnie 91 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Prawdopodobieństwo przeżycia 5- i 10-letniego dla całej grupy chorych wynosiło odpowiednio 46% i 24%. Prawdopodobieństwo przeżycia 5- i 10-letniego 205 chorych napromienianych radykalnie wynosiło 60% i 35%. Niepowodzenia miejscowe i/lub przerzuty odległe stwierdzono u 104 spośród 205 (51%) chorych. Prognozowany odsetek przeżycia bezobjawowego 5- i 10-letniego bezobjawowego chorych napromienianych radykalnie wynosił 43% i 32%. Miejscowe 5- i 10-letnie opanowanie procesu nowotworowego można prognozować u 77% i 52% chorych leczonych napromienianiem radykalnym. Prognozowany odsetek przeżycia 2- i 5-letniego dla chorych napromienianych paliatywnie wynosił 45% i 17%. Skuteczność paliatywnego napromieniania oceniono na podstawie częściowego lub całkowitego ustąpienia dolegliwości bólowych przy napromienianiu przerzutów do kości, a u chorych napromienianych na gruczoł krokowy brano pod uwagę zmniejszenie masy guza i ustąpienie dolegliwości spowodowanych jego obecnością. Całkowitą remisję stwierdzono u 42 spośród 91 (46%) chorych, częściową poprawę u 30 spośród 91 (33%), a jej brak u 21 spośród 91 (21%). Średni czas czekania na efekty leczenia wynosił 11 miesięcy.³³

Przyczyną tego może być niska świadomość społeczną dotycząca wieku, w jakim należy rozpocząć wykonywanie badań profilaktycznych dla wczesnego wykrycia raka stercza.³⁴

Według autorów *European Randomised Study for Screening of Prostate Cancer* (ERSPC), screeningowe badanie PSA zmniejsza śmiertelność o co najmniej 20%.³⁵

W badaniu EURO-CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich u chorych na RGK rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 60,5% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 76,4%.³

Głównym czynnikiem ryzyka jest wiek. Według danych Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów na rok 2006, średni czas przeżycia w grupie chorych w wieku 15-99 lat zdiagnozowanych w latach 1999-2002 wynosił 8 lat. Względny wskaźnik przeżycia w tej grupie chorych wynosił 52,6%.³⁶

Oszacowany dla Polski średni wskaźnik przeżyć 5-letnich, na podstawie analizy przypadków zdiagnozowanych w latach 2000-2002, wyniósł 65,2%. Najniższy wskaźnik za-

obserwowany w województwie lubuskim (43,6%) różni się od najwyższego zanotowanego w województwie mazowieckim (77,4%) o 34 punkty procentowe.³⁷ Wskaźniki przeżyć obserwowanych i względnych według wieku pacjentów w chwili rozpoznania (chorzy w wieku 15-99 lat zdiagnozowani w latach 2000-2002) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 4. Wskaźniki przeżyć obserwowanych i względnych według wieku pacjentów w chwili rozpoznania (chorzy w wieku 15-99 lat zdiagnozowani w latach 2000-2002).³⁸

Wiek	Liczba przypadków	Przeżycie roczne, %		Przeżycie 3-letnie, %		Przeżycie 5-letnie, %		95% CI*
		obserwowane	względne	obserwowane	względne	obserwowane	względne	
15-44	40	75,0	75,3	47,5	48,0	37,5	38,3	22,6-53,9
45-54	663	87,8	88,7	66,1	68,4	58,9	62,8	58,6-66,8
55-64	3 203	88,1	90,1	71,7	77,0	63,3	71,9	69,9-73,8
65-74	7 075	83,6	87,5	64,7	74,6	54,0	69,4	67,9-70,9
75-99	4 864	66,9	73,9	42,8	58,9	29,0	50,9	48,5-53,1
15-99	15 845	79,5	84,1	59,4	70,6	48,4	65,2	64,1-66,2

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

Zgodnie z wytycznymi EAU 2015⁵ stopień sprawności < 1 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz wynik w skali Gleasona < 8 stanowią czynniki prognostyczne wskazujące na dobre przeżycie chorych (patrz tabela poniżej).

Tab. 5. Przeżycie w zależności od wybranych czynników prognostycznych u chorych z zaawansowanym RGK (M1).^{5,39}

Czynniki prognostyczne	Dobre	Umiarkowane	Słabe
przerzuty do kości szkieletu osiowego i/lub węzłów chłonnych	X		
przerzuty do kończyn lub otrzewnej		X	X
stopień sprawności < 1	X	X	
stopień sprawności ≥ 1			X
wynik w skali Gleasona < 8	X		
wynik w skali Gleasona ≥ 8		X	
PSA < 65			X
PSA ≥ 65			X
mediana czasu przeżycia, miesiące	54	30	21

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

2.7 Rozpoznanie i diagnostyka

Rozpoznanie RGK określa się na podstawie biopsji przezodbytnicznej stercza wykonanej pod kontrolą TRUS. Zasadniczymi wskazaniem do jej wykonania są: podejrzenie raka na podstawie badania *per rectum* i zwiększenie stężenia PSA w surowicy.⁵

U części chorych RGK można wykryć na podstawie badania palcem przez odbytnicę (badanie *per rectum*). Wartość diagnostyczna badania palcem przez odbytnicę, zalecana u wszystkich mężczyzn > 50. roku życia, jest ograniczona i zależy w dużym stopniu od doświadczenia badającego.³

Ryzyko wystąpienia RGK w zależności od stężenia swoistego antygenu sterczowego przedstawiono w poniższej tabeli. PSA jest protezą serynową podobną do kalikreiny, produkowaną prawie wyłącznie przez nabłonek gruczołowy stercza, nie jest jednak swoistym markerem dla RGK – wzrost jego stężenia występuje również m.in. u chorych na łagodny rozrost stercza lub z zapaleniem stercza. Poziom PSA w surowicy jest parametrem ciągłym: im wyższa wartość, tym bardziej prawdopodobne jest istnienie RGK; nie ma powszechnie akceptowanego poziomu odcięcia lub górnej granicy normy. Za prawidłowe często przyjmuje się wartości PSA <2-3 ng/ml u młodych mężczyzn. Nie zaleca się rutynowego wykonywania badań przesiewowych PSA w celu wykrycia raka gruczołu krokowego.⁵

Tab. 6. Ryzyko wystąpienia raka gruczołu krokowego w zależności od poziomu PSA we krwi.⁵

Poziom PSA (ng/ml)	Ryzyko wystąpienia RGK	Ryzyko wystąpienia RGK stopnia ≥7 w skali Gleasona
0-0,5	6,6%	0,8%
0,6-1,0	10,1%	1,0%
1,1-2,0	17,0%	2,0%
2,1-3,0	23,9%	4,6%
3,1-4,0	26,9%	6,7%

Złotym standardem jest badanie histologiczne wycinków pobranych metodą biopsji rdzeniowej pod kontrolą TRUS. Zgodnie z nowymi wytycznymi europejskimi przy wielkości gruczołu wynoszącej 30-40 ml należy pobrać co najmniej 8 rdzeni (dawniej zalecano biopsję 6-miejscową). W badaniu *the British Prostate Testing for Cancer and Treatment Study*⁴⁰ zalecano 10-rdzeniową biopsję (poziom dowodów 1a). Nie zaleca się wykonywania biopsji dla ponad 12 rdzeni.⁵ Badanie histologiczne umożliwia również ocenę złośliwości wg skali Gleasona (patrz aneks 11.5).

Po rozpoznaniu RGK na podstawie biopsji, należy określić stopień zaawansowania choroby według kryteriów klasyfikacji *Tumour Node Metastasis*. Ocenę zaawansowania przeprowadza się na podstawie badania palcem *per rectum*, wartości stężenia PSA w surowicy, TRUS oraz tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego, zwłaszcza z użyciem cewki doodbytniczej.³ Klasyfikacja zaawansowania miejscowego wg *Tumour Node Metastasis* (TNM) z 2010 r. przedstawia się następująco:

GUZ PIERWOTNY

- TX – nie można ocenić guza pierwotnego;
- T0 – nie stwierdza się guza pierwotnego;
- T1 – guz klinicznie nieuchwytny (niewyczuwalny w badaniu *per rectum*, niewidoczny w badaniach obrazowych):
 - T1a – utkanie raka stanowi ≤ 5% tkanki z przezcewkowej resekcji stercza – guz wykryty przypadkowo;
 - T1b – utkanie raka stanowi > 5% tkanki z TURP* – guz wykryty przypadkowo;
 - T1c – utkanie raka w materiale z biopsji igłowej (np. wykonanej z powodu zwiększonego stężenia PSA);
- T2 – guz ograniczony do gruczołu krokowego;

* TURP - przezcewkowa elektroresekcja stercza (ang. *transurethral resection of the prostate*).

- T2a – utkanie raka zajmuje $\leq 50\%$ jednego płata;
- T2b – utkanie raka zajmuje $> 50\%$ jednego płata (ale nie dotyczący drugiego płata);
- T2c – guz zajmuje oba płaty gruczołu krokowego;
- T3 – guz przekracza torebkę gruczołu krokowego:
 - T3a – guz przekracza torebkę gruczołu krokowego (po jednej lub obu stronach);
 - T3b – guz nacieka pęcherzyk(i) nasienny(e).
- T4 – guz jest związany lub nacieka sąsiednie struktury inne niż pęcherzyki nasienne (np. zwieracz zewnętrzny cewki moczowej, odbytnica, pęcherz moczowy, mięśnie dźwigacze i/lub ściana miednicy).

STAN OKOLICZNYCH WĘZŁÓW CHŁONNYCH

- NX (pNX) – nie oceniano regionalnych węzłów chłonnych (nie pobierano wyinków z regionalnych węzłów chłonnych do badania histopatologicznego).
- N0 (pN0) – nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (w badaniu histopatologicznym).
- N1 (pN1) – stwierdza się przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych (w badaniu histopatologicznym).

PRZERZUTY ODLEGŁE

- M0 – nie stwierdza się przerzutów odległych
- M1 – stwierdza się przerzuty odległe:
 - M1a – w jednym lub wielu pozaregionalnych węzłach chłonnych;
 - M1b – w kościach;
 - M1c – o innym umiejscowieniu.

2.8 Jakość życia

Rak gruczołu krokowego, podobnie jak inne nowotwory, jest znacznym obciążeniem dla chorego i powoduje obniżenie jakości życia. Choroba ta dotyka każdej sfery życia chorego, szczególnie często zaburza funkcje społeczne i ma znaczny wpływ na samopoczucie fizyczne i emocjonalne. Ocena stanu zdrowia z punktu widzenia chorego jest ważna, gdyż celem leczenia raka gruczołu krokowego jest nie tylko przedłużenie życia, ale też poprawa ogólnego samopoczucia chorego.

Jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. *health related quality of life*, HRQoL) można rozpatrywać jako koncepcję wielopoziomową, reprezentującą rezultat wspólnego działania wszystkich fizjologicznych, psychologicznych i społecznych czynników wpływających na zdrowie.

W 1994 r. WHO zdefiniowała jakość życia jako sposób postrzegania przez jednostkę jej pozycji w życiu w kontekście kultury i systemu wartości, w jakich żyje oraz w związku z jej indywidualnymi celami, oczekiwaniami i zainteresowaniami. Jakość życia zależna

od stanu zdrowia jest zatem subiektywną oceną stanu zdrowia dokonywaną przez jednostkę, która obejmuje aktywność fizyczną, stan psychiczny i wypełnianie ról społecznych.^{41,42}

Do oceny jakości życia służą odpowiednie kwestionariusze. Są to standaryzowane narzędzia pozwalające zmierzyć, z odpowiednią dokładnością i powtarzalnością, te aspekty jakości życia, które są ważne z punktu widzenia rozpatrywanej jednostki chorobowej.

Rak stercza i jego leczenie wywierają wpływ na funkcje seksualne oraz oddawanie moczu.⁴³ Przykładowo, ryzyko wystąpienia impotencji w odległym czasie może dotyczyć ok. 40% chorych leczonych za pomocą radioterapii.⁴⁴ Problem jest szczególnie istotny w grupie chorych aktywnych seksualnie, co dodatkowo wpływa na obniżenie jakości życia.^{45,46}

Wśród pacjentów Centrum Onkologii w Bydgoszczy leczonych od sierpnia do grudnia 2006 r. przeprowadzono badanie prospektywne.⁴⁴ Badaniem objęto 26 mężczyzn z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego w wieku 53–86 lat, poddanych radykalnej radioterapii. Dokonano całkowitej oceny jakości życia, uwzględniając ogólny stan zdrowia i ogólną jakość życia. Przed leczeniem zdecydowana większość chorych określała stan zdrowia na poziomie 5 pkt., a co 5. chory – na poziomie 3 i 4 pkt. (1 pkt oznaczał bardzo zły, a 7 pkt. doskonały stan zdrowia). Pod koniec radioterapii ocena stanu zdrowia istotnie statystycznie obniżyła się. Na 5 pkt. określał stan zdrowia już co 3 chory, a 3 i 4 punkty wskazywała połowa mężczyzn. Jakość życia oceniano również w skali 7-stopniowej. Przed radioterapią na poziomie 5 lub więcej punktów określała jakość życia ponad połowa chorych, natomiast pod koniec terapii odsetek osób wskazujących na co najmniej 5 punktów w skali oceny zmniejszył się, ale wynik nie był istotny statystycznie.

Wyniki publikacji Herr 1997, w której zebrano badania dotyczące objawów choroby wpływających bezpośrednio na ocenę jakości życia u chorych z RGK po leczeniu raka gruczołu krokowego ograniczonego do narządu, wskazują, że największy wpływ na jakość życia u chorych w zaawansowanym stadium raka gruczołu krokowego mają ból, zmęczenie i problemy związane z oddawaniem moczu.⁴⁷ Chorzy leczeni terapią hormonalną lub miejscową mieli istotnie statystycznie więcej problemów seksualnych niż chorzy nieleczeni. Pacjenci odczuwający większy ból i inne dolegliwości fizyczne doświadczali więcej stresu i zmęczenia emocjonalnego.

W badaniu Reeve 2009 oceniano wpływ nowotworów na jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych powyżej 65 roku życia w Stanach Zjednoczonych.⁴⁸ Wśród badanych chorych było 436 z rakiem gruczołu krokowego niezależnie od stadium zaawansowania nowotworu. Oceny jakości życia dokonano za pomocą kwestionariusza SF-36 (ang. *the Short Form – 36 Health Survey Questionnaire*), będącego standaryzowaną ankietą służącą do HRQL.

Ankieta SF-36 składa się z 36 pytań. Pytania te służą do oceny 8 skal, takich jak:

- funkcjonowanie fizyczne (ang. *physical functioning*, PF),
- rola ograniczeń fizycznych (ang. *role functioning*, RF),

- ból fizyczny (ang. *bodily pain*, BP),
- ogólne zdrowie (ang. *general health*, GH),
- witalność (ang. *vitality*, VT),
- funkcjonowanie społeczne (ang. *social functioning*, SF),
- rola ograniczeń emocjonalnych (ang. *emotional role functioning*, RE)
- zdrowie psychiczne (ang. *mental health*, MH).

Pierwsze 4 wymienione elementy (PF, PRF, BP i GH) składają się na sumaryczną komponentę fizyczną (ang. *physical component summary*, PCS), a 4 pozostałe (VT, SF, RE i MH) wchodzi w skład sumarycznej komponenty psychicznej (ang. *mental component summary*, MCS).^{49,50,51,52} Wyższa punktacja końcowa oznacza lepsze zdrowie.

Początkowa średnia ocena komponenty fizycznej wg SF-36 wynosiła dla grupy kontrolnej osób bez nowotworów 43,2 pkt. (SD[†]=12,1), a dla grupy chorych na nowotwory mieściła się w przedziale między 40,8 pkt. (SD=11,8) dla raka płuc, a 45,2 pkt. (SD=10,3) dla chłoniaka nieziarniczego (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL). Obniżenie jakości życia dla sumarycznej komponenty fizycznej w przypadku raka stercza wyniosło -3,4 pkt. [95%CI: -2,5; -4,2].

Początkowa średnia ocena komponenty psychicznej wg SF-36 wynosiła dla grupy kontrolnej 52,3 pkt. (SD=11,3), a dla grupy chorych na nowotwory mieściła się w przedziale między 51,0 pkt. (SD=11,9) dla raka jelita grubego i odbytu, a 54,0 pkt. (SD=9,8) dla chłoniaków nieziarniczych. Dla raka gruczołu krokowego uzyskano średnie obniżenie sumarycznej komponenty psychicznej o -2,8 pkt. [95%CI: -1,8; -3,7].

W poniższej tabeli zestawiono wyniki uzyskane dla poszczególnych składowych sumarycznej komponenty fizycznej i psychicznej w przypadku chorych z rakiem gruczołu krokowego.

[†] Odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Tab. 7. Zmiana sumarycznej komponenty fizycznej i psychicznej w grupie chorych na raka stercza (Reeve 2009).⁴⁸

Skala	Sumaryczna komponenta fizyczna, zmiana, średnia [95%CI]	Sumaryczna komponenta psychiczna, zmiana, średnia [95%CI]
funkcjonowanie fizyczne	-3,1 [-2,3; -3,9]*	-
zdrowie psychiczne	-	-1,5 [-0,7; -2,2]
rola ograniczeń (fizycznych/psychicznych)	-4,9 [-3,6; -6,3]*	-4,8 [-3,3; -6,3]*
ból fizyczny	-1,8 [-1,0; -2,6]	-
witalność	-	-2,7 [-1,9; -3,4]*
ogólne zdrowie	-3,6 [-2,9; -4,3]*	-
funkcjonowanie społeczne	-	-3,4 [-2,5; -4,3]*

* różnica istotna statystycznie między grupą kontrolną, a grupą z rakiem stercza ($p < 0,05$).

Wyniki badania Reeve 2009 potwierdzają istotny statystycznie spadek w ocenie zdrowia fizycznego i psychicznego wśród chorych na raka gruczołu krokowego w porównaniu ze zdrową kontrolą.

Leczenie chorych na CRPC jest trudne i wymaga podejścia interdyscyplinarnego. Wyleczenie jest możliwe jedynie w przypadku raka ograniczonego do stercza (leczenie radykalne).³¹ Celem leczenia chorego na nieuleczalną chorobę nowotworową oprócz polepszenia komfortu życia chorego jest przede wszystkim wydłużenie przeżycia całkowitego chorych oraz wydłużenie czasu do progresji choroby.

2.9 Postępowanie terapeutyczne w raku gruczołu krokowego

2.9.1 Zasady ogólne

Sposób leczenia raka gruczołu krokowego jest uzależniony od stopnia zaawansowania, stanu ogólnego i wieku chorego, stopnia złośliwości, stężenia PSA oraz przewidywanego czasu przeżycia naturalnego. Leczenie radykalne (chirurgiczne lub radioterapia) ma zastosowanie głównie u chorych z rakiem ograniczonym do gruczołu krokowego, przy spodziewanym czasie przeżycia naturalnego nie krótszym niż 10 lat.²

2.9.2 Wytyczne kliniczne

2.9.2.1 Polskie Towarzystwo Urologiczne

Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU)⁵³ przyjęło wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (*European Association of Urology, EAU*)⁵ – patrz rozdz. 2.9.2.3.

2.9.2.2 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2013)

Najbardziej aktualna wersja zaleceń Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, dotycząca raka gruczołu krokowego, została opracowana w 2013 r.³

Wybór metody leczenia RGK zależy od stopnia jego zaawansowania oraz od oczekiwanej długości życia (wiek i choroby współistniejące).

Niektórych chorych można początkowo objąć ścisłą obserwacją (oznaczanie stężenia PSA co 3 miesiące, ocena *per rectum* nie rzadziej niż co 6 miesięcy) i zastosować u nich leczenie radykalne lub paliatywną terapię hormonalną po stwierdzeniu progresji raka, co nie pogarsza rokowania i przyczynia się do poprawy jakości życia.

Leczenie radykalne (chirurgiczne) ma zastosowanie jedynie u chorych na raka ograniczonego do stercza (cT1-2 N0 M0), u których spodziewany czas przeżycia naturalnego nie jest krótszy niż 10 lat. Leczenie napromienianiem - teleterapia i/lub brachyterapia - ma zastosowanie u chorych na raka o zaawansowaniu cT1-T3 N0 M0 i w wybranych przypadkach T4 oraz N(+).

