



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Octan abirateronu  
we wskazaniach:  
innych niż określone w ChPL**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania  
leków zawierających daną substancję czynną  
we wskazaniach innych niż wymienione  
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4221.52.2022

Data ukończenia: 26 stycznia 2023 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: *nie dotyczy*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** *nie dotyczy*.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (*nie dotyczy*).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (*nie dotyczy*) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (*nie dotyczy*).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** *nie dotyczy*.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** *nie dotyczy*.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADT</b>	terapia androgenowa (ang. androgen deprivation therapy)
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APA</b>	apalutamid
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CT/TK</b>	tomografia komputerowa - (ang. <i>computed tomography</i> )
<b>DAR</b>	darolutamid
<b>DOC</b>	docetaksel
<b>EAU</b>	European Association of Urology
<b>ECOG</b>	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
<b>ENZ</b>	enzalutamid
<b>ESMO</b>	<i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems version 10</i> )
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301)
<b>mHSPC</b>	(przerzutowy) hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (ang. [metastatic] hormone-sensitive prostate cancer)
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	The National Comprehensive Cancer Network
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>nmCRPC</b>	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (ang. non-metastatic castration-resistant prostate cancer)
<b>ORR</b>	odpowiedź na leczenie (obiektywna) (ang. <i>objective response rate</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>PD-1</b>	receptor programowanej śmierci typu 1 (ang. <i>programmed death receptor 1</i> )
<b>PD-L1</b>	ligand receptora programowanej śmierci typu 1 (ang. <i>programmed death-ligand 1</i> )
<b>PET</b>	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>Positron Emission Tomography</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PSADT</b>	czas do podwojenia antygenu specyficznego dla prostaty (ang. prostate-specific antigen doubling time)
<b>RGK</b>	rak gruczołu krokowego
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.)
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555, z późn. zm.)

## Spis treści

<b>1. Podstawowe Informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>8</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	13
<b>4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>14</b>
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	14
4.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	15
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	15
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>16</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii .....</b>	<b>19</b>
<b>7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....</b>	<b>21</b>
<b>8. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>22</b>
8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	22
8.2. Analiza publikacji włączonych do oceny klinicznej.....	22
8.2.1. Analiza skuteczności klinicznej.....	22
8.2.2. Analiza bezpieczeństwa .....	35
8.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	36
8.2.4. Ograniczenia analizy klinicznej.....	36
<b>9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>38</b>
9.1. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy .....	38
9.2. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	46
<b>10. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>48</b>
<b>11. Źródła.....</b>	<b>53</b>
<b>12. Wyszukiwanie publikacji do analizy klinicznej.....</b>	<b>55</b>
12.1. Wskazania ICD-10: C61 – mHSPC.....	55
12.1.1. Strategie wyszukiwania .....	55
12.1.2. Schemat PRISMA .....	56
12.1.3. Lista odrzuconych publikacji pełnotekstowych .....	57
12.2. Wskazania ICD-10: C61 - nmCRPC .....	57
12.2.1. Strategie wyszukiwania .....	57
12.2.2. Schemat PRISMA .....	58
12.2.3. Lista odrzuconych publikacji pełnotekstowych .....	59
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>60</b>

# 1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

01.12.2022

PLR.4504.1257.2022.MK.3

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- octan abirateronu

we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego w przypadku:

- leczenia dorosłych pacjentów na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.XX.a, w połączeniu z deprivacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaksel, albo
- leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT ≤ 10 mies.).

Typ zlecenia: art. 31 s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.) – do zadań Rady Przejrzystości należy realizacja innych zadań zleconych przez Prezesa Agencji

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

Oceniana technologia medyczna:

- Octan abirateronu

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną octan abirateronu, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 01.01.2023 r.:

- Abiral, tabl. powł., 500 mg, 60 szt., GTIN 05901720140555 (+pharma arzneimittel gmbh)
- Abiraterone Accord, tabl. powł., 500 mg, 60 szt., GTIN 05055565780886 (Accord Healthcare S.L.U.)
- Abiraterone G.L. Pharma, tabl. powł., 250 mg, 120 szt., GTIN 09008732014020 (G.L. Pharma GmbH)
- Abiraterone G.L. Pharma, tabl. powł., 500 mg, 60 szt., GTIN 09008732014037 (G.L. Pharma GmbH)
- Abiraterone Glenmark, tabl. powł., 500 mg, 60 szt., GTIN 05909991472276 (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.)
- Abiraterone Krka, tabl. powł., 500 mg, 60 szt., GTIN 03838989746711 (KRKA-POLSKA Sp. z o.o.)
- Abiraterone Orion, tabl. powł., 500 mg, 56 szt., GTIN 05909991457037 (Orion Corporation)
- Abiraterone Pharmascience, tabl. powł., 500 mg, 60 szt., GTIN 05909991485764 (Pharmascience International Limited)
- Abiraterone Richter, tabl. powł., 500 mg 60 szt., GTIN 05909991484651 (Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.)
- Abiraterone Sandoz, tabl. powł., 1000 mg, 30 szt., GTIN 05907626709872 (Sandoz GmbH)