Zasadniczą metodą postępowania zachowawczego w przypadku choroby zaawansowanej (brak możliwości leczenia radykalnego) jest hormonoterapia, polegająca na eliminowaniu androgenów endogennych lub blokowaniu receptorów androgenowych w komórkach raka. Podstawą tego leczenia jest androgenozależność RGK. Leczenie hormonalne ma zastosowanie u chorych, którzy nie kwalifikują się do terapii radykalnej — spowalnia rozwój choroby, ale nie prowadzi do wyleczenia. Hormonoterapia jest stosowana także w skojarzeniu z radioterapią radykalną, ponieważ zwiększa jej skuteczność. Do najważniejszych rodzajów leczenia hormonalnego należą:

- ADT mająca na celu wyeliminowanie lub ograniczenie czynności hormonotwórczej (wytwarzanie testosteronu) jąder:
 - wytrzebiecie chirurgiczne (orchiektomia obustronna),
 - wytrzebiecie farmakologiczne przez stosowanie:
 - agonistów/analogów LHRH (m.in. gosereliny, leuproreliny, triptoreliny),
 - antagonistów LHRH (degarelikstu);
- hormonoterapia mająca na celu zahamowanie oddziaływania androgenów krążących we krwi na ich receptory znajdujące się w komórkach stercza (w tym — w komórkach RGK), polegająca na stosowaniu antyandrogenów:
 - niesteroidowych (bikalutamidu, flutamidu, nilutamidu),
 - steroidowych (octanu cyproteronu).

Po uniezależnieniu się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny, określany obecnie mianem raka opornego na wytrzebiecie, czyli kastrację - CRPC) stosuje się leki hormonalne nowej generacji (np. **abirateron**), paliatywną chemioterapię i/lub radioterapię przerzutów.

Abirateron był porównywany z placebo u chorych na bezobjawowego lub skąpoobjawowego, opornego na kastrację, przerzutowego RGK, którzy nie byli wcześniej leczeni docetakselem, i wpłynął na wydłużenie czasu wolnego od progresji. Mediana czasu przeżycia całkowitego uległa wydłużeniu o 5,2 miesiąca (35,3 wobec 30,1 miesiąca), ale wynik nie osiągnął założonego wstępnie poziomu znamienności. Tolerancja leczenia octanem abirateronu była ogólnie dobra i uzyskano poprawę jakości życia chorych.

Autorzy wskazują, że aktualnie w Europie dostępne są 3 leki cytotoksyczne o udowodnionej skuteczności: mitoksantron, docetaksel i kabazytaksel, a cele chemioterapii paliatywnej obejmują wydłużenie czasu przeżycia (docetaksel, kabazytaksel) i zmniejszenie dolegliwości bólowych (mitoksantron⁵⁴, docetaksel).

Chorzy z opornym na kastrację przerzutowym RGK mogą też odnieść korzyść z zastosowania nowych leków hormonalnych. Należą do nich abirateron, będący inhibitorem CYP17 (enzym biorący udział w syntezie androgenów), i enzalutamid (antyandrogen nowej generacji, który poza blokowaniem samego receptora androgenowego hamuje także jego przemieszczanie się do jądra komórkowego i interakcję z DNA).

U chorych na opornego na kastrację RGK z przerzutami, leczonych wcześniej docetakselem, abirateron wydłuża w porównaniu z placebo czas przeżycia chorych (mediany: 15,8 wobec 11,2 miesiąca), zmniejsza dolegliwości bólowe i opóźnia wystąpienie tak zwanych niepożądanych zdarzeń kosztnych. Toksyczność nie stanowi na ogół problemu istotnego klinicznie. Lek stosuje się doustnie w dawce 1000 mg dziennie, w połączeniu z typową dawką prednizonu.

Enzalutamid w porównaniu z placebo u chorych wcześniej leczonych docetakselem wydłużył czas przeżycia całkowitego (mediany: 18,4 i 13,6 miesiąca) oraz wpłynął na poprawę jakości życia i opóźnienie powstawania niepożądanych zdarzeń kosztnych. Lek został zarejestrowany przez FDA w 2012 roku, a w kwietniu 2013 CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) zarekomendował *European Medicines Agency* rejestrację leku. Stosowanie enzalutamidu nie wymaga substytucji kortykosteroidowej.

Wyłącznie w Stanach Zjednoczonych jest dostępny sipuleucel-T, będący szczepionką zawierającą aktywowane autologiczne komórki CD54(+). W porównaniu z placebo lek ten podany chorym z opornym na kastrację, bezobjawowym lub skąpoobjawowym, przerzutowym RGK wpłynął na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediany: 25,8 i 21,7 miesiąca).

W przypadku powikłań zaawansowanego RGK (np. złamania patologiczne, wodonercze, niedokrwistość, ból) podejmuje się staranne leczenie objawowe.

2.9.2.3 European Association of Urology (EAU 2015)

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2015 roku w leczeniu raka gruczołu krokowego przed wystąpieniem oporności na kastrację można wykorzystać następujące metody:⁵

- odroczenie leczenia:
 - aktywne monitorowanie (ang. *active surveillance*),
 - baczna obserwacja (ang. *watchful waiting*),
- prostatektomia radykalna,
- radioterapia,
- brachyterapia,
- inne techniki leczenia miejscowego:
 - krioablacja gruczołu krokowego (ang. *cryosurgical ablation of the prostate*, CSAP),
 - leczenie ultradźwiękowe (ang. *high-intensity focused ultrasound*, HIFU),
 - terapia ogniskowa/fokalna;
- terapia hormonalna:
 - chirurgiczne usunięcie jąder (orchiektomia obustronna),
 - estrogeny (dietylostilbestrol),
 - agoniści LHRH (w wytycznych z 2012 r.⁵⁵ wymieniono: busereinę, gosereinę, leuprorelinę, tryptorelinę),
 - antagoniści LHRH (abareliks, degareliks[‡]),
 - antyandrogeny steroidowe (np. octan cyproteronu, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu) i niesteroidowe (np. nilutamid, flutamid, bikalutamid),
 - nowe leki: octan abirateronu, enzalutamid,
- w przypadku RGK z przerzutami - leczenie skojarzone:
 - całkowitą blokadę androgenową (ang. *complete androgen blockade*, CAB), tj. skojarzenie kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej (lek z grupy agonistów LHRH) z antyandrogenem,
 - monoterapię antyandrogenami niesteroidowymi (np. nilutamid, flutamid, bikalutamid),
 - ADT przerywaną lub ciągłą, natychmiastową lub odroczoną.

Klasyfikację zaleceń i poziomów dowodów naukowych zebrano w tabeli poniżej.

[‡] Ich zalety w odniesieniu do agonistów LHRH nie zostały jeszcze udowodnione; ich stosowanie jest ograniczone ze względu na możliwość podawania raz na miesiąc.

Tab. 8. Klasyfikacja zaleceń i dowodów naukowych.⁵

Kategoria	Opis
poziom dowodów:	1a – dowód uzyskany z metaanalizy badań z randomizacją; 1b – dowód uzyskany z ≥ 1 badania z randomizacją; 2a – dowód uzyskany na podstawie jednego prawidłowo zaprojektowanego badania bez randomizacji, 2b – dowód uzyskany z ≥ 1 dobrze zaprojektowanego badania innego typu quasi-eksperymentalnego, 3 – dowód uzyskany na podstawie prawidłowo zaprojektowanego niedoświadczalnego badania, takiego jak badania porównawcze, badania korelacji czy przypadki kliniczne, 4 – dowody uzyskane z raportów komisji ekspertów, opinii lub doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów.
stopnie zalecenia:	A – rekomendacja w oparciu o badania kliniczne wysokiej jakości i spójności adresujące określone zalecenia, w tym co najmniej jedno badanie z randomizacją; B – rekomendacja oparta na poprawnie przeprowadzonych badaniach bez randomizacji; C – rekomendacja mimo braku bezpośrednich badań klinicznych wysokiej jakości.

2.9.2.3.1 Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego

Terapia hormonalna jest metodą z wyboru w przypadku chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego (chirurgia, radioterapia) ze względu na wiek lub stopień zaawansowania nowotworu. Wykorzystuje ona zależność raka prostaty od androgenów i polega na wykluczeniu endogennych hormonów lub zablokowaniu receptora androgenowego. Terapia hormonalna prowadzi jednak ostatecznie do uniezależnienia się nowotworu od niskiego (kastracyjnego) stężenia androgenów i progresji choroby. Termin CRPC coraz częściej zastępuje pojęcie hormonoopornego raka prostaty (ang. *hormone refractory prostate cancer*, HRPC), ponieważ mniej agresywne formy w pewnej mierze pozostają uzależnione od sygnalizacji androgenowej.⁵⁶ Sugeruje się, że leczenie antyandrogenowe prowadzi do selekcji populacji komórek niewrażliwych na androgeny. Możliwe również, że komórki nowotworowe nabywają oporność w czasie trwania terapii, w wyniku mutacji genetycznych receptora androgenowego. Dokładne mechanizmy molekularne, które odpowiadają za niewrażliwość na kastracyjne poziomy androgenów, pozostają jednak nieznanymi.⁴

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2015 roku dotyczące leczenia w przypadku oporności RGK na kastrację przedstawiono w niniejszym rozdziale.⁵

Ablacja androgenowa

Zalecenie kontynuacji supresji androgenowej za pomocą analogów LHRH pomimo progresji PSA bazuje na wynikach badania Mani 1998⁵⁷ – istotnie niższe odsetki przeżyć wśród chorych bez blokady androgenowej (efekt ten nie jest pewny – badania Taylor

1993⁵⁸ i Hussain 1994⁵⁹ sugerują marginalną korzyść leczenia analogami LHRH podczas terapii II i III rzutu w odniesieniu do przeżycia). Jednakże przy braku danych prospektywnych niewielkie potencjalne korzyści kontynuowania kastracji przeważają minimalne ryzyko leczenia. Supresja androgenowa powinna być zatem kontynuowana u tych chorych do końca życia.

Terapia hormonalna przed docetakselem

Możliwe opcje terapii hormonalnej przed docetakselem to:

- **octan abirateronu;**
- enzalutamid.

Terapia o działaniu niehormonalnym

Zwiększa się zainteresowanie leczeniem CRPC lekami o działaniu niehormonalnym, które mogą nie tylko poprawiać jakość życia, zmniejszać ból, obniżać poziom PSA, ale i znacząco wydłużać przeżycie chorych. Lepsze metody leczenia wspomagającego, takie jak stosowanie leków przeciwwymiotnych i hematologicznych czynników wzrostu, sprawiają, że chemioterapia jest bezpieczniejsza i mniej toksyczna.

Do leków o działaniu niehormonalnym wymienianych w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego należą:⁵

- chemioterapia - docetaksel (standard postępowania w I rzucie chemioterapii);
- szczepionka – sipuleucel T.

Terapia ratunkowa po I linii leczenia docetakselem:

- okresowa chemioterapia docetakselem – analizowana u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie docetakselem w pierwszym rzucie; pozwala na uzyskanie odpowiedzi w odniesieniu do PSA u ok. 60% przy medianie czasu do progresji ok. 6 miesięcy, przy minimalnej toksyczności, zbliżonej do docetakselu w pierwszym rzucie leczenia;^{60,61}
- kabazytaksel;
- abirateron;
- enzalutamid.

Opieka paliatywna

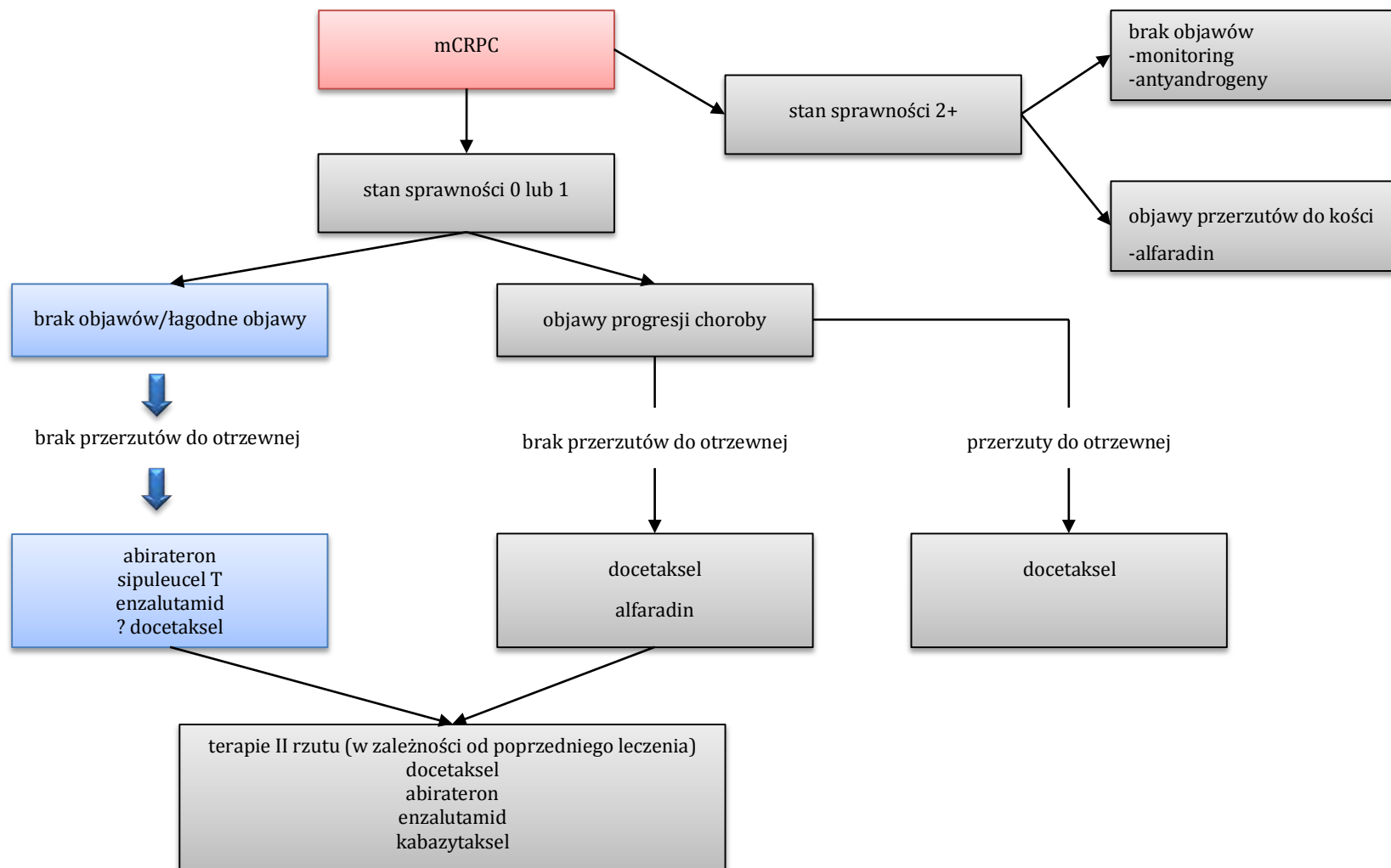
Większość chorych z CRPC cierpi na bolesne przerzuty do kości. Do powszechnych powikłań związanych z przerzutami do kości należą: ból kości, złamania kręgow, złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego. Należy zapobiegać osteoporozie, która również może powodować złamanie kości. Zastosowanie w opiece paliatywnej mają m.in. bisfosfoniany, które powinny być rozważane wcześniej w objawowym CRPC. Można też stosować rad-223 (alfaradin) i leczenie zapobiegawcze - denosumab, (przeważa nad kwasem zoledronowym) przy zrównoważeniu korzyści i toksyczności tych składników – w szczególności należy unikać nekrozy kości szczęki. W przypadku stosowania denosumabu lub bisfosfonianów należy rozważyć podawanie wapnia i witaminy D.

Z powodu częstego występowania bólu, zaparć, anoreksji, nudności, zmęczenia i depresji, należy rozważyć dodatkowe leczenie objawów, m.in. paliatywne napromienianie wiązką zewnętrzną, leki przeciwbólowe i przeciwwymiotne.

W nagłych przypadkach u chorych z objawami neurologicznymi może być konieczna operacja kręgosłupa lub leczenie odbarczające w postaci radioterapii. Na początku należy rozważyć podawanie kortykosteroidów w wysokich dawkach.

CRPC dotyczy często starszych mężczyzn, należy więc zastosować podejście wielospecjalistyczne (onkolodzy, urolodzy, pielęgniarki, psychologzy).

Ryc. 4. Diagram możliwych opcji terapeutycznych w przypadku progresji PSA po pierwszej terapii hormonalnej.⁵



Zalecenia - podsumowanie

1) Terapia hormonalna II rzutu w mCRPC:⁵

- u chorych jedynie ze zwiększonym stężeniem PSA, zwiększenie stężenia PSA w surowicy powyżej poprzedniego poziomu referencyjnego powinno zostać udokumentowane w dwóch kolejnych pomiarach (poziom dowodów 2b, stopień zalecenia B);
- przed rozpoczęciem terapii II linii stężenie testosteronu w surowicy krwi powinno wynosić < 50 ng/dl (poziom dowodów 4, stopień zalecenia A);
- przed rozpoczęciem terapii II linii stężenie PSA w surowicy krwi powinno wynosić > 2 ng/ml, aby zapewnić właściwą interpretację skuteczności terapeutycznej (poziom dowodów 4, stopień zalecenia B);
- nie ma dowodów na temat leczenia CRPC bez przerzutów poza badaniami klinicznymi (poziom dowodów 3, stopień zalecenia A);
- zaleca się odstawienie terapii antyandrogenowej, jeżeli udokumentowana zostanie progresja PSA (4-6 tyg. po przerwaniu leczenia flutamidem lub bikalutamidem widoczny jest końcowy efekt odstawienia antyandrogeny) (poziom dowodów 2a, stopień zalecenia A);
- nie ma jasnych zaleceń dotyczących najskuteczniejszego leku we wtórnym leczeniu (terapia hormonalna lub chemioterapia) ze względu na brak jasnych czynników predykcyjnych (poziom dowodów 3, stopień zalecenia A);
- terapia hormonalna ratunkowa przy użyciu abirateronu jest uznana za odpowiednią opcję terapeutyczną (poziom dowodów 1b, stopień zalecenia A);
- terapia hormonalna ratunkowa przy użyciu enzalutamidu jest uznana za odpowiednią opcję terapeutyczną (poziom dowodów 1b, stopień zalecenia A).

2) Terapia cytotoksyczna w mCRPC:⁵

- leczenie powinno być prowadzone przez wielospecjalistyczne zespoły (poziom dowodów 3, stopień zalecenia A);
- u chorych z CRPC bez przerzutów terapia cytotoksyczna powinna być stosowana jedynie w badaniach klinicznych (poziom dowodów 3, stopień zalecenia B);
- potencjalne korzyści terapii cytotoksycznej i przewidywane efekty uboczne powinny być omówione z chorym przed rozpoczęciem terapii (stopień zalecenia C);
- u chorych z przerzutowym CRPC, którzy kwalifikują się do leczenia cytostatycznego, docetaksel w dawce 75 mg/m² co 3 tyg. jest lekiem z wyboru, ponieważ wykazał znaczną korzyść w odniesieniu do przeżycia (poziom dowodów 1a, stopień zalecenia A);
- chemioterapia docetakselem poprawia QoL i powoduje ulgę w bólu u mężczyzn z objawowymi przerzutami do kości z powodu mCRPC (poziom dowodów 1a, stopień zalecenia A);

- u chorych z nawrotem po leczeniu docetakselem w pierwszym rzucie chemioterapii, kabazytaksel, abirateron i enzalutamid są uważane jako leki z wyboru w leczeniu II rzutu (poziom dowodów 1a, stopień zalecenia A);
- u chorych z mCRPC i objawowymi przerzutami do kości, niekwalifikujących się do leczenia docetakselem lub z progresją po leczeniu docetakselem, terapia radem-223 (Alpharadin) wykazuje korzystny wpływ na przeżycie chorych (poziom dowodów 1b, stopień zalecenia A).

3) Opieka paliatywna w mCRPC:⁵

- opieka nad pacjentami z rozległymi objawowymi przerzutami do kości powinna być zorientowana na poprawę jakości życia, a zwłaszcza złagodzenie bólu (poziom dowodów 1a, stopień zalecenia A);
- głównym celem opieki jest leczenie efektywne – z najwyższą skutecznością i niską częstością efektów ubocznych (poziom dowodów 1a, stopień zalecenia A);
- leczenie zapobiegawcze może być stosowane u chorych z przerzutami do kości (denosumab przeważa nad kwasem zoledronowym) w celu zapobiegania powikłaniom kostnym, przy zrównoważeniu korzyści i toksyczności tych składników – w szczególności należy unikać nekrozy kości szczęki (poziom dowodów 1a, stopień zalecenia A);
- w przypadku stosowania denosumabu lub bisfosfonianów należy rozważyć podawanie wapnia i witaminy D (poziom dowodów 1b, stopień zalecenia A);
- leczenie paliatywne (radionuklidy, napromienianie wiązką zewnętrzną, odpowiednie zastosowanie środków przeciwbólowych) jest zalecane we wczesnym etapie opieki nad chorym z bolesnymi przerzutami do kości (poziom dowodów 1a, stopień zalecenia B);
- w nagłych przypadkach u chorych z objawami neurologicznymi może być konieczna operacja kręgosłupa lub leczenie odbarczające w postaci radioterapii. Na początku należy rozważyć podawanie kortykosteroidów w wysokich dawkach (poziom dowodów 1b, stopień zalecenia A).

2.9.2.4 National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2014)

Poniżej przedstawiono zaktualizowane wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) opublikowane w styczniu 2014.⁶²

1. Miejscowy RGK:

- niskiego ryzyka:
 - aktywne monitorowanie (u chorych, dla których prostatektomia radykalna lub radioterapia radykalna są odpowiednie),
 - leczenie radykalne w przypadku progresji choroby;
- średniego i wysokiego ryzyka:
 - aktywne monitorowanie (tylko dla chorych ze średnim ryzykiem, którzy odmawiają natychmiastowej prostatektomii lub radioterapii radykalnej),

- prostatektomia radykalna,
- radioterapia radykalna,
- radioterapia w skojarzeniu z brachyterapią,
- radioterapia w skojarzeniu z ablacją androgenową,
- baczna obserwacja.

2. Miejscowo zaawansowany RGK:

- HIFU i krioterapia (tylko w ramach badań klinicznych),
- prostatektomia radykalna,
- radioterapia w skojarzeniu z hormonoterapią,
- hormonoterapia.

W opracowaniu NICE znajduje się rekomendacja dla degareliksu w leczeniu zaawansowanego hormonozależnego RGK [ID590] – spodziewana data wydania rekomendacji: październik 2015 r.⁶³ Dotychczas wydano tymczasową rekomendację, zgodnie z którą degareliks nie jest zalecany w leczeniu zaawansowanego hormonozależnego RGK.⁶⁴

3. Przerzutowy RGK

- w przypadku braku wcześniejszej diagnozy RGK oraz wysokiego stężenia PSA i pozytywnego wyniku wskazującego na przerzuty do kości - biopsja niewymagana;
- leczenie hormonalne I rzutu:
 - ciągła terapia lekami z grupy agonistów LHRH,
 - orchiektomia obustronna,
 - monoterapia androgenami (bikalutamid w dawce 150 mg),
 - odstawienie bikalutamidu w przypadku braku utrzymania zadowalających funkcji seksualnych,
 - łączona blokada androgenowa niezalecana.

2.9.2.4.1 Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego

W lutym 2015 r. NICE wydał negatywną rekomendację dla Sipuleucelu-T w leczeniu hormonoopornego RGK z przerzutami bez objawów lub z objawami o niewielkim/nieznacznym nasileniu, u których chemioterapia nie jest jeszcze wskazana klinicznie [TA332].⁶⁵

W opracowaniu NICE znajdują się rekomendacje dla:

- **abirateronu w skojarzeniu z prednizolonem w leczeniu hormonoopornego RGK z przerzutami nieleczonego wcześniej za pomocą chemioterapii – proces zawieszony 16 września 2014 r. w celu ustalenia nowych warunków *Patient Access Scheme* [ID503],⁶⁶ po opublikowaniu wstępnej negatywnej rekomendacji z powodu wysokiej wartości współczynnika kosztów-efektywności;^{67,68}**

- enzalutamidu w leczeniu hormonoopornego RGK z przerzutami nieleczzonego wcześniej za pomocą chemioterapii [ID683] - spodziewany termin wydania rekomendacji: wrzesień 2015 r.;⁶⁹

Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację powinno być ustalane przez lekarzy specjalistów.

4. Oporny na kastrację RGK z przerzutami:

- chemioterapia:
 - I linia – docetaksel
 - II linia – abirateron lub enzalutamid (kabazytaksel jest niezalecany) – patrz poniżej.
- kortykosteroidy:
 - deksametazon (0,5 mg/d) – hormonoterapia III linii po ablacji androgenowej i terapii antyandrogenami.

W leczeniu przerzutowego CRPC zalecany jest docetaksel, jeżeli stan ogólny chorych wg skali Karnofskiego (patrz aneks 11.6) oceniony został na co najmniej 60%. Leczenie docetakselem powinno zostać przerwane, jeżeli:

- zakończono planowaną ilość cykli leczenia (do 10 cykli);
- wystąpiły ciężkie działania niepożądane,
- nastąpiła progresja choroby zgodnie z kryteriami klinicznymi lub laboratoryjnymi lub badaniami obrazowymi.⁷⁰

W przypadku nawrotu choroby po zakończonym zaplanowanym kursie leczenia, powtórne podawanie docetakselu nie jest zalecane.⁷⁰

Dostępne są wytyczne stosowania kabazytakselu, abirateronu i enzalutamidu w II rzucie mCRPC u chorych wcześniej leczonych schematem na bazie docetakselu.^{71,72,73}

W przypadku kabazytakselu NICE wydał ocenę końcową (ang. *final appraisal determination*, FAD), zgodnie z którą kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem nie jest zalecany w leczeniu mCRPC u chorych otrzymujących wcześniej leczenie na bazie docetakselu. Decyzja ta została podyktowana wysokim inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utilities ratio*, ICUR; tj. 87 500 GBP/QALY). Kabazytaksel został uznany za skuteczną i przedłużającą życie opcję leczniczą, ale ze względu na wysoki koszt uznano go za terapię nieopłacalną.^{71,74}

W przypadku abirateronu NICE wydał ocenę końcową, zgodnie z którą abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest zalecany w leczeniu przerzutowego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u dorosłych chorych, jeżeli:

- wystąpiła u nich progresja choroby po leczeniu jednym schematem zawierającym docetaksel;
- i producent dostarczy abirateron z uwzględnieniem rabatu ustalonego w ramach *patient access scheme*.^{72,75}

NICE jednocześnie zaleca, aby pacjenci otrzymujący obecnie abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, dla których nie są spełnione powyższe kryteria, powinni mieć możliwość kontynuowania leczenia do momentu, kiedy wspólnie z lekarzem zadecydują o zakończeniu terapii. Abirateron został uznany za skuteczne, przedłużające życie, leczenie II rzutu w mCRPC.⁷²

W przypadku enzalutamidu NICE wydał ocenę końcową, zgodnie z którą enzalutamid jest zalecany w leczeniu przerzutowego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u dorosłych chorych, jeżeli:

- wystąpiła u nich progresja choroby w czasie leczenia lub po zakończeniu leczenia docetakselem;
- i producent dostarczy enzalutamid z uwzględnieniem rabatu ustalonego w ramach *patient access scheme*.⁷³

5. Przerzuty do kości:

- radioizotopy: stront-89 (tymczasowa rekomendacja dla dichlororku radu-223⁶⁴, rekomendacja dla denosumabu zawieszona [ID405]⁷⁶);
- bisfosfoniany.

W przypadku rozległych przerzutów do rdzenia kręgowego i objawów z tego powodu należy wykonać rezonans magnetyczny u chorych. Rutynowe wykonywanie rezonansu magnetycznego kręgosłupa nie jest zalecane u wszystkich chorych z CRPC z przerzutami do kości.

Niezalecane jest stosowanie bisfosfonianów u chorych z CRPC w celu zapobiegania lub zmniejszenia powikłań z powodu przerzutów do kości. Bisfosfoniany, w podaniu doustnym lub dożylnym, mogą być stosowane w celu zmniejszenia bólu, jeżeli inne leczenie nie odniosło skutków (w tym leki przeciwbólowe i radioterapia paliatywna). Bisfosfoniany nie powinny być stosowane rutynowo w celu zapobiegania osteoporozie u chorych z RGK stosujących terapię polegającą na odstawieniu androgenów.

U chorych z CRPC z bolesnymi przerzutami do kości należy rozważyć terapię strontem-89.

Chorym z uropatią zatorową w następstwie CRPC należy zaproponować zabiegową dekompresję górnych dróg moczowych, jak również brak interwencji.

Stan chorych z przerzutowym RGK powinien być systematycznie oceniany i powinna u nich zostać wdrożona opieka paliatywna.

2.9.2.5 National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2015)

Zgodnie z amerykańskimi wytycznymi *National Comprehensive Cancer Network* z 2015 roku (wersja 1.0 z roku 2015, dostępna na stronie internetowej NCCN),⁷⁷ w leczeniu raka gruczołu krokowego można wykorzystać następujące metody:

- obserwację,

- aktywne monitorowanie (przy czym należy interweniować w razie progresji choroby),
- prostatektomię radykalną (\pm resekcję węzłów chłonnych miednicy),
- radioterapię (w tym brachyterapię),
- kriochirurgię,
- ADT,
- hormonoterapię II rzutu (abirateron, enzalutamid),
- chemioterapię (docetaksel, kabazytaksel),
- immunoterapię (sipuleucel-T),
- radionuklidy,
- denosumab, kwas zoledronowy.

Kategorie dotyczące poziomu dowodów:

- kategoria 1 – rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN;
- kategoria 2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niskiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN;
- kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodu o niskiej jakości i osiągnięcie konsensusu wśród członków NCCN (nie ma dużych rozbieżności opinii);
- kategoria 3 - rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, ale związana jest z dużymi rozbieżnościami opinii.

Po wstępnej diagnozie (badanie *per rectum*, PSA i ocena wg skali Gleasona), ocenie klinicznej (przewidywana długość życia ≤ 5 lat lub > 5 lat, choroba bezobjawowa lub objawowa) i klasyfikacji stopnia zaawansowania choroby wg TNM, chorych z RGK ograniczonym do narządu z bardzo niskim ryzykiem nawrotu choroby (T1c, ocena wg skali Gleasona ≤ 6 , PSA < 10 ng/ml, < 3 dodatnie biopsje rdzeni, $\leq 50\%$ guza w każdym rdzeniu, PSA $< 0,15$ ng/ml/g) z przewidywaną długością życia 10-20 lat poddaje się aktywnemu monitorowaniu (badanie PSA co 6 mies., badanie *per rectum* co 12 mies., powtórzenie biopsji gruczołu krokowego co 12 mies.), natomiast < 10 lat – obserwacji. W grupie chorych z bardzo niskim ryzykiem z oczekiwaną długością życia ≥ 20 lat postępowanie i leczenie jest takie, jak u chorych niskiego ryzyka z przewidywaną długością życia ≥ 10 lat – patrz niżej.

W przypadku raka ograniczonego do narządu u chorych niskiego ryzyka (T1-T2a, ocena Gleasona ≤ 6 , PSA < 10 ng/ml) z przewidywaną długością życia < 10 lat stosuje się obserwację, a u chorych z przewidywaną długością życia ≥ 10 lat:

- aktywne monitorowanie (badanie PSA co 6 mies., badanie *per rectum* co 12 mies. oraz powtórzona biopsja co 12 mies.),
- EBRT lub brachyterapię,
- lub radykalną prostatektomię (oraz resekcję węzłów chłonnych miednicy, jeżeli prawdopodobieństwo przerzutów do węzłów $\geq 2\%$).

Jeżeli po radykalnej prostatektomii wystąpią zmiany patologiczne, należy je obserwować lub zastosować EBRT, a jeżeli wystąpią przerzuty do węzłów – obserwować lub zastosować ADT (do wyboru jest również skojarzenie ADT z radioterapią, kategoria 2B). W przypadku, gdy zastosowanym postępowaniem u chorych niskiego ryzyka było aktywne monitorowanie, nastąpi progresja choroby, należy poddać chorych ponownie ocenie klinicznej i zastosować odpowiednie leczenie.

U chorych z RGK ograniczonym do narządu z umiarkowanym ryzykiem (T2b-T2c lub ocena wg skali Gleasona 7, lub PSA 10-20 ng/ml) z przewidywaną długością życia <10 lat postępowanie obejmuje:

- obserwację;
- EBRT w skojarzeniu lub nie z krótkookresowym podaniem ADT (4-6 mies.) oraz w skojarzeniu lub nie z brachyterapią.

Chorych z umiarkowanym ryzykiem z przewidywaną długością życia ≥ 10 lat leczy się przy pomocy:

- radykalnej prostatektomii oraz resekcji węzłów chłonnych miednicy, jeżeli prawdopodobieństwo przerzutów do węzłów $\geq 2\%$ (jeżeli wystąpią zmiany patologiczne, należy je obserwować lub zastosować EBRT, a jeżeli wystąpią przerzuty do węzłów – obserwować lub zastosować ADT; do wyboru jest również skojarzenie ADT z radioterapią, kategoria 2B);
- EBRT w skojarzeniu lub nie z krótkookresowym podaniem ADT (4-6 mies.) w skojarzeniu lub nie z brachyterapią.

W przypadku opcji innych niż obserwacja należy: poddać monitorowaniu w przypadku niewykrywalnego PSA lub zastosować odpowiednie leczenie (*post-radical prostatectomy recurrence* i *post-radiation therapy recurrence*) w przypadku wykrywalnego PSA.

Aktywne monitorowanie nie jest zalecane u chorych ryzyka umiarkowanego i wysokiego z ograniczonym do narządu RGK, jeżeli przewidywana długość życia wynosi >10 lat (kategoria 1).

Leczenie chorych wysokiego ryzyka z RGK ograniczonym do narządu (T3a lub ocena wg skali Gleasona 8-10, PSA >20 ng/ml) obejmuje:

- EBRT w skojarzeniu z długookresowym podaniem ADT (2-3 lata; kategoria 1);
- EBRT w skojarzeniu z brachyterapią, w skojarzeniu lub nie z długookresowym podaniem ADT (2-3 lata); dotyczy również chorych bardzo wysokiego ryzyka z rakiem miejscowo zaawansowanym;
- lub radykalną prostatektomię i resekcję węzłów chłonnych miednicy (dla wybranych chorych). Jeżeli po radykalnej prostatektomii wystąpią zmiany patologiczne, należy je obserwować lub zastosować EBRT, a jeżeli wystąpią przerzuty do węzłów – zastosować ADT, ADT i radioterapię miednicy (kategoria 2B) lub obserwować. Chorych ze zmianami patologicznymi i/lub przerzutami do węzłów chłonnych z niewykrywalnym PSA należy poddać monitorowaniu, a w przypadku

wykrywalnego PSA zastosować odpowiednie leczenie (*post-radical prostatectomy recurrence*).

W przypadku raka miejscowo zaawansowanego[§] (chorzy bardzo wysokiego ryzyka, T3b-T4) postępowanie jest analogiczne jak u chorych wysokiego ryzyka z RGK ograniczonym do narządu, ale można u nich zastosować też ADT u wybranych chorych.

RGK z przerzutami (N1, M1) leczy się za pomocą ADT. W przypadku obecnych przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (N1) alternatywną opcję stanowi EBRT w skojarzeniu z długookresowym podaniem ADT (2-3 lata; kategoria 1).

Chorzy z grupy niskiego i umiarkowanego ryzyka (z niewykrywalnym PSA) powyżej opisanych grup, po zastosowaniu u nich radioterapii lub radykalnej prostatektomii oraz chorzy z grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka po radioterapii lub po prostatektomii radykalnej i z niewykrywalnym PSA, i chorzy z przerzutami są następnie monitorowani – badanie PSA co 6-12 mies. przez 5 lat, potem co roku oraz badanie *per rectum* raz na rok (w przypadku przerzutów – stopień N1 lub M1 – wykonuje się badanie lekarskie, w tym *per rectum* oraz PSA co 3-6 mies.). U chorych po radykalnej prostatektomii, u których nie powiodło się obniżenie stężenia PSA do wartości niewykrywalnych, lub u chorych z niewykrywalnym PSA po radykalnej prostatektomii z następnymi wykrywalnymi stężeniami PSA, które wzrosły w ≥ 2 kolejnych pomiarach i u chorych po radioterapii z podwyższonym stężeniem PSA lub dodatnim wynikiem badania *per rectum* należy zastosować odpowiednie leczenie (określane odpowiednio jako: *post-radical prostatectomy recurrence* i *post-radiation therapy recurrence*). W przypadku choroby zaawansowanej należy zastosować leczenie ogólnoustrojowe (ang. *systemic therapy*). Terapie te stosuje się również w przypadku chorych z grup umiarkowanego, wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka po prostatektomii radykalnej z wykrywalnym PSA oraz w grupie umiarkowanego ryzyka z wykrywalnym PSA po radioterapii.

Na terapię po radykalnej prostatektomii (*post-radical prostatectomy recurrence*) w przypadku ujemnych wyników badań w kierunku przerzutów na leczenie składa się:

- EBRT w skojarzeniu lub nie z ADT lub
- obserwacja,

a w przypadku dodatnich wyników badań w kierunku przerzutów:

- ADT w skojarzeniu lub nie z EBRT lub
- obserwacja.

Chorych z progresją choroby po zastosowanej terapii poddaje się leczeniu ogólnoustrojowemu.

[§] Poprzednie grupy chorych dotyczyły raka ograniczonego do narządu.

Po radioterapii (*post-radiation therapy recurrence*; podwyższone PSA lub dodatni wynik badania *per rectum*) chorych niekwalifikujących się do terapii miejscowej należy poddać:

- obserwacji
- lub ADT,

a w przypadku chorych kwalifikujących się do miejscowego leczenia (pierwotny stopień zaawansowania T1-T2, Nx lub N0, przewidywana długość życia >10 lat, obecne stężenie PSA <10 ng/ml) z dodatnimi wynikami badań w kierunku obecności odległych przerzutów – zastosować leczenie ogólnoustrojowe.

Chorych kwalifikujących się do terapii miejscowej z ujemnymi wynikami badań w kierunku przerzutów odległych i dodatnimi wynikami biopsji należy poddać:

- obserwacji,
- radykalnej prostatektomii,
- zabiegowi kriochirurgii lub
- brachyterapii,

a chorych z ujemnymi wynikami badań w kierunku przerzutów odległych i ujemnymi wynikami biopsji:

- obserwacji,
- ADT,
- zaproponować udział w badaniu klinicznym lub
- przeprowadzić poszerzoną diagnostykę w kierunku miejscowych nawrotów.

Chorych z progresją choroby po zastosowanym postępowaniu poddaje się leczeniu ogólnoustrojowemu.

Na leczenie ogólnoustrojowe (ang. *systemic therapy*) w przypadku chorych nieleczonych wcześniej ADT (M0 lub M1) składają się:

- orchiektomia,
- agonista LHRH w monoterapii albo w skojarzeniu z antyandrogenem przez ≥ 7 dni w celu zapobiegania zjawisku „flare up” (gwałtownemu wzrostowi stężenia testosteronu po podaniu agonisty LHRH),
- skojarzenie agonisty LHRH z antyandrogenem,
- antagonistę LHRH w monoterapii,
- obserwacja (tylko dla M0),
- ADT+docetaksel 75 mg/m² bez prednizonu przez 6 cykli (tylko dla M1 – wysoka wartość).

W przypadku progresji choroby i ujemnych wyników w kierunku przerzutów należy zastosować dodatkowe leczenie ogólnoustrojowe dla CRPC. W przypadku nawrotu choroby i dodatnich wyników badań w kierunku obecności przerzutów (M1) należy rozważyć wykonanie biopsji. W przypadku raka drobnokomórkowego należy podać choremu:

- cisplatynę/etopozyd lub
- karboplatynę/etopozyd,
- lub leczenie na bazie docetakselu,
- lub zaproponować udział w badaniu klinicznym,

w przeciwnym przypadku - zastosować leczenie dodatkowe leczenie ogólnoustrojowe dla CRPC (patrz rozdz. poniżej).

2.9.2.5.1 Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego

W przypadku I linii leczenia systemowego dla CRPC i ujemnych wyników badań w kierunku przerzutów odległych należy utrzymać kastracyjne stężenie testosteronu i zastosować następujące postępowanie:

- udział w badaniu klinicznym (preferowane),
- obserwację, w szczególności jeżeli czas podwojenia PSA wynosi ≥ 10 mies.,
- hormonoterapię II rzutu, w szczególności jeżeli czas podwojenia PSA wynosi < 10 mies. (antyandrogen, odstawienie antyandrogeny, ketokonazol, kortykosteroidy, dietylostilbestrol lub inny estrogen).

Leczenie systemowe I linii dla CRPC, dodatnie wyniki badań w kierunku przerzutów – należy utrzymać kastracyjne stężenie testosteronu i zastosować leczenie denosumabem (kategoria 1) lub kwasem zoledronowym (kategoria 1), jeżeli wystąpiły przerzuty do kości. Ponadto zalecana jest immunoterapia sipuleucelem-T (brak objawów/minimalne objawy, brak przerzutów do wątroby, przewidywana długość życia > 6 miesięcy, ECOG 0-1; kategoria 1), radioterapia paliatywna w przypadku bolesnych przerzutów do kości oraz najlepsza opieka wspomagająca.

Leczenie systemowe I linii w przypadku braku przerzutów do narządów mięsnych:

- enzalutamid (kategoria 1);
- abirateron z prednizonem (kategoria 1);
- docetaksel z prednizonem (kategoria 1);
- rad-223 na objawowe przerzuty do kości (kategoria 1);
- udział w badaniu klinicznym;
- hormonoterapia II rzutu (antyandrogeny, odstawienie antyandrogeny, ketokonazol, kortykosteroidy).