- 
- Abiraterone Sandoz, tabl. powl., 500 mg, 60 szt., GTIN 05907626709865 (Sandoz GmbH)
  - Abiraterone STADA, tabl. powl., 500 mg, 60 szt., GTIN 05909991474102 (STADA Arzneimittel AG)
  - Abiraterone Vipharm, tabl. powl., 500 mg, 60 szt., GTIN 05901812162175 (Vipharm S.A.)
  - Abiraterone Zentiva, tabl. powl., 500 mg, 60 szt., GTIN 05909991469986 (Zentiva k.s.)
  - Zytiga, tabl. powl., 500 mg, 60 szt., GTIN 05909991307080 (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.)
- 

*Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):*

Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego w przypadku:

- leczenia dorosłych pacjentów na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.XX.a, w połączeniu z deprivacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaxel,  
albo
  - leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT  $\leq$  10 mies.).
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2021, poz. 1285, z późn. zm.), pismem znak PLR.4504.1257.2022.MK.3 (data wpływu do AOTMiT 01.12.2022 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące: przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących:

- oceny stosowania octanu abirateronu we wskazaniach pozarejestacyjnych (off-label).

W załączeniu do zlecenia MZ przekazana została wersja projektu proponowanego załącznika off-label dla octanu abirateronu:

- OCTAN ABIRATERONU obejmujący wskazania poza rejestracyjne (off-label), w celu ujednoczenia wskazań refundacyjnych dla octanu abirateronu względem apalutamidu, darolutamidu, enzalutamidu – załącznik C.XX.b. (patrz rozdz. 2.2).

oraz dołączono korespondencję z p. prof. Maciejem Krzakowskim - Konsultantem Krajowym ds. onkologii klinicznej, p. prof. Piotrem Wysockim, jak również p. prof. Piotrem Potemskim - Konsultantem Wojewódzkim ds. onkologii klinicznej.

Dodatkowo w zleceniu MZ prof. Wysocki zgłosił, że zapis „leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT ≤ 10 mies.)” w załączniku C.XX.b (off-label) jest niezgodny z wytycznymi klinicznymi.” Wobec powyższego w zleceniu MZ wskazano również prośbę o wydanie opinii do wskazanych wątpliwości. Stosowne informacje dotyczące tej kwestii zamieszczono w raporcie Agencji OT.4220.38.2022 w rozdziale 5.2.

W opracowaniu uwzględniono dwie populacje off-label dotyczące:

- 1) leczenia dorosłych pacjentów na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.XX.a, w połączeniu z deprawacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaksel
- 2) leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT ≤ 10 mies.).

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### Definicja problemu zdrowotnego

Rak gruczołu krokowego, również jako: rak prostaty, rak stercza (ICD-10: C61), jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

Rak powstaje w 70% przypadków w obwodowej części gruczołu krokowego, często wieloogniskowo. W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór jest ograniczony do narządu i niemy klinicznie. W fazie choroby inwazyjnej nacieka sąsiadujące tkanki i narządu, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. Przerzuty powstają drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Dochodzi do zajmowania regionalnych węzłów chłonnych, a przerzuty odległe zazwyczaj występują w kościach, rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu.

Źródło: AOTMiT AWA.OT.4231.21.2021

#### Etiologia, patogeneza i obraz kliniczny

Do czynników ryzyka zalicza się wiek oraz predyspozycję genetyczną – ryzyko zachorowania jest 2 razy większe, jeśli chorował krewny 1. stopnia i 5-11 razy większe, gdy chorowało  $\geq 2$  krewnych 1. stopnia. Częstość postaci dziedzicznej w Polsce nie jest znana, a w krajach Europy Zachodniej szacuje się ją na  $<10\%$ .

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem raka gruczołu krokowego zwykle nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości takie jak w łagodnym rozroście gruczołu krokowego (częstomocz, nykturia, nagłe parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu). Sporadycznie spotyka się krwinkomocz. W zaawansowanym stadium choroby mogą wystąpić objawy związane z obecnością przerzutów (zwykle ból kostny).