Leczenie systemowe kolejnych linii w przypadku braku przerzutów do narządów mięsnych:

1. Przed terapią enzalutamidem/abirateronem:
 - docetaksel z prednizonem (kategoria 1);
 - abirateron lub enzalutamid;
 - rad-223, jeśli dominuje choroba kości (kategoria 1);
 - sipuleucel-T (brak objawów/minimalne objawy, brak przerzutów do wątroby, przewidywana długość życia > 6 miesięcy, ECOG 0-1);

- udział w badaniu klinicznym;
 - hormonoterapia II rzutu (antyandrogeny, odstawienie antyandrogeny, ketokonazol, kortykosteroidy, dietylostilbestrol lub inny estrogen);
 - najlepsze leczenie wspomagające.
2. Przed terapią docetakselem:
- enzalutamid (kategoria 1);
 - abirateron z prednizonem (kategoria 1);
 - rad-223, jeśli dominuje choroba kości (kategoria 1);
 - kabazytaksel z prednizonem (kategoria 1);
 - sipuleucel-T (brak objawów/minimalne objawy, brak przerzutów do wątroby, przewidywana długość życia > 6 miesięcy, ECOG 0-1);
 - udział w badaniu klinicznym;
 - ponowne zastosowanie docetakselu;
 - chemioterapia alternatywna (mitoksantron);
 - hormonoterapia II rzutu (antyandrogeny, odstawienie antyandrogeny, ketokonazol, kortykosteroidy, dietylostilbestrol lub inny estrogen);
 - najlepsze leczenie wspomagające.

Leczenie systemowe I linii w przypadku przerzutów do narządów miękkich:

- docetaksel z prednizonem (kategoria 1);
- enzalutamid (kategoria 1);
- abirateron z prednizonem (kategoria 1);
- chemioterapia alternatywna (mitoksantron);
- udział w badaniu klinicznym.

Leczenie systemowe kolejnych linii w przypadku przerzutów do narządów miękkich:

1. Przed terapią enzalutamidem/abirateronem:
- docetaksel z prednizonem (kategoria 1);
 - udział w badaniu klinicznym;
 - abirateron lub enzalutamid;
 - hormonoterapia II rzutu (antyandrogeny, odstawienie antyandrogeny, ketokonazol, kortykosteroidy, dietylostilbestrol lub inny estrogen);
 - najlepsze leczenie wspomagające.
2. Przed terapią docetakselem:
- enzalutamid (kategoria 1);
 - abirateron z prednizonem (kategoria 1);
 - kabazytaksel z prednizonem (kategoria 1);
 - udział w badaniu klinicznym;
 - ponowne zastosowanie docetakselu;
 - chemioterapia alternatywna (mitoksantron);

- hormonoterapia II rzutu (antyandrogeny, odstawienie antyandrogenu, ketokonazol, kortykosteroidy, dietylostilbestrol lub inny estrogen);
- najlepsze leczenie wspomagające.

Abirateron otrzymał rekomendację kategorii 1 zarówno u chorych leczonych wcześniej docetaksem (w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy wykazano korzyść kliniczną ABI), jak i chorych bezobjawowych (alternatywna opcja dla ketokonazolu) lub objawowych, ale niekwalifikujących się do leczenia docetaksem.

2.9.2.6 *European Society of Medical Oncology (ESMO 2015)*

Zgodnie z wytycznymi *European Society of Medical Oncology* z 2015 r.⁷⁸ nie ma zgodności odnośnie optymalnego postępowania w raku gruczołu krokowego. Pacjenci powinni zostać poinformowani o potencjalnych korzyściach i zagrożeniach związanych z różnymi opcjami terapeutycznymi oraz mieć możliwość konsultacji z lekarzem specjalistą urologii i radiologii onkologicznej.

Cyfry rzymskie (I-V) podane w nawiasach dotyczą poziomu dowodów, a litery (A-D) stopni zalecenia używanych przez autorów. W poniższej tabeli przedstawiono poziomy dowodów (I-V) i stopnie zaleceń (A-D) zgodnie z ESMO 2015.

Tab. 9. Poziomy dowodów (I-V) i stopnie zaleceń (A-D) wg ESMO 2015.

Poziom dowodu/stopień zalecenia	Opis
I	Dowody uzyskane z co najmniej jednego dużego kontrolowanego badania z randomizacją, dobrze zaprojektowanego (niskie ryzyko błędów) lub z metaanalizy dobrze zaprojektowanych nieheterogenicznych badań z randomizacją.
II	Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędów (niska jakość), lub metaanalizy takich badań, lub badań heterogenicznych.
III	Prospektywne badania kohortowe.
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (ang. <i>case-control studies</i>).
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.
A	Silne dowody skuteczności i istotnej korzyści klinicznej, silnie zalecane.
B	Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale przy ograniczonej korzyści klinicznej, ogólnie zalecane.
C	Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub wad (działania niepożądane, koszty itp.), leczenie opcjonalne.
D	Umiarkowane dowody przemawiające przeciwko skuteczności lub za występowaniem działań niepożądanych, ogólnie niezalecane.
E	Silne dowody przemawiające przeciwko skuteczności lub za występowaniem działań niepożądanych, nigdy niezalecane.

Choroba miejscowa/miejscowo-regionalna

- Baczna obserwacja z opóźnioną hormonoterapią jest opcją u chorych niskiego ryzyka.
- Baczna obserwacja z opóźnioną hormonoterapią jest opcją u chorych z miejscowym lub miejscowo zaawansowanym RGK, którzy nie kwalifikują się lub nie wyrażają zgody na leczenie radykalne [I, A].
- Aktywne monitorowanie jest opcją u chorych niskiego ryzyka [II, A].
- Prostatektomia radykalna lub radioterapia (napromienianie wiązką zewnętrzną lub brachyterapia) są opcjami u chorych niskiego lub umiarkowanego ryzyka [I, B].
- Hormonoterapia nie jest rekomendowana jako standardowe leczenie początkowe RGK bez przerzutów [III, B].
- Napromienianie wiązką zewnętrzną plus hormonoterapia [I, B] lub radykalna prostatektomia plus rozszerzona limfadenektomia mogą być rozpatrywane u chorych wysokiego ryzyka lub z miejscowo zaawansowanym RGK [III, B].

Leczenie uzupełniające (terapia adjuwantowa i neoadjuwantowa)

- Neoadjuwantowa i jednoczesna hormonoterapia przez okres 4-6 mies. zalecana jest u chorych wysokiego ryzyka otrzymujących radykalną radioterapię i powinna być rozważona u chorych z umiarkowanym ryzykiem [I, A].
- Adjuwantowa hormonoterapia przez 2-3 lata zalecana jest u chorych otrzymujących neoadjuwantową hormonoterapię i radykalną radioterapię, którzy mają wysokie ryzyko zgonu z powodu RGK [I, A].

Radioterapia pooperacyjna

- Natychmiastowa pooperacyjna radioterapia po radykalnej prostatektomii nie jest zalecana rutynowo. Chorzy z dodatnimi marginesami chirurgicznymi lub pozasterczowym naciekaniami raka (ang. *extracapsular extension*, ECE) po radykalnej prostatektomii, z niewykrywalnym stężeniem PSA, powinni zostać poinformowani o zaletach i wadach uzupełniającej radioterapii [I, A].

Leczenie nawrotów po terapii radykalnej

- Po radykalnej prostatektomii u chorych należy monitorować się stężenie PSA i zastosować radioterapię ratującą łożę po guzie (ang. *prostatic bed*) zalecaną w przypadku niepowodzenia leczenia w odniesieniu do PSA. Radioterapię ratującą należy rozpocząć wcześnie (np. PSA < 0,5 ng/ml) [III, B].
- Wczesna hormonoterapia nie jest zalecana rutynowo u chorych z RGK z nawrotem biochemicznym, chyba że u mających objawową miejscową progresję choroby, potwierdzone przerzuty lub czas podwojenia stężenia PSA < 3 mies. [IV, B].
- Hormonoterapia przerywana (ang. *intermittent androgen deprivation*, IAD) jest rekomendowana u chorych z nawrotem biochemicznym po radykalnej radioterapii rozpoczynającej hormonoterapię [I, B].

Choroba zaawansowana/przerzutowa

- Hormonoterapia ciągła jest zalecana jako I linia leczenia przerzutowego RGK u pacjentów nie przyjmujących wcześniej hormonoterapii [I, A].
- Mężczyźni rozpoczynający hormonoterapię powinni zostać poinformowani, że regularne ćwiczenia redukują zmęczenie i poprawiają jakość życia [I, A].
- Hormonoterapia plus docetaksel jest rekomendowana jako I linia leczenia przerzutowego RGK u chorych nieleczonych uprzednio za pomocą hormonoterapii w stanie ogólnym pozwalającym na chemioterapię [I, A].

CRPC

- Abirateron lub enzalutamid są rekomendowane u chorych z RGK bezobjawowym lub z łagodnymi objawami z przerzutowym CRPC nieleczonych wcześniej za pomocą chemioterapii [I, A].
- Rad-223 jest rekomendowany u chorych z objawowym CRPC z przerzutami głównie do kości, ale bez przerzutów do narządów miękkich [I, A].
- Docetaksel jest rekomendowany w leczeniu przerzutowego CRPC [I, A].
- Sipuleucel-T stanowi opcję leczenia chorych z bezobjawowym lub z łagodnymi objawami RGK nieleczonych wcześniej za pomocą chemioterapii [II, B].
- U chorych z progresją po docetakselu, zalecane jest leczenie abirateronem, enzalutamidem, kabazytaksem lub radem-223 (u pacjentów bez choroby trzewnej) [I, A].

Opieka paliatywna

- Pojedyncza frakcja napromieniania wiązką zewnętrzną jest rekomendowana u chorych w celu złagodzenia bolesnych przerzutów do kości [I, A].
- U chorych z przerzutami do kości z CRPC z wysokim ryzykiem klinicznie istotnych powikłań kostnych (ang. *skeletal related event*, SRE), denosumab lub kwas zoledronowy mogą być zalecane [I, B].
- Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego kręgosłupa w celu wykrycia subklinicznego ucisku rdzenia kręgowego (ang. *spinal cord compression*) jest rekomendowane u chorych z CRPC z przerzutami do kręgosłupa [III, B].
- Natychmiastowe MRI kręgosłupa w celu wykrycia ucisku rdzenia kręgowego jest mocno rekomendowane u chorych z CRPC z przerzutami do kręgosłupa i objawami neurologicznymi [III, A].

Leczenie spersonalizowane

Chorzy ze zmianami neuroendokrynnymi powinni być leczeni chemioterapią w skojarzeniu z hormonoterapią [IV, B].

2.9.2.7 American Urological Association (AUA 2015)

Poniżej przedstawiono wytyczne *American Urological Association* (AUA) z 2015 r.⁷⁹ dotyczące leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (CRPC) w zależności

od zaklasyfikowania pacjenta do zdefiniowanej kategorii określonej na podstawie objawów klinicznych, stanu ogólnego i wcześniejszego leczenia chemioterapią na podstawie dowodów o wysokiej (A), umiarkowanej (B) i niskiej (C) jakości.

1. Bezobjawowy CRPC bez przerzutów:

- obserwacja + kontynuacja ablacji androgenowej (C);
- antyandrogeny I generacji (flutamid, bikalutamid, nilutamid) lub ketokonazol + steroid przy braku zgody na obserwację (C);
- systemowa chemioterapia lub immunoterapia niezalecana z wyjątkiem badań klinicznych (C).

2. Bezobjawowy lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu CRPC z przerzutami i dobrym stopniem sprawności u chorych, u których nie stosowano uprzednio docetakselu:

- **abirateron + prednizon (A)**, enzalutamid (A), docetaksel (B) lub sipuleucel-T (B);
- antyandrogeny I generacji (flutamid, bikalutamid, nilutamid), ketokonazol + steroid lub obserwacja przy braku możliwości lub chęci zastosowania standardowej terapii (C).

3. Objawowy CRPC z przerzutami i dobrym stopniem sprawności bez uprzedniego leczenia docetakselem:

- abirateron + prednizon (A), enzalutamid (A) lub docetaksel (B);
- ketokonazol+steroid (C), mitoksantron (B) lub radionuklid (C) przy braku możliwości lub chęci zastosowania standardowej terapii;
- rad-223 u chorych z objawami przerzutów do kości bez choroby trzewnej (B);
- estramustyna i sipuleucel-T niezalecane (C).

4. Objawowy CRPC z przerzutami i złym stopniem sprawności bez uprzedniego leczenia docetakselem:

- abirateron + prednizon lub enzalutamid (C);
- ketokonazol+steroid lub radionuklid przy braku możliwości lub chęci zastosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub enzalutamid (C);
- docetaksel lub mitoksantron w wybranych przypadkach, zwłaszcza gdy stan sprawności związany jest bezpośrednio z nowotworem (opinia ekspertów);
- rad-223 u chorych z objawami przerzutów do kości bez choroby trzewnej w wybranych przypadkach, zwłaszcza gdy stan sprawności związany jest bezpośrednio z przerzutami do kości (opinia ekspertów);
- sipuleucel-T niezalecany (C).

5. Objawowy CRPC z przerzutami i dobrym stopniem sprawności po terapii docetakselem:

- abirateron + prednizon (A), kabazytaksel (B) lub enzalutamid (A), gdy abirateron + prednizon był stosowany przed docetakselem należy zastosować kabazytaksel lub enzalutamid);
- ketokonazol + steroid, jeśli abirateron + prednizon, kabazytaksel lub enzalutamid są niedostępne (C);
- ponowna terapia docetakselem, jeśli obserwowano korzyści z odstawienia docetakselu (C);
- rad-223 u chorych z objawami przerzutów do kości bez choroby trzewnej (B).

6. Objawowy CRPC z przerzutami i złym stopniem sprawności po terapii docetakselem:

- opieka paliatywna (opinia ekspertów);
- abirateron + prednizon, enzalutamid, ketokonazol + steroid lub radionuklid w wybranych przypadkach (opinia ekspertów);
- systemowa chemioterapia lub immunoterapia niezalecane (opinia ekspertów).

7. Ochrona kości:

- leczenie zapobiegawcze (wapń, witamina D) (C);
- denosumab lub kwas zoledronowy (C).

2.9.2.8 American Society of Clinical Oncology i Cancer Care Ontario (ASCO/CCO 2014)

Zgodnie z wytycznymi *American Society of Clinical Oncology* i *Cancer Care Ontario* z 2014 roku⁸⁰ w ramach terapii systemowej u mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami można stosować:

- kontynuację ablacji androgenowej (farmakologiczna lub chirurgiczna);
- abirateron/prednizon,
- enzalutamid
- rad-223 (przerzuty do kości);
- docetaksel/prednizon;
- sipuleucel-T (bezobjawowy lub minimalnie objawowy RGK);
- kabazytaksel/prednizon (po nieskuteczności docetakselu);
- mitoksantron/prednizon;
- antyandrogeny (bikalutamid, flutamid, nilutamid);
- ketokonazol;
- monoterapię kortykosteroidami w niskich dawkach;
- opiekę paliatywną.

W wytycznych wskazano na brak wystarczających dowodów oceniających optymalne sekwencje lub połączenia terapii. Nie należy stosować bewacyzumabu, estramustyny i sunitynibu.

2.9.3 Podsumowanie

Sposób leczenia raka gruczołu krokowego jest uzależniony od stopnia zaawansowania, stanu ogólnego i wieku chorego, stopnia złośliwości, stężenia PSA oraz przewidywanego czasu przeżycia naturalnego. Do metod wykorzystywanych w leczeniu RGK należą: baczna obserwacja, aktywne monitorowanie, prostatektomia radykalna, radioterapia, hormonoterapia, chemioterapia i najlepsza terapia wspomagająca.

Abirateron w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie zalecany jest w większości zidentyfikowanych wytycznych: PTOK 2013, EAU 2015, NCCN 2015, ESMO 2015, AUA 2015, ASCO/CCO 2014.

W trakcie opracowania są wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) dotyczące stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami nieleczonego wcześniej za pomocą chemioterapii (wstępna negatywna rekomendacja z powodu zbyt wysokiego współczynnika kosztów-efektywności).⁶⁶

Jako komparatory dla abirateronu stosowanego w leczeniu chorych na mCRPC bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu ADT, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, w oparciu o wytyczne można uznać (patrz tabela poniżej):

- kontynuacja supresji androgenowej: agoniści LHRH, antyandrogeny, odstawienie antyandrogeny;
- steroidy;
- estrogeny (dietylostilbestrol);
- ketokonazol;
- enzalutamid;
- sipuleucel-T.

Docelową populację stanowią chorzy, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, w związku z czym w ramach potencjalnych komparatorów nie uwzględniono docetakselu, pomimo takiej samej pozycji w niektórych wytycznych klinicznych jak abirateron. Docetaksel zalecany jest głównie u chorych z objawami choroby, a większość chorych bez objawów nie jest kwalifikowana do chemioterapii.

Tab. 10. Potencjalne terapie w leczeniu chorych na mCRPC bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu ADT, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie.

PTOK 2013	EAU 2015	NICE 2014	NCCN 2015	ESMO 2015	AUA 2015	ASCO/CCO 2014
CRPC	CRPC	mCRPC	mCRPC bezobjawowy	mCRPC	mCRPC bezobjawowy	mCRPC
-	agoniści LHRH	-	-	-	-	ablacja androgenowa
-	-	-	odstawienie antyandrogenu	odstawienie antyandrogenu	-	-
-	-	-	antyandrogen	antyandrogen	antyandrogen (flutamid, bicalutamid, nilutamid)	antyandrogen (flutamid, bicalutamid, nilutamid)
-	-	deksametazon (III linia hormonoterapii)	steroidy	kortykosteroidy	-	kortykosteroidy w niskich dawkach w monoterapii
-	-	-	estrogeny (dietylostilbestrol)	estrogeny	-	-
-	-	-	ketokonazol	-	ketokonazol + steroid	ketokonazol
abirateron	abirateron	w trakcie opracowania*	abirateron	abirateron	abirateron + prednizon	abirateron + prednizon
-	enzalutamid	w trakcie opracowania	enzalutamid	enzalutamid	enzalutamid	enzalutamid
sipuleucel-T	sipuleucel-T	rekomendacja negatywna	sipuleucel-T	sipuleucel-T	sipuleucel-T	sipuleucel-T

* wstępna negatywna rekomendacja ze względu na zbyt wysokie koszty w stosunku do uzyskiwanych efektów.

2.10 Rekomendacje refundacyjne dla abirateronu

Abirateron (Zytiga®) został zarejestrowany w analizowanym wskazaniu w:

- Europie przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) - pozytywna opinia została wydana 15 listopada 2012 r.,⁸¹
- Stanach Zjednoczonych przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) - wskazanie zatwierdzone 10 grudnia 2012 r.⁸²

Poniżej przedstawiono wyniki wyszukiwania rekomendacji lokalnych agencji oceny technologii medycznych dotyczących stosowania abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie.

- Rekomendacja AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji)⁸³

W Stanowisku nr 68/2013 i Rekomendacji nr 48/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r. Rada Przejrzystości i Prezes AOTM uważają za zasadne usunięcie świadczenia "Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie". W uzasadnieniu podano, że omawiana technologia nie ma jeszcze udokumentowanej w pełni skuteczności klinicznej w tym wskazaniu, terapia obciążona jest znaczną toksycznością, której nie równoważą potencjalnie możliwe do uzyskania korzyści zdrowotne, a koszt terapii wielokrotnie przekracza przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej.^{84,85} Ocenę zasadności finansowania preparatu Zytiga® w ramach chemioterapii niestandardowej przeprowadzono dla szerszej populacji niż wnioskowana, zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem.

- Rekomendacja NICE (National Institute for Health and Care Excellence)⁸⁶

Proces oceny abirateronu w skojarzeniu z prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami nieleczonego wcześniej za pomocą chemioterapii [ID503] został zawieszony 16 września 2014 r. w celu ustalenia nowych warunków *Patient Access Scheme* [ID503],⁶⁶ po opublikowaniu wstępnej negatywnej rekomendacji z powodu wysokiej wartości współczynnika kosztów-efektywności.^{67,68}

- Rekomendacja SMC (Scottish Medicines Consortium, Szkocja)⁸⁷

SMC nie rekomenduje stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizolonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii

nie jest jeszcze wskazane klinicznie ze względu na zbyt wysoki koszt terapii w stosunku do uzyskiwanych efektów.

- Rekomendacje AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group, Walia*)⁸⁸

AWMSG nie rekomenduje finansowania abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie ze względu na wysoką wartość współczynnika kosztów-efektywności.

- Rekomendacja HAS (*Haute Autorité de Santé, Francja*)⁸⁹

HAS rekomenduje stosowanie abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie (poziom refundacji: 100%).

- Rekomendacja IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Niemcy*)⁹⁰

IQWiG rekomenduje stosowanie abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie.⁹⁰

- Rekomendacja CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Kanada*)⁹¹

Nie odnaleziono rekomendacji.

- Rekomendacja PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia*)⁹²

PBAC odrzucił wnioski o finansowanie abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie głównie z powodu zbyt wysokich kosztów terapii.

Dodatkowo odnaleziono negatywną rekomendację wydaną przez *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE Irlandia, zbyt wysoki współczynnik kosztów-efektywności) oraz pozytywną rekomendację *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR) pod warunkiem obniżenia współczynnika efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu.^{93,94}

Podsumowanie odnalezionych rekomendacji agencji HTA dotyczących stosowania abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu,

po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie przedstawiono w tabeli poniżej.

Abirateron nie jest rekomendowany przez AOTM w ramach chemioterapii niestandardowej, natomiast jest rekomendowany przez HAS i IQWiG. Agencje NICE, SMC i AWMSG wydały negatywne rekomendacje dla leku głównie z powodu wysokiej wartości współczynnika efektywności kosztowej - lek we wnioskowanym wskazaniu finansowany jest w ramach *Cancer Drug Funds*. PBAC również odrzucił wniosek o refundację abirateronu w analizowanym wskazaniu z powodu zbyt wysokich kosztów w stosunku do uzyskiwanych efektów.

Zytiga® we wskazaniu po niepowodzeniu supresji androgenowej w 100% finansowana jest w:

- **Grecji (kraj o PKB zbliżonym do Polski wg AOTMiT),**
- **Słowacji (kraj o PKB zbliżonym do Polski wg AOTMiT),**
- Bułgarii,
- Słowenii,
- Hiszpanii,
- Norwegii,
- Danii,
- Holandii,
- Belgii,
- Francji,
- Szwajcarii,
- Włoszech,
- Austrii,
- Niemczech.

Tab. 11. Podsumowanie rekomendacji agencji HTA dotyczących stosowania abirateronu w analizowanym wskazaniu.

AOTM	NICE	SMC	AWMSG	HAS	IQWiG	CADTH	PBAC
NR*	NR*	NR*	NR*	R	R	-	NR*

NR – rekomendacja negatywna; R – rekomendacja pozytywna.

* Głównym powodem negatywnych rekomendacji był zbyt wysoki koszt terapii w stosunku do uzyskiwanych efektów.

3 Populacja (P)

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego abirateron jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie.⁹⁵

Proponowane we wniosku wskazanie refundacyjne dla preparatu Zytiga® zawęża populację do dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie oraz:

- stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*,
- wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona.

Stopień sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* oznacza prawidłową sprawność oraz zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń. Szczegółowy opis skali ECOG przedstawiono w aneksie 11.4.

Obraz mikroskopowy raka stercza jest zwykle niejednorodny i zawiera obszary różniące się wyglądem komórek i architekturą tkanki.² Skala Gleasona^{96,97} to zalecany przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*) system klasyfikacji patomorfologicznej raka gruczołu krokowego.⁹⁸ Opiera się na ocenie struktury histologicznej rozrostu nowotworowego. Powstaje przez zsumowanie stopnia zróżnicowania dwóch najczęściej występujących grup komórek – każdej grupie komórek przypisuje się od 1 (najmniejszy stopień złośliwości histologicznej) do 5 punktów (najwyższy stopień złośliwości histologicznej). Suma Gleasona zawiera się w przedziale od 2 do 10:

- 2-4 – niski stopień złośliwości nowotworu;
- 5-7 – umiarkowany stopień złośliwości nowotworu;
- 8-10 – bardzo wysoki stopień złośliwości nowotworu.

System Gleasona silnie koreluje z rokowaniem oraz ze stopniem zaawansowania klinicznego. Szczegółowy opis skali Gleasona przedstawiono w aneksie 11.5.

Zgodnie z wytycznymi EAU 2015⁵ stopień sprawności < 1 wg *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* oraz wynik w skali Gleasona < 8 stanowią czynniki prognostyczne wskazujące na dobre przeżycie chorych (patrz rozdz. 2.6), co uzasadnia wybór tej populacji jako grupy chorych, która może odnieść najwięcej korzyści ze stosowania abirateronu w analizowanym wskazaniu.

4 Oceniana interwencja (I)

Analizowaną interwencją jest abirateron (Zytiga®, Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.) stosowany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem.

Dane dotyczące abirateronu opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków.⁹⁵

Dane dotyczące prednizonu przedstawiono poniżej w rozdz. 5.1.

Tab. 12. Zestawienie danych dotyczących abirateronu.

Nazwa międzynarodowa	abiraterone acetate
Nazwa handlowa	Zytiga®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne (L 02 BX 03)
Postać	tabletki
Opakowanie handlowe	250 mg
Data dopuszczenia do obrotu	05 września 2011 r. (zatwierdzenie wnioskowanego wskazania: 15 listopada 2012 r.)
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/11/714/001
Podmiot odpowiedzialny	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia

4.1 Mechanizm działania

Octan abirateronu jest zamieniany *in vivo* do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 α -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 α -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 analogami LHRH lub orchiektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie

wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie abirateronem zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z agonistami LHRH (lub orchiektomią).

4.2 Zarejestrowane wskazania

Abirateron jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do:

- leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie;
- leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

4.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania abirateronu są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- kobiety, które są lub mogą prawdopodobnie być w ciąży;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh).

4.4 Działania niepożądane

Charakterystyka profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: obrzęk obwodowy, hipokaliemia, nadciśnienie i infekcje dróg moczowych.

Inne ważne działania niepożądane to: choroby serca, hepatotoksyczność, złamania i alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych.

Abirateron może wywoływać nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów w następstwie swojego mechanizmu działania. W badaniach klinicznych oczekiwane działania niepożądane mineralokortykosteroidowe stwierdzano częściej u pacjentów leczonych abirateronem niż u pacjentów otrzymujących placebo odpowiednio: hipokaliemia 21% versus 11%, nadciśnienie 16% versus 11% i zastój płynów (obrzęk obwodowy) 26% versus 20%. U pacjentów leczonych abirateronem, stwierdzano hipokaliemię stopni 3. i 4. wg CTCAE (wersja 3.0) (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) oraz nadciśnienie stopni 3. i 4. wg CTCAE (wersja 3.0) u odpowiednio 4% i 2% pacjentów. Reakcje mineralokortykosteroidowe zwykle można było skutecznie leczyć. Jednoczesne zastosowanie kortykosteroidów zmniejszało częstość i nasilenie tych działań niepożądanych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych pacjentom z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, którzy stosowali analogi luliberyny (hormon uwalniający hormon luteinizujący, LHRH) lub byli wcześniej leczeni za pomocą orchidektomii, podawano abirateron w dawce 1000 mg na dobę w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu (10 mg na dobę).

Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono poniżej wg kategorii częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: *bardzo często* ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), *rzadko* ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); *bardzo rzadko* ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej kategorii o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 13. Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Układ/narząd	Częstość występowania, działania niepożądane
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często: infekcja dróg moczowych często: posocznica
zaburzenia endokrynologiczne	niezbyt często: niewydolność nadnerczy
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często: hipokaliemia często: hipertriglicerydemia
zaburzenia serca	często: niewydolność serca*, dusznica bolesna, niemiarywość, migotanie przedsionków, częstoskurcz częstość nieznana: zawał mięśnia sercowego częstość nieznana: wydłużenie odstępu QT
zaburzenia naczyniowe	bardzo często: nadciśnienie tętnicze krwi
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	rzadko: alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych ^a
zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często: biegunka często: niestrawność
zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alani- nowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy aspara- ginianowej
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często: wysypka
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często: miopatia, rabdomioliza

Układ/narząd	Częstość występowania, działania niepożądane
zaburzenia nerek i dróg moczowych	często: krwimocz
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często: obrzęk obwodowy
urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	często: złamania**

* niewydolność serca obejmuje także: zastoinową niewydolność serca, dysfunkcję lewej komory i zmniejszenie frakcji wyrzutowej;

** złamania obejmują wszystkie złamania poza złamaniami patologicznymi;

^a zgłoszenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Następujące działania niepożądane stopnia 3. wg CTCAE (wersja 3.0) wystąpiły u pacjentów leczonych abirateronem: hipokaliemia u 3%; infekcje dróg moczowych, zwiększenie aktywności ALAT, nadciśnienie tętnicze, zwiększenie AspAT, złamania u 2%; oraz następujące u 1% pacjentów: obrzęk obwodowy, niewydolność serca i migotanie przedsionków. Hipertriglicydemia stopnia 3. wg CTCAE (wersja 3.0) i dusznica bolesna wystąpiły u < 1% pacjentów. Obrzęk obwodowy, hipokaliemia, infekcje dróg moczowych, niewydolność serca i złamania stopnia 4. wg CTCAE (wersja 3.0) wystąpiły u <1% pacjentów.

Opis wybranych działań niepożądanych

Sercowo-naczyniowe działania niepożądane

Obydwa badania fazy 3 przeprowadzono z wyłączeniem pacjentów z niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym, istotną klinicznie chorobą serca potwierdzoną zawalem mięśnia sercowego lub tętniczymi zdarzeniami zakrzepowymi w okresie ostatnich 6 miesięcy, z ciężką lub niestabilną dusznicą bolesną lub niewydolnością serca klasy III lub IV (badanie 301) lub niewydolnością serca klasy II do IV (badanie 302) wg NYHA (*New York Heart Association*) lub frakcją wyrzutową serca wynoszącą < 50%. Wszyscy włączeni pacjenci (zarówno w grupie czynnie leczonej oraz w grupie placebo) otrzymywali jednocześnie supresję androgenową, głównie z zastosowaniem analogów LHRH, których stosowanie wiązało się z wystąpieniem cukrzycy, zawału mięśnia sercowego, incydentów mózgowo-naczyniowych i nagłego zgonu z przyczyn kardiologicznych. Częstość sercowo-naczyniowych działań niepożądanych w badaniach III fazy u pacjentów stosujących abirateron w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo była następująca: nadciśnienie tętnicze 14,5% vs 10,5%, migotanie przedsionków 3,4% vs. 3,4%, tachykardia 2,8% vs. 1,7%, dławica piersiowa 1,9% vs. 0,9%, niewydolność serca 1,9% vs. 0,6%, i arytmia 1,1% vs. 0,4%.

Hepatotoksyczność

U pacjentów stosujących abirateron stwierdzano hepatotoksyczność ze zwiększoną aktywnością ALAT, AspAT i stężenia całkowitego bilirubiny. We wszystkich badaniach klinicznych, stwierdzano zwiększenie wyników testów czynnościowych wątroby (ALAT lub AspAT zwiększone o > 5 x powyżej górnej granicy normy lub bilirubina zwiększona o $> 1,5$ x GGN) u około 4% pacjentów, którzy otrzymywali abirateron, zwykle podczas pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia terapii. W badaniu klinicznym 301, pacjenci u których wyjściowe wartości ALAT lub AspAT były podwyższone, częściej doświadczali zwiększenia testów czynnościowych wątroby, niż pacjenci rozpoczynający leczenie z prawidłowymi wartościami. Gdy stwierdzano zwiększenie ALAT lub AspAT o > 5 x GGN lub zwiększenie bilirubiny o > 3 x GGN, stosowanie abirateronu było wstrzymywane lub przerywane. W dwóch przypadkach wystąpiło znaczne zwiększenie wyników testów czynnościowych wątroby. Tych dwóch pacjentów z prawidłową wyjściową czynnością wątroby doświadczyło zwiększenia ALAT lub AspAT od 15 do 40 x GGN i zwiększenia bilirubiny od 2 do 6 x GGN. Po odstawieniu abirateronu u obu pacjentów testy czynnościowe wątroby powróciły do normy a u jednego pacjenta wznowiono leczenie bez ponownego zwiększania się wyników testów. W badaniu 302 stwierdzono zwiększenie ALAT lub AspAT stopnia 3. lub 4. u 35 (6,5%) pacjentów przyjmujących abirateron. Zwiększenie aktywności aminotransferaz ustąpiło u wszystkich z wyjątkiem 3 pacjentów (u 2 z nowymi przerzutami do wątroby a u 1 ze zwiększeniem AspAT po około 3 tygodniach od podania ostatniej dawki abirateronu). Rezygnacje z leczenia z powodu zwiększenia ALAT i AspAT stwierdzono odpowiednio u 1,7% i 1,3% pacjentów leczonych abirateronem i u 0,2% i 0% pacjentów otrzymujących placebo. Nie było przypadków zgonów z powodu hepatotoksyczności.

Ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności było w badaniach klinicznych zaniżone w skutek wyłączenia pacjentów z wyjściowym zapaleniem wątroby lub znaczącymi odstępstwami od normy testów czynnościowych wątroby. Z badania 301 wykluczano pacjentów z wyjściowymi wartościami ALAT i AspAT $\geq 2,5$ x GGN w przypadku braku przerzutów do wątroby i > 5 x GGN w razie obecności przerzutów do wątroby. Z badania 302 wykluczano pacjentów z przerzutami do wątroby oraz z wyjściowymi wartościami ALAT i AspAT $\geq 2,5$ x GGN. Ujawnienie się nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby u pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych skutkowało zdecydowanym postępowaniem wymagającym przerwania leczenia i zezwoleniem na wznowienie terapii dopiero po powrocie wyników testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych. Pacjentów ze zwiększeniem ALAT lub AspAT o > 20 x GGN nie leczono ponownie. Nieznane jest bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia terapii u tych pacjentów. Mechanizm hepatotoksyczności nie jest poznany.

4.5 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami LHRH.

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. Jednakże, pacjentów z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca należy badać co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące terapii a następnie co miesiąc.

U pacjentów z występującą wcześniej hipokaliemią lub z hipokaliemią, która rozwinęła się w trakcie leczenia abirateronem należy utrzymywać stężenie potasu na poziomie $\geq 4,0$ mM. U pacjentów, u których wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3 . w tym nadciśnienie, hipokaliemia, obrzęk i inne działania niezwiązane z mineralokortykosteroidami, należy wstrzymać leczenie i wdrożyć odpowiednie postępowanie. Nie należy wznowiać leczenia abirateronem, aż nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 1. lub wartości wyjściowych.

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

Hepatotoksyczność

U pacjentów, u których wystąpi działanie hepatotoksyczne podczas leczenia (zwiększy się aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub zwiększy się aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] ponad pięciokrotnie 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 AlAT lub AspAT zwiększona ponad 20 razy powyżej górnej granicy normy) kiedykolwiek podczas terapii, należy przerwać stosowanie abirateronu 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 organizm 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. Zastosowanie abirateronu należy rozważnie ocenić u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyści powinny jasno przeważać nad możliwym ryzykiem. Nie należy stosować abirateronu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

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

Abirateron należy przyjmować co najmniej dwie godziny po posiłku oraz nie należy jeść przez co najmniej jedną godzinę po przyjęciu produktu. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.

4.6 Przedawkowanie

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania produktu ZYTIGA u ludzi.

Nie ma swoistego antidotum. W razie przedawkowania, leczenie należy przerwać i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące, w tym obserwację czynności serca pod kątem niemierności, hipokaliemii i objawów przedmiotowych i podmiotowych zastoju płynów. Należy również ocenić czynność wątroby.

5 Interwencja alternatywna – komparator (C)

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.⁹⁹

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną,
- najtańszą,
- najskuteczniejszą,
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.”¹

Przy wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie brano pod uwagę przede wszystkim stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, a także wytyczne postępowania terapeutycznego.

Potencjalne komparatory dla abirateronu stosowanego w leczeniu chorych na mCRPC bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, w oparciu o wytyczne (patrz rozdz. 2.9) stanowią:

- kontynuacja supresji androgenowej: agoniści LHRH, antyandrogeny, odstawienie antyandrogeny;
- steroidy;
- estrogeny (dietylostilbestrol);
- ketokonazol;
- enzalutamid;
- sipuleucel-T.

Populację docelową stanowią chorzy, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, w związku z czym w ramach potencjalnych komparatorów nie uwzględniono docetakselu, pomimo takiej samej pozycji w niektórych wytycznych klinicznych jak abirateron. Docetaksel zalecany jest głównie u chorych z objawami choroby, a większość chorych bez objawów nie jest kwalifikowana do chemioterapii.

Kontynuacja supresji androgenowej

Zgodnie z wytycznymi EAU 2015⁵ supresja androgenowa powinna być kontynuowana u chorych do końca życia, ponieważ niewielkie potencjalne korzyści kontynuowania kastracji (badania Taylor 1993⁵⁸ i Hussain 1994⁵⁹ sugerują marginalną korzyść leczenia analogami LHRH podczas terapii II i III rzutu w odniesieniu do przeżycia) przeważają nad minimalnym ryzykiem leczenia.

Zgodnie z wytycznymi NCCN 2015⁷⁷, skuteczność antyandrogenów w wydłużaniu przeżycia chorych z RGK dotychczas nieleczonych za pomocą chemioterapii nie została udowodniona w wysokiej jakości badaniach klinicznych.

Steroidy (prednizon, deksametazon)

Glikokortykosteroidy przynoszą korzyści chorym na mCRPC. Prednizon stanowi jedno z najczęstszych porównań w badaniach klinicznych.^{100,101,102} Mediana czasu przeżycia całkowitego chorych leczonych prednizonem w badaniu COU-AA-302 (30,1 mies.) stanowi najdłuższe przeżycie zaobserwowane w badaniach prospektywnych w takiej populacji chorych (dla prednizonu), co może wynikać z działania prednizonu i kolejnych terapii.¹⁰³

Ponadto, w wytycznych NICE 2015⁶² w ramach hormonoterapii III linii po ablacji androgenowej i terapii antyandrogenami zalecany jest deksametazon (0,5 mg/d).

Estrogeny (dietylostilbestrol)

Zgodnie z wytycznymi NCCN 2015⁷⁷, skuteczność estrogenów (w tym dietylostilbestrolu) w wydłużaniu przeżycia chorych z RGK dotychczas nieleczonych za pomocą chemioterapii nie została udowodniona w wysokiej jakości badaniach klinicznych.

Ketokonazol

Ketokonazol czasami stosowany jest w okresie odstawienia leku hormonalnego (podczas remisji z odstawienia).² Ze względu na brak powszechnego stosowania w Polsce ketokonazol nie został uznany, jako odpowiedni komparator dla abirateronu. Ponadto, zgodnie z wytycznymi NCCN 2015⁷⁷, skuteczność ketokonazolu w wydłużaniu przeżycia chorych z RGK dotychczas nieleczonych za pomocą chemioterapii nie została udowodniona w wysokiej jakości badaniach klinicznych.

Enzalutamid¹⁰⁴

Enzalutamid został niedawno zarejestrowany w analizowanym wskazaniu, nie jest refundowany przez NFZ i ze względu na bardzo wysoki koszt terapii dla pacjenta nie stanowi powszechnej praktyki klinicznej w Polsce. Na podstawie rekomendacji nr 67/2015 z dnia 11 sierpnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamidum, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991080938 stosowanego w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD - 10 C.61)”, enzalutamid otrzymał negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT, przy czym jego stosowanie jest możliwe pod warunkiem obniżenia ceny zapewniającej opłacalność terapii. Na podsta-

wie opublikowanego kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (525 489,28 PLN/QALY w wariacie z RSS), wydaje się mało prawdopodobne spełnienie warunków refundacji. Tym samym, aktualnie enzalutamid nie jest refundowany i jest mało prawdopodobne by w najbliższym czasie uzyskał refundację, stąd nie stanowi praktyki klinicznej i odpowiedniego komparatora dla abirateronu.

Sipuleucel-T (Provenge®)

Sipuleucel T został zatwierdzony przez FDA w leczeniu mCRPC asymptotycznego lub z minimalnymi objawami.¹⁰⁵ Jest to szczepionka komórkowa złożona z autologicznych komórek jednojądrzastych krwi obwodowej, uzyskanych w procesie leukaferozy i hodowanych (aktywowanych) z rekombinowanym białkiem ludzkim (PAP-GM-CSF) składającym się z kwaśnej fosfatazy sterczowej związanej z czynnikiem stymulującym wzrost kolonii granulocyтарно-makrofagowych. Szczepionka ta należy do nowych opcji terapeutycznych – zatwierdzona została przez FDA 29 kwietnia 2010 roku. Inne szczepionki, Gvax® i Prostavac-VF®, są w trakcie badań. Pomimo, że preparat Provenge® został pozytywnie zaopiniowany przez *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) nie jest dostępny w Polsce i z tego powodu nie został uwzględniony, jako alternatywna opcja lecznicza dla abirateronu.

Za najbardziej odpowiedni komparator dla abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie uznano prednizon – opcja lecznicza wskazana w wytycznych i stanowiąca praktykę kliniczną w Polsce, z którą możliwe jest przeprowadzenie porównania bezpośredniego na podstawie wysokiej jakości randomizowanego badania klinicznego.

Interwencję oraz komparator stanowią odpowiednio abirateron w skojarzeniu z prednizonem oraz prednizon (placebo + prednizon, najlepsze leczenie wspomagające, ang. *best supportive care*, BSC) podawane jako terapie dodane do supresji androgenowej (kontynuacja supresji androgenowej).

Zasadność wyboru komparatorów konsultowano na spotkaniu ekspertów w składzie:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

5.1 Prednizon

Dane dotyczące prednizonu opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.¹⁰⁶

Tab. 14. Zestawienie danych dotyczących prednizonu.

Nazwa międzynarodowa	prednisone
Nazwa handlowa	Encorton®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	glikokortykosteroidy (H 02 AB 07)
Postać	tabletki
Opakowanie handlowe	1, 5, 10, 20 mg
Data dopuszczenia do obrotu	28.08.1990 r. (1 i 5 mg); 04.03.1999 r. (10 i 20 mg)
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	R/1706 (1 mg), R/2970 (5 mg), 4053 (10 mg), 4054 (20 mg)
Podmiot odpowiedzialny	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5, 95-200 Pabianice

5.1.1 Mechanizm działania

Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu – prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do śródbłonna naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A2 uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy.

Działanie immunosupresyjne

Mechanizmy działania immunosupresyjnego nie są całkowicie poznane, ale prednizolon może zapobiegać lub hamować komórkowe reakcje immunologiczne, jak również specyficzne mechanizmy związane z odpowiedzią immunologiczną. Zmniejsza liczbę limfocytów T, monocytów i granulocytów kwasochłonnych. Zmniejsza także przyłączanie się immunoglobulin do receptorów na powierzchni komórek i hamuje syntezę lub uwalnianie interleukin poprzez zmniejszenie blastogenezy limfocytów T i zmniejszenie nasilenia

wczesnej odpowiedzi immunologicznej. Może także hamować przenikanie kompleksów immunologicznych przez błony podstawne i zmniejszać stężenie składników dopełniacza i immunoglobulin.

Wpływ na równowagę wodno-elektrolitową

Prednizolon poprzez działanie na cewkę dalszą nasila wchłanianie zwrotne sodu, wydalenie potasu i jonów wodorowych oraz retencję wody. Wpływ na transport kationów w innych komórkach wydzielniczych jest podobny. W mniejszym stopniu wpływa na wydalenie wody i elektrolitów przez jelito grube i gruczoły potowe i ślinowe. W przypadku prednizonu działanie to nie jest podstawą do określenia wskazań.

Inne działania

Prednizolon hamuje oś podwzgórze - przysadka w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego, tj. hamuje wydzielanie ACTH przez przysadkę, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania kortykosteroidów i androgenów w korze nadnerczy. Rozwój niewydolności kory nadnerczy i czas powrotu jej funkcji zależy przede wszystkim od okresu leczenia i w mniejszym stopniu od dawki, pory i częstości podawania leku, jak również od okresu półtrwania preparatu. Niewydolność nadnerczy może wystąpić w ciągu około 5 do 7 dni w czasie doustnego stosowania równoważnika 20-30 mg prednizonu, po podaniu mniejszych dawek około 30 dni. W przypadku odstawienia leku po krótkotrwałym (do 5 dni) leczeniu dużymi dawkami powrót czynności nadnerczy może nastąpić po około 1 tygodniu. Po długotrwałym stosowaniu dużych dawek czynność nadnerczy może powrócić po około 1 roku, a u niektórych pacjentów nigdy.

Prednizolon nasila katabolizm białek i indukuje enzymy biorące udział w metabolizmie aminokwasów. Hamuje syntezę i powoduje nasilenie degradacji białek w tkance limfoidalnej, łącznej, mięśniowej i skórze. Po długotrwałym stosowaniu może dojść do zaniku tych tkanek. Prednizolon zwiększa dostępność glukozy, poprzez indukcję enzymów glukoneogenezy w wątrobie, pobudzanie katabolizmu białek (co zwiększa ilość aminokwasów dla glukoneogenezy) i zmniejszenie zużycia glukozy w tkankach obwodowych. Prowadzi to do zwiększonego gromadzenia glikogenu w wątrobie, zwiększenia stężenia glukozy we krwi i zwiększenia oporności na insulinę.

Prednizolon nasila lipolizę i uwalnianie kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej, co zwiększa stężenie kwasów tłuszczowych w osoczu. Po długotrwałym leczeniu może dojść do nieprawidłowego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Prednizolon zaburza tworzenie kości i nasila ich resorpcję. Zmniejsza stężenie wapnia w osoczu, co prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc i jednoczesnej stymulacji osteoklastów i zahamowania osteoblastów. Te działania wraz ze zmniejszeniem ilości białkowych składników wtórnie do katabolizmu białek, mogą prowadzić do zahamowania wzrostu kości u dzieci i młodzieży oraz rozwoju osteoporozy w każdym wieku.

Prednizolon nasila działanie endo- i egzogennych amin katecholowych.

5.1.2 Zarejestrowane wskazania

1. Choroby układu endokrynnego:

- niewydolność kory nadnerczy pierwotna (choroba Addisona) i wtórna (lekami z wyboru są hydrokortyzon i kortyzon, syntetyczne pochodne mogą być stosowane z mineralokortykoidami),
- wrodzona hiperplazja nadnerczy,
- hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową,
- zapalenie tarczycy (nieropne).

2. Choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, oporne na inne metody leczenia:

- kontaktowe zapalenie skóry,
- atopowe zapalenie skóry,
- choroba posurowicza,
- reakcje nadwrażliwości na leki,
- całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa.

3. Kolagenozy (glikokortykosteroidy wskazane są w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące):

- ostre reumatyczne zapalenie mięśnia sercowego,
- zapalenie skórno-mięśniowe (u dzieci glikokortykosteroidy mogą być lekiem z wyboru),
- toczeń rumieniowaty układowy.

4. Choroby skóry i błon śluzowych:

- złuszczone zapalenie skóry,
- opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry,
- ciężkie łojotokowe zapalenie skóry,
- ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevens-Johnsona),
- ziarniniak grzybiasty,
- pęcherzyca,
- ciężka łuszczyca.

5. Choroby przewodu pokarmowego (w okresach zaostrzenia; długotrwałe leczenie jest niewskazane):

- wrzodziejące zapalenie okrężnicy,
- choroba Leśniowskiego-Crohna.

6. Choroby układu krwiotwórczego:

- niedokrwistość hemolityczna nabyta (autoimmunologiczna),
- niedokrwistość aplastyczna wrodzona,
- niedokrwistość wskutek wybiórczej hipoplazji układu czerwonych krwinek,
- małopłytkowość wtórna u dorosłych,

- idiopatyczna plamica małopłytkowa (choroba Werlhofa) u dorosłych.

7. Choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym):

- białaczka i chłoniaki u dorosłych,
- ostra białaczka u dzieci.

8. Zespół nerczycowy:

Glikokortykosteroidy wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym. W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobieżenia częstym nawrotom.

9. Choroby neurologiczne:

- stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia.

10. Choroby oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne):

- zapalenie tęczówki,
- zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego,
- zapalenie naczyniówki i siatkówki,
- rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka,
- zapalenie nerwu wzrokowego,
- współczulne zapalenie naczyniówki,
- zapalenie przedniego odcinka oka,
- alergiczne zapalenie spojówek,
- zapalenie rogówki (niezwiązane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym),
- alergiczne owrzodzenie brzeżne rogówki.

11. Choroby układu oddechowego:

- beryloza,
- zespół Löfflera,
- zachłystowe zapalenie płuc,
- objawowa sarkoidoza,
- piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym),
- astma oskrzelowa

12. Choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia):

- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa,
- łuszczycowe zapalenie stawów,

- reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach opornych na inne metody leczenia).

13. Inne, niereumatyczne stany zapalne układu kostno-stawowego:

- ostre i podostre zapalenie kaletki,
- ostre dnawe zapalenie stawów,
- ostre, nieswoiste zapalenie pochewki ścięgna,
- pourazowe zapalenie kości i stawów,
- zapalenie błony maziowej u pacjentów z zapaleniem kości i stawów,
- zapalenie nadkłykcia.

14. Inne:

- gruźlicze zapalenie opon mózgowych z blokiem podpajęczynówkowym (jednocześnie z leczeniem przeciwgruźliczym),
- włośnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego.

5.1.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na prednizon lub którykolwiek składnik preparatu.
- Układowe zakażenia grzybicze.

5.1.4 Działania niepożądane

Krótkotrwałe stosowanie prednizonu, podobnie jak innych kortykosteroidów, tylko wyjątkowo prowadzi do działań niepożądanych. Ryzyko działań niepożądanych, podanych poniżej dotyczy przede wszystkim pacjentów, otrzymujących prednizon długotrwale.

1. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Osłabienie mięśni, miopatia steroidowa (częściej występuje u kobiet; zwykle rozpoczyna się od mięśni obręczy biodrowej i rozszerza się na proksymalne mięśnie barku i ramienia; rzadko dotyczy mięśni oddechowych), utrata masy mięśniowej, osteoporoza, kompresyjne złamania kręgosłupa, aseptyczna martwica głowy kości udowej i ramiennej, patologiczne złamania kości długich.

2. Zaburzenia żołądka i jelit:

Wrzód trawienny i jego następstwa: perforacje, krwawienia; perforacje jelita grubego lub cienkiego, szczególnie u pacjentów ze stanem zapalnym w obrębie jelit; zapalenie trzustki; wzdęcia; wrzodziejące zapalenie przełyku, zaburzenia trawienia.

3. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rozstępy skórne, trądzik, zaburzone gojenie ran; wybroczyny i wylewy krwawe; rumień; nasilone pocenie. Inne reakcje skórne: alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczyń ruchomy.

4. Zaburzenia układu nerwowego:

Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego z tarczą zastoinową (guz mózgu rzekomy - najczęściej u dzieci, zwykle po zbyt szybkim zmniejszeniu dawki, objawami są bóle głowy, niewyraźne lub podwójne widzenie); drgawki; zawroty głowy; bóle głowy.

5. Zaburzenia endokrynologiczne:

Wtórna niedoczynność kory nadnerczy i przysadki (u pacjentów leczonych dawkami powyżej 5 mg na dobę), szczególnie w sytuacjach stresowych, jak choroba, uraz, zabieg operacyjny; zespół Cushinga; zahamowanie wzrostu u dzieci; zaburzenia cyklu miesiączkowego; zmniejszona tolerancja węglowodanów; ujawnienie cukrzycy i zwiększone zapotrzebowanie na insulinę i doustne leki hipoglikemizujące u pacjentów z jawną cukrzycą; hirsutyzm.

6. Zaburzenia oka:

Zaćma podtorebkowa tylna (2,5 do 60% pacjentów, najczęściej a według wielu doniesień tylko u dzieci; może cofnąć się po zaprzestaniu leczenia, lub konieczne może być leczenie chirurgiczne); wzrost ciśnienia śródgałkowego; jaskra (zwykle po leczeniu trwającym co najmniej 1 rok); wytrzeszcz.

7. Zaburzenia psychiczne:

Najczęściej pojawiają się w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia; mogą wystąpić objawy schizofrenii, manii lub majaczenie; występują u 15 do 50% pacjentów; są zależne od dawki, występują najczęściej u pacjentów leczonych dawkami 40 mg prednizonu na dobę; najbardziej podatne na wystąpienie objawów są kobiety i pacjenci z toczniem rumieniowatym.

8. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Ujemny bilans azotowy, hiperglikemia, glukozuria, wzrost masy ciała, zwiększone łaknienie.

9. Zaburzenia naczyń:

Zespoły zakrzepowo-zatorowe.

10. Inne:

Reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwość, nudności, złe samopoczucie, zaburzenia snu, retencja sodu, retencja płynów, zastoinowa niewydolność krążenia, utrata potasu, nadciśnienie, zasadowica hipokaliemiczna.

Postępowanie w przypadku niektórych działań niepożądanych

Podawanie leku w czasie posiłku może zmniejszyć zaburzenia trawienia i podrażnienie przewodu pokarmowego. Skuteczność leków zobojętniających, w zapobieganiu owrzodzeniom, krwawieniom z przewodu pokarmowego czy perforacji jelit w związku z zażywaniem kortykosteroidów nie została potwierdzona.

W przypadku wystąpienia miopatii steroidowej, jeśli nie można odstawić glikokortykosteroidu, zastąpienie go innym lekiem może złagodzić objawy.

W związku z nasilaniem katabolizmu białek, podczas długotrwałego leczenia może być wskazana większa podaż białka w pokarmie.

Ryzyko osteoporozy związane z długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów można zmniejszyć podając wapń i witaminę D lub stosując odpowiednie ćwiczenia fizyczne, jeśli stan pacjenta na to pozwala.

W razie wystąpienia psychozy lub depresji należy, jeśli to możliwe, zmniejszyć dawkę lub odstawić lek. W razie potrzeby można stosować fenotiazynę lub związki litu. Przeciwwskazane są trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ponieważ mogą nasilać zaburzenia psychiczne wywołane przez glikokortykosteroidy.

W celu zmniejszenia niektórych objawów zespołu odstawienia glikokortykosteroidów (bez zahamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza) można podać kwas acetylosalicylowy lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne.

5.1.5 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę należy ustalić indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu w przypadku skojarzenia z abirateronem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn wynosi 10 mg na dobę.

5.1.6 Przedawkowanie

Nawet bardzo duże dawki kortykosteroidów nie powodują zwykle objawów ostrego przedawkowania. Doniesień na temat ostrego zatrucia tymi związkami brak. Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów może powodować liczne zaburzenia, charakterystyczne dla nadmiernej aktywności hormonów kory nadnerczy, w tym zaburzenia psychiczne, nieprawidłowe odkładanie się tkanki tłuszczowej, retencję płynów, zwiększenie masy ciała, nadmierne owłosienie, trądzik, rozstępy skórne, wzrost ciśnienia krwi, zaburzenia odporności, osteoporozę, wrzód trawienny. W ostrym przedawkowaniu zaleca się opróżnienie żołądka poprzez wymioty lub płukanie. Nie ma swoistego antidotum. Leczenie ostrego przedawkowania polega na podtrzymaniu czynności życiowych.

6 Efekty zdrowotne (O)

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą:¹⁰⁷

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienia badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie wolne od progresji choroby (w tym od zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).**

Na warsztatach Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków z 2004 r.¹⁰⁸ jako wyniki końcowe akceptowane w badaniach klinicznych dotyczących CRPC, na podstawie których zatwierdzono substancje lecznicze w tym wskazaniu, wymieniono:

- przeżycie całkowite (docetaksel),
- zmniejszenie natężenia bólu i czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- czas do progresji choroby oraz zmniejszenie stężenia PSA (mitoksantron),
- złożony punkt końcowy – zdarzenia niepożądane dotyczące kości (bisfosfoniany – kwas zoledronowy).

Wymieniono również zmianę stężenia PSA jako surogat dla przeżycia całkowitego zgodnie z wynikami randomizowanego badania klinicznego SWOG 99-16.

W drugim rzucie chemioterapii FDA proponuje przeprowadzanie badań klinicznych oceniających:

- przeżycie całkowite (złoty standard),
- przeżycie wolne od progresji choroby,
- zmniejszenie nasilenia objawów.

**Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

Zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).¹⁰⁹ W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi nowotworu (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

W załączniku do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczących konkretnych nowotworów, zwrócono uwagę na heterogeniczność CRPC.¹¹⁰ Z tego powodu autorzy radzą rozważyć wykonanie badania w grupie niskiego i wysokiego ryzyka. Ocena odpowiedzi powinna być wykonywana zgodnie z kryteriami RECIST, o ile to jest możliwe. Występowanie nowych przerzutów do kości jako markera choroby postępującej może być akceptowalne, jeżeli określone są wcześniej zdefiniowane kryteria (np. kryteria PCWG-2). Wzrost PSA może stanowić część składową definicji progresji choroby, ale jako samodzielna ocena nie może stanowić pierwszorzędowego punktu końcowego. Jako odpowiednie miary efektów powinny być rozważane TTSP, PFS i OS.

W analizie efektywności klinicznej dla abirateronu uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o wyniki dostępne dla docelowej populacji chorych.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- czas do zastosowania opiatów w bólu nowotworowym,
- czas do rozpoczęcia leczenia cytotoksycznego,
- czas do pogorszenia stopnia sprawności wg ECOG,
- czas do progresji PSA wg PCWG2,
- czas do progresji bólu wg BPI-SF,
- czas do pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P,
- odsetek odpowiedzi PSA ($\geq 50\%$ redukcja poziomu PSA),
- odsetek odpowiedzi na leczenie wg RECIST (odpowiedź obiektywna, choroba stabilna, progresja choroby).

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu,
- inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywalnych schematów leczenia i odpowiadają preferowanym i wiarygodnym wynikom zdrowotnym.

7 Dotychczasowa ocena AOTM

W Stanowisku nr 68/2013 i Rekomendacji nr 48/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r. Rada Przejrzystości i Prezes AOTM uważają za zasadne usunięcie świadczenia "Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie". W uzasadnieniu podano, że omawiana technologia nie ma jeszcze udokumentowanej w pełni skuteczności klinicznej w tym wskazaniu, terapia obciążona jest znaczną toksycznością, której nie równoważą potencjalnie możliwe do uzyskania korzyści zdrowotne, a koszt terapii wielokrotnie przekracza przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej.^{84,85}

Poza tym, abirateron był jeszcze 3-krotnie przedmiotem oceny AOTM w drugim wskazaniu rejestracyjnym, tj. leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Wynikiem oceny była pozytywna opinia odnośnie finansowania leku w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, który obowiązuje od stycznia 2014 r. – patrz tabela poniżej.

Dodatkowo, we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego dla abirateronu, został oceniony lek enzalutamid.

Na podstawie rekomendacji nr 67/2015 z dnia 11 sierpnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamidum, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991080938 stosowanego w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD - 10 C.61)”, enzalutamid otrzymał negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT, przy czym jego stosowanie jest możliwe pod warunkiem obniżenia ceny zapewniającej opłacalność terapii. Na podstawie opublikowanego kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (525 489,28 PLN/QALY w wariantcie z RSS), wydaje się jednak mało prawdopodobne spełnienie warunków refundacji.

Tab. 15. Dotychczasowa ocena AOTM.

Źródło	Rekomendacja	Uzasadnienie
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 roku¹¹¹</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 67/2015 z dnia 11 sierpnia 2015 r.¹¹²</p>	<p>Rada Przejrzystości i Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamidum, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991080938 stosowanego w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C.61)” na proponowanych warunkach.</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, uważa że proponowane warunki finansowe objęcia refundacją enzalutamidu stanowią kontrargument dla wydania pozytywnej rekomendacji. Terapia enzalutamidem jest nieopłacalna w porównaniu do najlepszego leczenia standardowego przy modelowaniu kosztów i efektów zdrowotnych w 10-letnim horyzoncie czasowym. Biorąc pod uwagę wyniki analizy wpływu na budżet przy zmienionych założeniach dotyczących udziałów w rynku oraz przy założeniu zwiększenia populacji, koszty stosowania terapii enzalutamidem są zbyt wysokie i nie uzasadnione potencjalnym efektem zdrowotnym.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r.⁸⁴</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 48/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r.⁸⁵</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia "Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie".</p>	<p>Omawiana technologia nie ma jeszcze udokumentowanej w pełni skuteczności klinicznej w tym wskazaniu. Terapia obarczona jest znaczną toksycnością, której nie równoważą potencjalnie możliwe do uzyskania korzyści zdrowotne. Koszt terapii wielokrotnie przekracza przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2013 z dnia 13 maja 2013 r.¹¹³</p> <p>Rekomendacja nr 51/2013 z dnia 13 maja 2013 r. Prezesa AOTM¹¹⁴</p>	<p>Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego: Zytiga (octan abirateronu, tabletki, 250 mg, 120 szt., kod EAN 5909990896363) w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61) we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel” (II linia leczenia po docetakselu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu</p>	<p>Leczenie chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego w II linii jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, obarczone jest jednak znaczną częstością występowania działań niepożądanych. Docelowym modelem finansowania tej technologii medycznej jest program lekowy dedykowany zdefiniowanej grupie pacjentów - dorosłym mężczyznom z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel” (II linia leczenia po docetakselu), z określonym algorytmem</p>

Źródło	Rekomendacja	Uzasadnienie
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r. ¹¹⁵	leczniczego do progu efektywności kosztowej w ramach odrębnej grupy limitowej. Rada nie akceptuje przedstawionego instrumentu dzielenia ryzyka i ocenia go jako całkowicie niespełniający warunku rekomendacji, tj. osiągnięcia progu efektywności kosztowej.	monitorowania stanu pacjenta. Ze względu na koszt terapii wielokrotnie przekraczający przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej warunkiem finansowania technologii w tym wskazaniu jest obniżenie ceny do wartości gwarantujących uzyskanie progu efektywności kosztowej.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 47/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r. ¹¹⁶	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia „Podanie octanu abirateronu w wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel” (II linia leczenia po docetaxelu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do poziomu zapewniającego nieprzekroczenie progu koszt-efektywności.	Leczenie chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego w II linii jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, obarczone jest jednak znaczną częstością występowania działań niepożądanych. Docelowym modelem finansowania tej technologii medycznej powinien być program lekowy dedykowany zdefiniowanej grupie pacjentów z określonym algorytmem monitorowania stanu pacjenta. Ze względu na wskaźnik efektywności kosztowej terapii wielokrotnie przekraczający przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej warunkiem finansowania technologii w tym wskazaniu jest obniżenie ceny do wartości gwarantujących uzyskanie efektywności kosztowej.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r. ¹¹⁷	Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.	Octan abirateronu, stosowany w połączeniu z prednizonem, wykazuje efektywność kliniczną w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, który uległ progresji w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Brak jest jednak wiarygodnych oszacowań efektywności kosztowej w Polsce. Dane brytyjskie (ok. 60 000 GBP/QALY) oraz cena leku w Polsce sugerują, że lek jest kosztowo nieefektywny.

Źródło	Rekomendacja	Uzasadnienie
Rekomendacja nr 27/2012 Prezesa AOTM z dnia 18 czerwca 2012 r. ¹¹⁸	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel, do czasu uruchomienia odpowiedniego programu lekowego.	<p>Prezes Agencji rekomendując dalsze finansowanie przedmiotowego świadczenia, nie przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości.</p> <p>Docelowo, zasadne wydaje się rozważenie utworzenia odpowiedniego programu lekowego w miejsce istniejącego schematu finansowania świadczeń w ramach procedury chemioterapia niestandardowa.</p> <p>Opinie członków Rady Przejrzystości odnośnie odrzucenia możliwości refundowania octanu abirateronu we wnioskowanym wskazaniu były podzielone.</p> <p>W ocenie Prezesa Agencji, przedmiotowa technologia medyczna jest efektywna klinicznie i wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa (w oparciu o wytyczne wiodących towarzystw naukowych, stanowiska ekspertów klinicznych, wyniki badania klinicznego).</p>

8 Aktualny status finansowania ze środków publicznych

Preparat Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl.) aktualnie refundowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” w populacji dorosłych mężczyzn z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel (grupa limitowa: 1121.0, Octan abirateronu). Lek wydawany jest bezpłatnie, a koszt 1 opakowania dla płatnika wynosi 15 377,04 PLN/opak. - patrz tabela poniżej.¹¹⁹

Tab. 16. Ceny preparatu Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD).

Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
13 560,00	14 644,80	15 377,04	15 377,04	bezpłatne	0,00

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%.

Prednizon aktualnie finansowany jest w ramach katalogu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w ramach grupy limitowej 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednison:

- za odpłatnością ryczałtową we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz w leczeniu eozynofilowego zapalenia jelit u dzieci do 18 roku życia; miastonii; zespołu miastenicznego; miopatii zapalnej; neuropatii zapalnej (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); obturacyjnych chorób płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; chorób autoimmunizacyjnych - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stanu po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku;
- bezpłatnie w leczeniu nowotworów złośliwych.¹¹⁹

Poniżej przedstawiono ceny preparatów refundowanych w leczeniu nowotworów złośliwych.

Tab. 17. Preparaty prednizonu w finansowane w leczeniu nowotworów złośliwych.¹¹⁹

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.	7,56	7,94	8,32	1,18	bezpłatny	7,14
Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.	9,72	10,21	12,1	5,92	bezpłatny	6,18
Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.	22,46	23,58	29,62	29,62	bezpłatny	0,00
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	16,2	17,01	20,34	11,85	bezpłatny	8,49
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	21,6	22,68	27,95	23,7	bezpłatny	4,25

9 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Zytiga® ze środków publicznych w ramach programu lekowego w nowym wskazaniu refundacyjnym: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona.

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”¹²⁰

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości abirateronu nad technologiami alternatywnymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (prednizon; patrz Analiza kliniczna¹²¹), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

Urzędową cenę zbytu abirateronu (Zytiga, tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) we wnioskowanym wskazaniu przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy na poziomie 14 644,80 PLN (cena zbytu netto: 13 560,00 PLN). Cena hurtowa brutto wynosi 15 377,04 PLN/opak.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.¹²⁰

[Redacted content]

Poniżej przedstawiono koszty związane z zakupem opakowania preparatu Zytiga® w analizie bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka oraz z ich uwzględnieniem.

Tab. 18. Wysokość refundacji preparatu Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) - wariant bez RSS.

Parametr	Wartość	Komentarz
cena zbytu netto, PLN/opak.	13 560,00	dane Wnioskodawcy
urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	14 644,80	z VAT 8%
cena hurtowa brutto, PLN/opak.	15 377,04	z marżą hurtową 5%
limit finansowania, PLN	15 377,04	koszt związany z zakupem opakowania dla NFZ

10 Problem decyzyjny według schematu PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania abirateronu (Zytiga®, Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.) u dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. Populację docelową zdefiniowano, jako chorych ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* i wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona (patrz rozdz. 3).

Komparatorem dla abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem w docelowej populacji chorych jest terapia z zastosowaniem prednizonu (placebo + prednizon, najlepsze leczenie wspomagające, ang. *best supportive care*, BSC).

Określony w ramach niniejszej analizy kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 20. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie (populacja ogólna) oraz ze stopniem sprawności 0 wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> i wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona (populacja docelowa)
interwencja (I)	abirateron (Zytiga®, Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem
komparator (C)	prednizon (placebo + prednizon, najlepsze leczenie wspomagające, ang. <i>best supportive care</i> , BSC)
efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS),• przeżycie całkowite (OS),• czas do zastosowania opiatów w bólu nowotworowym,• czas do rozpoczęcia leczenia cytotoksycznego,• czas do pogorszenia stopnia sprawności wg ECOG,• czas do progresji PSA wg PCWG2,• czas do progresji bólu wg BPI-SF,• czas do pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P,• odsetek odpowiedzi PSA ($\geq 50\%$ redukcja poziomu PSA),• odsetek odpowiedzi na leczenie wg RECIST (odpowiedź obiektywna, choroba stabilna, progresja choroby);

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none">• przeżycie po progresji choroby (PPS) ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane łącznie,• ciężkie zdarzenia niepożądane,• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,• zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu,• inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem

BPI-SF - Krótki Inwentarz Bólu (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*); ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; FACT-P - *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*; PCWG2 - *Prostate Cancer Working Group 2*; PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate specific antigen*); RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*.

11 Aneks

11.1 Krótki Inwentarz Bólu (BPI-SF)

Krótki Inwentarz Bólu (ang. *Brief Pain Inventory–Short Form*, BPI-SF)¹²² jest narzędziem służącym do pomiaru nasilenia bólu i wpływu bólu na wykonywanie codziennych czynności u dorosłych, który obejmuje dwie części.

W pierwszej części znajduje się 8 pytań, dotyczących lokalizacji i oceny natężenia bólu u chorego. Pierwsze pytanie dotyczy występowania bólu w dniu wypełniania kwestionariusza (chory zaznacza odpowiedź tak lub nie), w drugim - chory zaznacza na rysunku sylwetki obszar występowania i miejsce najsilniejszego bólu. W kolejnych pytaniach (3-6) chory zaznacza natężenie bólu na skalach numerycznych od 0 do 10 (0 – brak bólu, 10 – ból najsilniejszy, jaki chory może sobie wyobrazić). Poszczególne pytania dotyczą kolejno występującego w ciągu ostatnich 24 godzin największego i najmniejszego natężenia bólu, średniego natężenia bólu oraz nasilenia bólu w trakcie wypełniania kwestionariusza. Następne pytanie (7) dotyczy sposobów leczenia bólu i leków przeciwbólowych, a kolejne (8) - procentowej ulgi w bólu, pod wpływem stosowanego leczenia w czasie ostatnich 24 godzin. Ocena ulgi w bólu jest dokonywana w procentach, w skali od 0 do 100%, przy czym lewy koniec skali (0%) opisano jako brak ulgi w bólu, natomiast prawy (100%), jako całkowitą ulgę w bólu.

W drugiej części kwestionariusza znajdują się punkty (A-G) pytania nr 9, dotyczące wpływu bólu w czasie ostatnich 24 godzin na ogólną aktywność (A), nastrój (B), zdolność chodzenia (C), prowadzenia normalnej pracy (zarówno poza domem, jak i wykonywania prac domowych) (D), relacje z innymi ludźmi (E), sen (F) i zadowolenie z życia (G). Podobnie jak w przypadku oceny bólu, są to skale numeryczne od 0 do 10, przy czym 0 jest określone jako brak wpływu bólu na określony czynnik (zaburzenia określonej aktywności), a 10 oznacza całkowity wpływ.^{123,124,125} Kwestionariusz został zaadaptowany do warunków polskich.¹²⁶

11.2 Kwestionariusz Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworów (FACT-P)

Kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka stercza (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*, FACT-P)¹²⁷ pozwala na ocenę jakości życia chorych w zakresie: stanu fizycznego, życia rodzinnego i towarzyskiego, stanu emocjonalnego, funkcjonowania w życiu codziennym oraz dolegliwości specyficznych dla wybranego typu nowotworu.

Wywodzi się on z grupy kwestionariuszy FACT (Funkcjonalna Ocena Terapii Raka, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy*), gdzie stosuje się liczne podskale, które odpowiadają objawom towarzyszącym różnym chorobom. Wersją ogólną tego narzędzia jest FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy- General*),^{128,129} która składa się z czte-

rech podskal mierzących jakość życia. Pytania zawarte w każdej z tych skal nie są specyficzne tylko dla chorób nowotworowych, dlatego mogą być stosowane w przypadku innych chorób przewlekłych.¹³⁰ Skalami składającymi się ogólną jakość życia są: Stan Fizyczny (7 pytań), Życie Towarzyskie/Rodzinne (7 pytań), Stan Emocjonalny (6 pytań) i Funkcjonowanie w życiu codziennym (9 pytań). Każde z tych pytań oceniane jest na 5-cio stopniowej skali od 0 (najniższa jakość życia) do 4 (najwyższa jakość życia). Wyższe wyniki w każdej ze skal oznaczają lepszą jakość życia pacjenta. FACT-G jest rzetelnym narzędziem do oceniania jakości życia. Wartości alfa dla poszczególnych podskal testu wynoszą odpowiednio: stan fizyczny (alfa=0,89), życie towarzyskie i społeczne (alfa=0,75), stan emocjonalny (alfa= 0,82) oraz funkcjonowanie w życiu codziennym (alfa=0,85).¹³¹

11.3 Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG-2)

Kryteria *Prostate Cancer Working Group-2* (PCWG-2) progresji RGK zostały utworzone przez badaczy biorących udział w badaniach klinicznych RGK poprzez zweryfikowanie wcześniejszych kryteriów RECIST i zostały opisane w publikacji Scher 2008.¹³²

W badaniu COU-AA-302¹⁰³ przyjęto definicję przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS) jako:

- chorobę postępującą wykrytą w scyntygrafii kości zgodnie z poniższymi kryteriami PCWG2:
 - zaślepiona ocena radiologa;
 - < 12 tyg. od randomizacji: ≥ 2 nowe przerzuty do kości (zmiany kostne) potwierdzone oraz 2 dodatkowe do potwierdzenia („2+2”);
 - ≥ 12 tyg. od randomizacji: ≥ 2 nowe przerzuty do kości (zmiany kostne) potwierdzone;
- chorobę postępującą (przerzuty do tkanek miękkich) wykrytą w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST;
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

Kryteria PCWG-2 (związane z progresją w odniesieniu do kości):¹³²

- progresja = pojawienie się ≥ 2 nowych ognisk choroby;
- potwierdzenie niejednoznacznych wyników innymi badaniami obrazowymi (np. tomografią komputerową, rezonansem magnetycznym).

11.4 Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Skala sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową. Używana jest przez lekarzy i badaczy w celu oszacowania progresji choroby, wpływu choroby na wykonywanie co-

dziennych czynności przez pacjenta oraz w celu określenia właściwego postępowania terapeutycznego i prognozowania.¹³³

Tab. 21. Skala sprawności ECOG.²

Stopień sprawności	
0	prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
4	konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	zgon

11.5 Skala Gleasona

Skala Gleasona^{96,97} to zalecany przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) system klasyfikacji patomorfologicznej raka gruczołu krokowego.⁹⁸ Opiera się na ocenie struktury histologicznej rozrostu nowotworowego. Powstaje przez zsumowanie stopnia zróżnicowania komórek dwóch najczęściej występujących grup komórek histologicznych i przypisaniu każdej z nich od 1 (najmniejszy stopień złośliwości histologicznej) do 5 punktów (najwyższy stopień złośliwości histologicznej). Im niższy wynik sumy Gleasona tym lepiej dla pacjenta. Suma Gleasona zawiera się w przedziale od 2 do 10:

- 2-4 – niski stopień złośliwości nowotworu;
- 5-7 – umiarkowany stopień złośliwości nowotworu;
- 8-10 – bardzo wysoki stopień złośliwości nowotworu.

Najgorszy możliwy wynik to 10 – komórki raka nisko zróżnicowane o dużym potencjale do naciekania i przerzutów. Ocenę wg skali Gleasona w chwili obecnej zapisuje się jako pełne wyrażenie matematyczne (np. 2+5 = 7), a nie jedynie jako sumę, co daje pełniejszy obraz choroby.

System Gleasona silnie koreluje z rokowaniem oraz ze stopniem zaawansowania klinicznego.

11.6 Skala Karnofsky'ego

Skala Karnofsky'ego pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową kwalifikowanego do chemioterapii bądź radioterapii. Skala ma rozpiętość od 100 do 0, gdzie 100 oznacza stan idealny, a 0 – zgon.¹³⁴

Tab. 22. Skala sprawności Karnofsky'ego.

Stopień sprawności	
100	stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
90	stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
80	stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku), niewielkie dolegliwości i objawy choroby
70	stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
60	stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania codziennych potrzeb
50	stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
40	stan niewydolności i konieczności szczególnej opieki
30	stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
20	stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
10	stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
0	zgon

Źródło: Andrzej Szczeklik. Choroby wewnętrzne. Przyczyny, rozpoznanie i leczenie, tom I. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2005.

11.7 Kryteria RECIST

Obecne zalecenia *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) 1.1¹³⁵ opierają się na pomiarze jednego wymiaru ognisk nowotworowych. Ognisko można uznać za mierzalne, jeżeli na podstawie tomografii komputerowej lub w badaniu przedmiotowym przy użyciu suwmiarki jego wielkość oceni się na 10 mm lub 20 mm (w klasycznym badaniu radiologicznym klatki piersiowej). Wszystkie ogniska nowotworowe, z wyjątkiem przerzutowych węzłów chłonnych, powinny być oceniane w największym wymiarze. Najważniejsze zmiany wprowadzone w RECIST 1.1 w porównaniu z RECIST 1.0. przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 23. Najważniejsze zmiany wprowadzone w RECIST 1.1 w porównaniu z RECIST 1.0.

Parametr	RECIST 1.0	RECIST 1.1
minimalny wymiar ogniska ocenianego w badaniu przedmiotowym	20 mm	10 mm (wymagany pomiar przy użyciu suwmiarki)
miar węzłów chłonnych	wg ogólnie przyjętych kryteriów (tj. w osi długiej)	w osi krótkiej
liczba ocenianych ognisk	10 (maksymalnie 5 w jednym narzędziu)	5 (maksymalnie 2 w jednym narzędziu)
kryterium progresji choroby w odniesieniu do ognisk mierzalnych	powiększenie sumy wymiarów ognisk o >20%	powiększenie sumy wymiarów ognisk o >20%, w wartościach bezwzględnych co najmniej o 5 mm
konieczność potwierdzenia odpowiedzi całkowitej lub odpowiedzi częściowej w kolejnym badaniu po upływie co najmniej 4 tygodni	ogólnie stosowana	wymagana jedynie w badaniach bez randomizacji, w których pierwszorzędnym punktem końcowym jest odpowiedź na leczenie

Odpowiedź całkowita (ang. *Complete Response, CR*) – ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk nowotworowych, zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej.

Odpowiedź częściowa (ang. *Partial Response, PR*) – zmniejszenie sumy wymiarów ognisk ocenianych o >30%, określane w stosunku do wartości wyjściowej.

Progresja choroby (ang. *Progressive Disease, PD*) – zwiększenie o >20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min. 5 mm) i/lub pojawienie się nowych ognisk nowotworowych.

Choroba stabilna (ang. *Stable Disease, SD*) – sytuacja niepozwalająca zakwalifikować się do PR ani PD, czyli zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%.

Nowe kryteria RECIST uproszczono w porównaniu z poprzednią wersją, wyjaśniono także wiele niejasności obecnych w poprzednich zaleceniach. Ich wartość wymaga jednak ostatecznej weryfikacji w prospektywnych badaniach klinicznych.¹³⁶

11.8 Klasyfikacja zaawansowania miejscowego wg TNM

Klasyfikacja zaawansowania miejscowego wg *Tumour Node Metastasis* (TNM):¹³⁷

GUZ PIERWOTNY

- T1 – guz klinicznie niejawny: niebadalny palpacyjnie, niewidoczny w badaniach obrazowych (np. rozpoznany na podstawie biopsji wykonanej z powodu zwiększonego stężenia PSA):
 - T1a – utkanie raka stanowi $\leq 5\%$ tkanki z przezcewkowej resekcji stercza (TURP),
 - T1b – utkanie raka stanowi $> 5\%$ tkanki z TURP,
 - T1c – utkanie raka w materiale z biopsji igłowej,
- T2 – guz ograniczony do gruczołu krokowego:
 - T2a – utkanie raka zajmuje $\leq 50\%$ jednego płata,
 - T2b – utkanie raka zajmuje $> 50\%$ jednego płata,
 - T2c – utkanie raka widoczne w obu płatach,
- T3 – guz przechodzi poza torebkę stercza, może naciekać pęcherzyki nasienne:
 - T3a – w zakresie jednego płata,
 - T3b – w zakresie obu płatów,
 - T3c – naciekanie pęcherzyków nasiennych,
- T4 – guz jest nieruchomy lub nacieka tkanki okoliczne inne niż pęcherzyki nasienne: szyję pęcherza, zwieracz zewnętrzny cewki moczowej, odbytnicę, mięsień dźwigacz odbytu lub ścianę miednicy.

STAN OKOLICZNYCH WĘZŁÓW CHŁONNYCH

- N0 – nie stwierdza się przerzutów do węzłów chłonnych,
- N+ – obecne przerzuty do węzłów chłonnych.

PRZERZUTY ODLEGŁE

- M0 – nie stwierdza się przerzutów odległych,
- M+ - obecne przerzuty odległe.

Spis tabel

Tab. 1. Liczba (odsetek) zachorowań i zgonów z powodu raka gruczołu krokowego (kod C61 wg ICD-10) w zależności od wieku – dane z 2012 roku.....	13
Tab. 2. Objawy raka gruczołu krokowego w zależności od stopnia zaawansowania choroby.....	15
Tab. 3. Kolejność województw według wielkości standaryzowanych współczynników zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe gruczołu krokowego (ICD-10 C61) w Polsce w 2012 r.	17
Tab. 4. Wskaźniki przeżyć obserwowanych i względnych według wieku pacjentów w chwili rozpoznania (chorzy w wieku 15-99 lat zdiagnozowani w latach 2000-2002).....	23
Tab. 5. Przeżycie w zależności od wybranych czynników prognostycznych u chorych z zaawansowanym RGK (M1).....	24
Tab. 6. Ryzyko wystąpienia raka gruczołu krokowego w zależności od poziomu PSA we krwi.....	25
Tab. 7. Zmiana sumarycznej komponenty fizycznej i psychicznej w grupie chorych na raka stercza (Reeve 2009). ⁴⁸	29
Tab. 8. Klasyfikacja zaleceń i dowodów naukowych.	33
Tab. 9. Poziomy dowodów (I-V) i stopnie zaleceń (A-D) wg ESMO 2015.....	48
Tab. 10. Potencjalne terapie w leczeniu chorych na mCRPC bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu ADT, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie.	54
Tab. 11. Podsumowanie rekomendacji agencji HTA dotyczących stosowania abirateronu w analizowanym wskazaniu.....	57
Tab. 12. Zestawienie danych dotyczących abirateronu.	59
Tab. 13. Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.....	61
Tab. 14. Zestawienie danych dotyczących prednizonu.	69
Tab. 15. Dotychczasowa ocena AOTM.	80
Tab. 16. Ceny preparatu Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD).	83
Tab. 17. Preparaty prednizonu w finansowane w leczeniu nowotworów złośliwych.....	84
Tab. 18. Wysokość refundacji preparatu Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) – wariant bez RSS.....	86
Tab. 19. Wysokość refundacji preparatu Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) – wariant z RSS.....	86
Tab. 20. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	87
Tab. 21. Skala sprawności ECOG.....	91
Tab. 22. Skala sprawności Karnofsky’ego.....	92
Tab. 23. Najważniejsze zmiany wprowadzone w RECIST 1.1 w porównaniu z RECIST 1.0.	93

Spis rycin

Ryc. 1. Zachorowalność i umieralność na świecie w 2012 r. ze względu na obszar geograficzny.....	16
Ryc. 2. Liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w latach 1999-2012 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2013-2017.	19
Ryc. 3. Współczynnik umieralności na 100 000 osób (standaryzowany na wiek) wg WHO w Polsce w 2012 r.*.....	19
Ryc. 4. Diagram możliwych opcji terapeutycznych w przypadku progresji PSA po pierwszej terapii hormonalnej.	36

Piśmiennictwo

- ¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.
http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf [dostęp 20.08.2015 r.].
- ² Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
- ³ Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r. Tom I. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Rak gruczołu krokowego.
http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf [dostęp 20.08.2015 r.].
- ⁴ Zaawansowany rak gruczołu krokowego. Praca zbior. pod red. T. Borkowskiego i P. Radziszewskiego. Warszawa: ER Medical, 2013.
- ⁵ Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, Cornford P, Culine S, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2015.
<http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> [dostęp 18.08.2015 r.].
- ⁶ Haldar S, Basu A, Croce CM. *Bcl-2* is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res* 1997;57(2):229-33.
- ⁷ Navone N, Troncoso P, Pisters LL, Goodrow TL, Palmer JL, Nichols WW, von Eschenbach AC, Conti CJ. p53 protein accumulation and gene mutation in the progression of human prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(20):1657-69.
- ⁸ Stapleton A, Timme T, Gousse A, Li Q, Tobon A, Kattan M, Slawin K, Wheeler T, Scardino P, Thompson T. Primary human prostate cancer cells harboring *p53* mutations are clonally expanded in metastases. *Clin Cancer Res* 1997;3(8):1389-97.
- ⁹ Bauer J, Sesterhenn IA, Mostofi F, McLeod D, Srivastava S, Moul JW. Elevated levels of apoptosis regulator proteins *p53* and *bcl-2* are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1996;156(4):1511-6.
- ¹⁰ Theodorescu D, Broder SR, Boyd JC, Mills SE, Frierson HF Jr. *p53*, *bcl-2* and retinoblastoma proteins as long-term prognostic markers in localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;158(1):131-7.
- ¹¹ MacGrogan D, Bookstein R. Tumour suppressor genes in prostate cancer. *Semin Cancer Biol* 1997;8(1):11-9.
- ¹² Kim I, Ahn H, Zelner D, Shaw J, Lang S, Kato M, Oefelein M, Miyazono K, Nemeth J, Kozlowski J, Lee C. Loss of expression of transforming growth factor beta type I and type II receptors correlates with tumour grade in human prostate cancer tissues. *Clin Cancer Res* 1996;2(8):1255-61.

- ¹³ Koivisto P, Kononen J, Palmberg C, Tammela T, Hyytinen E, Isola J, Trapman J, Cleutjens K, Noordzij A, Visakorpi T, Kallioniemi OP. Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. *Cancer Res* 1997 Jan 15;57(2):314-9.
- ¹⁴ Taplin M, Bubley G, Shuster T, Frantz M, Spooner A, Ogata G, Keer H, Balk S. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 1995;332(21):1393-8.
- ¹⁵ Elo J, Kvist L, Leinonen K, Isomaa V, Henttu P, Lukkarinen O, Vihko P. Mutated human androgen receptor gene detected in a prostatic cancer patient is also activated by estradiol. *J Clin Endocr Metab* 1995;80(12):3494-500.
- ¹⁶ Ruijter E, van de Kaa C, Miller G, Ruitter D, Debruyne F, Schalken J. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. *Endocr Rev* 1999;20(1):22-45.
- ¹⁷ Furuya Y, Krajewski S, Epstein JI, Reed JC, Isaacs TJ. Expression of bcl-2 and the progression of human and rodent prostate cancers. *Clin Cancer Res* 1996;2(2):389-98.
- ¹⁸ Taplin M, Rajeshkumar B, Halabi S, Werner C, Woda B, Picus J, Stadler W, Hayes D, Kantoff P, Vogelzang N, Small E; Cancer and Leukemia Group B Study 9663. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. *Clin Oncol* 2003;21(14):2673-8.
- ¹⁹ Tombal B. What is the pathophysiology of a hormone-resistant prostate tumour? *Eur J Cancer* 2011 Sep;47 Suppl 3:S179-88.
- ²⁰ 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 Sep;47 Suppl 3:S189-94.
- ²¹ Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp 20.08.2015 r.].
- ²² American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2015. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-044738.pdf> [dostęp 20.08.2015 r.].
- ²³ Canadian Cancer Society. Risk factors for prostate cancer. <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/prostate/risks/?region=on> [dostęp 20.08.2015 r.].
- ²⁴ ProstateLine - AstraZeneca International website for healthcare professionals, <http://www.prostateline.com/> [dostęp 20.08.2015 r.].
- ²⁵ GLOBOCAN. Cancer Fact Sheets: Prostate Cancer. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx [dostęp 20.08.2015 r.].
- ²⁶ Davidson P, Gabby J. Should mass screening for prostate cancer be introduced at the national level? World Health Organization 2004 .

http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/74698/E82958.pdf [dostęp 20.08.2015 r.].

²⁷ Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa, 2012.

²⁸ Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa, 2011.

²⁹ Dobruch J, Borówka A, Antoniewicz A, Chłosta P. Epidemiologia raka gruczołu krokowego: zmiany zaobserwowane w Polsce w latach 1991-2000. *Urologia Polska* 2005;58(1).

³⁰ WHO cancer mortality database (IARC).

<http://www-dep.iarc.fr/WHOdb/Table4r.asp?country=4230&period=2012&sex=1&window=1&stat=0&submit=Execute> [dostęp 20.08.2015 r.].

³¹ Wiechno P, Demkow T. Zasady postępowania u chorych na hormonoopornego raka stercza. *Przegląd Urologiczny* 2006;5(39). <http://www.przeglad-urologiczny.pl/arttykul.php?1119> [dostęp 20.08.2015].

³² Dobruch J, Modzelewska E, Popiel M i wsp. Stopień klinicznego zaawansowania raka stercza w momencie rozpoznania. *Urol Pol* 2006;59:269-74.

³³ Pęczkowski P, Pilichowska M, Madej G. Ocena przeżycia chorych na raka gruczołu krokowego zarejestrowanych w Centrum Onkologii w latach 1950-1994. *Onkol Pol* 1999;2(1):7-12.

³⁴ Chudek J, Prajsner A. Stan wiedzy mężczyzn diagnozowanych i leczonych z powodu chorób rozrostowych prostaty na temat objawów, badań profilaktycznych i uleczalności raka prostaty. *Probl Med Rodz* 2007;9(4):28-34.

³⁵ Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Mänttinen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebilard X, Hakama M, Stenman UH, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RH, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014 Dec 6;384(9959):2027-35.

³⁶ Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Warszawa 2008.

³⁷ Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce – wskaźniki 5-letnich przeżyć według województw. Warszawa 2010.

http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Przezycia_WOJ.pdf [dostęp 20.08.2015].

³⁸ Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Wskaźniki przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w Polsce zdiagnozowanych w latach 2000-2002. Centrum Onkologii Instytut. Warszawa 2009. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Przezycia_Polska.pdf [dostęp 20.08.2015].

³⁹ 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 2014.

- ⁴⁰ Donovan J, Hamdy F, Neal D, et al; ProtecT Study Group. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess* 2003;7(14):1-88.
- ⁴¹ Czech M. *Farmakoekonomika – ekonomiczna ocena programów ochrony zdrowia*. 2004, Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej.
- ⁴² Andrews G, Faulkner D, Andrews M. *A Glossary of Terms for Community Health Care and Services for Older Persons*. WHO Centre for Health Development, Ageing and Health Technical Report 2004;5. http://www.who.int/kobe_centre/ageing/ahp_vol5_glossary.pdf [dostęp 20.08.2015].
- ⁴³ McLeod DG, Iversen P, See WA, et al: Casodex Erly Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150mg plus standard care vs. standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006;97(2):247-54.
- ⁴⁴ Nowicki A, Staniewska J, Tesmer I. Ocena jakości życia chorych na raka gruczołu krokowego hospitalizowanych w trakcie radioterapii radykalnej. Część I. *Współczesna Onkologia* 2007;11(8):412-8.
- ⁴⁵ Moncada I, Martínez-Jabaloyas JM, Rodriguez-Vela L, Gutiérrez PR, Giuliano F, Koskimaki J, Farmer IS, Renedo VP, Schnetzler G. Emotional changes in men treated with sildenafil citrate for erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Sex Med* 2009;6(12):3469-77.
- ⁴⁶ Harrington C, Campbell G, Wynne C, Atkinson C. Randomised, placebo-controlled, crossover trial of sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction following external beam radiation treatment of prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010;54(3):224-8.
- ⁴⁷ Herr HW. Quality of life in prostate cancer patients. *CA Cancer J Clin* 1997;47(4):207-17.
- ⁴⁸ Reeve BB, Potosky AL, Smith AW, Han PK, Hays RD, Davis WW, Arora NK, Haffer SC, Clauser SB. Impact of cancer on health-related quality of life of older Americans. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(12):860-8.
- ⁴⁹ Ware J, Kosinski M. *SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A Manual for Users of Version 1. Second Edition*. Lincoln RI. Quality Metric Inc 2001.
- ⁵⁰ Ware J, Snow KK, Kosinski M. *SF-36 Health Survey: manual and interpretation guide*. Lincoln RI: Quality Metric Incorporated 1993, 2000.
- ⁵¹ Ware J, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
- ⁵² Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine* 2000;25:3130-9.
- ⁵³ Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU). <http://www.pturol.org.pl/?s=29> [dostęp 20.08.2015 r.].
- ⁵⁴ Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, Trump D, Winer EP, Vogelzang NJ. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2506-13.

⁵⁵ Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2012.

⁵⁶ Lonergan PE, Tindall DJ. Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression. *J Carcinog.* 2011;10:20.

⁵⁷ Manni A, Bartholomew M, Caplan R, Boucher A, Santen R, Lipton A, Harvey H, Simmonds M, White-Hersey D, Gordon R, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988;6(9):1456-66.

⁵⁸ Taylor C, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2167-72.

⁵⁹ Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. Effects of continued androgen deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994;12(9):1868-75.

⁶⁰ Beer TM, Garzotto M, Henner WD, et al. Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;91(8):1425-7.

⁶¹ Ohlmann C, Ozgur E, Wille S, et al. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel based chemotherapy. *Eur Urol Suppl* 2006;5(2):95, abstract #289.

⁶² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and treatment. January 2014. NICE clinical guideline 175. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg175/resources/guidance-prostate-cancer-diagnosis-and-treatment-pdf> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁶³ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer (advanced, hormone dependent) - degarelix depot [ID590]. <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag352> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁶⁴ NICE publishes draft guidance for two prostate cancer treatments. <http://www.nice.org.uk/news/press-and-media/nice-publishes-draft-guidance-for-two-prostate-cancer-treatments> [dostęp 26.08.2015 r.].

⁶⁵ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Sipuleucel-T for treating asymptomatic or minimally symptomatic metastatic hormone-relapsed prostate cancer. NICE technology appraisal guidance [TA332] Published date: February 2015. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta332> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁶⁶ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer (metastatic, hormone relapsed, not treated with chemotherapy) - abiraterone acetate (with prednisolone) [ID503]. <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag434> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁶⁷ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/proxy/?sourceurl=http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/niceissuespreliminaryrecommendationsonearliertreatmentwithabirateroneforprostatecancer.jsp> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁶⁸ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/nice-appraisal-of-earlier-treatment-with-abiraterone-for-prostate-cancer> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁶⁹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer (metastatic, hormone-relapsed) - enzalutamide [ID683]. <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag457> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁷⁰ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance 101. Docetaxel for the treatment of hormone refractory metastatic prostate cancer. Issue date: June 2006; Review date: June 2006. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta101/resources/guidance-docetaxel-for-the-treatment-of-hormonerefractory-metastatic-prostate-cancer-pdf> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁷¹ National Institute for Health and Clinical Excellence. Cabazitaxel for hormone refractory metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. NICE technology appraisal guidance 255. Issued: May 2012. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta255/resources/guidance-cabazitaxel-for-hormonerefractory-metastatic-prostate-cancer-previously-treated-with-a-docetaxelcontaining-regimen-pdf> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁷² National Institute for Health and Clinical Excellence. Abiraterone for castration resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. NICE technology appraisal guidance 259. Issued: June 2012. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta259/resources/guidance-abiraterone-for-castrationresistant-metastatic-prostate-cancer-previously-treated-with-a-docetaxelcontaining-regimen-pdf> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁷³ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regime. NICE technology appraisal guidance 316. Issued: July 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta316/resources/guidance-enzalutamide-for-metastatic-hormonerelapsed-prostate-cancer-previously-treated-with-a-docetaxelcontaining-regimen-pdf> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁷⁴ National Institute for Health and Clinical Excellence. Final appraisal determination. Cabazitaxel for hormone-refractory metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. Issue date: January 2012. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta255/documents/prostate-cancer-cabazitaxel-final-appraisal-determination-document2> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁷⁵ National Institute for Health and Clinical Excellence. Final appraisal determination. Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. Issue date: May 2012. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta259/documents/prostate-cancer-metastatic-castration-resistant-abiraterone-following-cytotoxic-therapy-final-appraisal-determination-guidance2> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁷⁶ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bone metastases (hormone refractory prostate cancer) - denosumab [ID405]. <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag300> [dostęp 28.08.2015 r.].

⁷⁷ Mohler JL, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 1.2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf [dostęp 20.08.2015 r.].

⁷⁸ Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26(1):1-9. <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2015/07/22/annonc.mdv222.full.pdf+html> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁷⁹ Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SJ, Hussain M, Lin DW, Lowrance WT, Murad MH, Oh WK, Penson DF, Kibel AS. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline. Amended 2015. <https://www.auanet.org/education/guidelines/castration-resistant-prostate-cancer.cfm> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁸⁰ Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Carducci M, Chen RC, Frame JN, Garrels K, Hotte S, Kattan MW, Raghavan D, Saad F, Taplin ME, Walker-Dilks C, Williams J, Winquist E, Bennett CL, Wootton T, Rumble RB, Dusetzina SB, Virgo KS. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014 Oct 20;32(30):3436-48.

⁸¹ European Medicines Agency (EMA). Zytiga (abiraterone). EMA/CHMP/697344/2012. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 15 November 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002321/WC500134841.pdf [dostęp 20.08.2015 r.].

⁸² FDA Approved Drug Products. Abiraterone Acetate. http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm331628.htm?source=go_vdelivery [dostęp 20.08.2015 r.].

⁸³ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). <http://www.aotm.gov.pl/> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁸⁴ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego: „Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie”.

⁸⁵ Rekomendacja nr 48/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicz-

nie”, z wykazu świadczeń gwarantowanych rozumianych, jako wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej.

⁸⁶ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁸⁷ Scottish Medicines Consortium (SMC). <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁸⁸ All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). <http://www.awmsg.org/> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁸⁹ Haute Autorité de Santé (HAS). www.has-sante.fr/ [dostęp 20.08.2015 r.].

⁹⁰ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/abirateron_anhaltspunkt_fur_betrachtlichen_zusatznutzen.3578.html [dostęp 20.08.2015 r.].

⁹¹ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <http://www.cadth.ca/> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁹² Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.pbs.gov.au> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁹³ National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE Ireland). Cost-effectiveness of abiraterone acetate (Zytiga®) for the treatment of metastatic castration resistant prostate cancer patients who are asymptomatic or mildly symptomatic after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated. <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/02/Abiraterone-Zytiga-pre-chemotherapy-Summary3.pdf> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁹⁴ pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) FINAL RECOMMENDATION. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-zytiga-mcrpc-fn-rec.pdf> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁹⁵ European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Zytiga. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf [dostęp 20.08.2015 r.].

⁹⁶ Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50(3):125–8.

⁹⁷ Bailar JC III, Mellinger GT, Gleason DF. Survival rates of patients with prostatic cancer, tumor stage, and differentiation—preliminary report. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50(3):129–36.

⁹⁸ Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, eds. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: IARC Press 2004. World Health Organization Classification of Tumors; vol 7.

⁹⁹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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.

¹⁰⁰ Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.

¹⁰¹ Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:5431-8.

¹⁰² de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.

¹⁰³ Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, Fizazi K, Mulders PF, Mainwaring P, Hainsworth JD, Beer TM, North S, Fradet Y, Van Poppel H, Carles J, Flaig TW, Efsthathiou E, Yu EY, Higano CS, Taplin ME, Griffin TW, Todd MB, Yu MK, Park YC, Kheoh T, Small EJ, Scher HI, Molina A, Ryan CJ, Saad F. Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol.* 2014 Mar 6. pii: S0302-2838(14)00185-7.

¹⁰⁴ European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Xtandi.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf [dostęp 20.08.2015 r.].

¹⁰⁵ FDA. Vaccines, Blood & Biologics. PROVENGE® (sipuleucel-T).
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm210012.htm> [dostęp 20.08.2015 r.].

¹⁰⁶ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Charakterystyka Produktu Leczniczego: Encorton.
http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1_5_10_20.pdf [dostęp 20.08.2015 r.].

¹⁰⁷ Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.

¹⁰⁸ FDA Public Workshop on Clinical Trial Endpoints in Prostate Cancer. June 21-22, 2004 – Bethesda, Maryland. Tuesday, June 22.

¹⁰⁹ European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/205/95.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf [dostęp 20.08.2015 r.].

¹¹⁰ European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf [dostęp 20.08.2015 r.].

¹¹¹ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamid) ,EAN:5909991080938, w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C61)”

112 Rekomendacja nr 67/2015 z dnia 11 sierpnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamidum, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991080938 stosowanego w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD - 10 C.61)”

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/083/REK/RP_67_2015_XTANDI.pdf [dostęp 20.08.2015 r.].

113 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2013 z dnia 13 maja 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Zytiga (octan abirateronu, tabletki, 250 mg, 120 szt., kod EAN 5909990896363), w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61).

114 Rekomendacja nr 51/2013 z dnia 13 maja 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zytiga (octan abirateronu), tabletki 250 mg, 120 szt., kod EAN 5909990896363, w ramach programu lekowego „leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

115 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel”.

116 Rekomendacja nr 47/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „podanie octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

117 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel”.

118 Rekomendacja nr 27/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

119 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r.

- ¹²⁰ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zmianami). <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 20.08.2015 r.].
- ¹²¹ Lenarczyk E, Wrona W, Niewada M. Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza kliniczna. Warszawa, wrzesień 2015.
- ¹²² Leppert W, Forycka M. Ocena bólu i jakości życia u chorych na nowotwory. *Gastroenterologia Polska* 2011;18(3):127-31.
- ¹²³ Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain*. 1983 Oct;17(2):197-210.
- ¹²⁴ Cleeland CS. Pain assessment in cancer. In: Osaba D(ed). *Effect of Cancer on Quality of Life*, Chapter 21. CRC Press, Boca Raton FL, 1991.
- ¹²⁵ Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore*. 1994 Mar;23(2):129-38. Review.
- ¹²⁶ Leppert W, Majkovicz M. Polish Brief Pain Inventory for pain assessment and monitoring of pain treatment in patients with cancer. *J Palliat Med*. 2010;13(6):663-8.
- ¹²⁷ Pomorska Fundacja Rozwoju Chirurgii. http://chirurgia-pomorska.edu.pl/testy_psychologiczne_ad1.php [dostęp 20.08.2015 r.].
- ¹²⁸ Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) scale: Development and validation of the general measure. *Journal of Clinical Oncology* 1993;11(3):570-9.
- ¹²⁹ Webster, K., Odom, L., Peterman, A., Lent, L., Cella, D. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: Validation of version 4 of the core questionnaire. *Quality of Life Research* 1999;8(7):604.
- ¹³⁰ Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Dec 16;1:79.
- ¹³¹ Stefaniak T, Makarewicz W, Kossakowska M, Basiński A, Reszetów J, Kobiela J, Stanek A, Łachiński A, Konarski R, Gruca Z. Zastosowanie kwestionariusza FACIT do oceny jakości życia chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki w warunkach polskich. *Pol Przegl Chir*. 2003;75(10):956-65.
- ¹³² Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59.
- ¹³³ *Eastern Cooperative Oncology Group*. ECOG Performance Status. http://www.ecog.org/general/perf_stat.html [dostęp 20.08.2015 r.].
- ¹³⁴ Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. [w] MacLeod CM. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ. Press 1949;196.
- ¹³⁵ Eisenhauer EA1, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New

response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47.

¹³⁶ Senkus-Konefka E. Nowe kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych. Zmodyfikowane zalecenia RECIST (wersja 1.1). *Medycyna Praktyczna Onkologia* 2009;03:39. http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=44559&_tc=C40F0ACA165F95B79ED10B7E5FEF4B5D [dostęp 19.08.2015 r.].

¹³⁷ Schroder F, Hermanek P, Denis L, Fair W, Gospodarowicz M, Pavone-Macaluso M. The TNM classification of the prostate carcinoma. *Prostate* 1992;21(suppl S4):129-36.