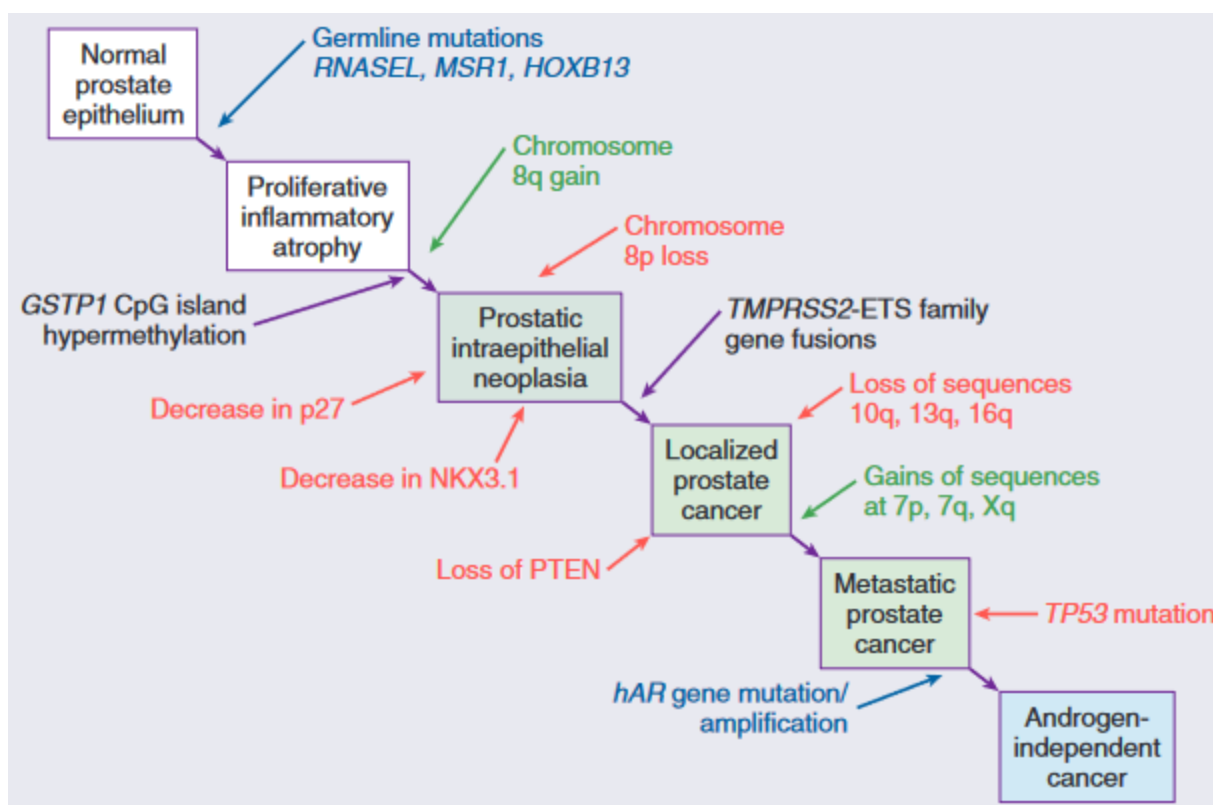
Podczas badania palcem *per rectum* można wykryć guz zlokalizowany w tylnej i bocznych częściach stercza (25-35% guzów nie można wykryć palpacyjnie); typowo wyczuwa się niesymetryczne obszary stwardnień lub guzki (w odróżnieniu od symetrycznego powiększenia i gładkiej powierzchni gruczołu w łagodnym rozroście).

Źródło: AOTMiT AWA.4231.21.2021

W badaniach epidemiologicznych na bliźniakach prowadzonych w krajach skandynawskich (Szwecja, Dania, Finlandia) ok. 42% przypadków raka prostaty była związana z czynnikami dziedzicznymi. Wskazuje się na wiele mutacji wpływających na możliwość wczesnego wystąpienia lub ryzyko choroby bardziej agresywnej, m.in. mutacje BRCA2, HOXB13. Szczególnie często obserwuje się mutacje genów kodujących białka mechanizmów naprawy DNA (BRCA1, BRCA2, ATM i potencjalnie inne) u pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem prostaty (mCRPC). W praktyce klinicznej obserwuje się również zwiększone ryzyko wystąpienia raka prostaty u pacjentów z zespołem Lyncha (zespół dziedzicznej predyspozycji do nowotworów – mutacje w genach naprawy MLH1, MSH2, MSH6). Obecność tego typu mutacji może mieć wpływ na skuteczność inhibitorów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) oraz punktów kontrolnych (PD-1/PD-L1).

Jako czynnik wpływający na ryzyko związane z rozwojem nowotworu prostaty wskazuje się chroniczne lub nawracające stany zapalne – zasadniczo zawsze obserwowane w badaniach biopsji prostaty w kierunku oceny zmian nowotworowych. Wpływ na karcynogenezę może mieć stres oksydacyjny spowodowany ekspozycją cytokin zapalnych na komórki nabłonkowe prostaty. Mutacje oraz uszkodzenia zachodzące w komórkach kumulują się w horyzoncie życia prowadząc do rozwoju (mniej lub bardziej dynamicznego) nowotworu gruczołu krokowego oraz jego uniewrażliwienia na działanie androgenów. Schemat patogenezy przedstawiono na rysunku poniżej.





Rysunek 1. Schemat patogenezy raka prostaty na poziomie molekularnym (Nelson 2020)

PTEN – gen supresorowy guza kodujący fosfatazę białkową i lipidową, działający jako inhibitor PI3K, NKX3.1 – gen supresorowy nowotworu prostaty, regulowany przez androgeny

Wskazuje się, że na ryzyko wystąpienia raka prostaty znaczący wpływ ma tryb życia – głównie spożywanie dużych ilości mięsa (szczególnie czerwonego) i tłuszczu pochodzenia zwierzęcego przy równoczesnym niedoborze owoców i warzyw w diecie. Spożywanie pomidorów (zawierających likopen) oraz warzyw z rodziny krzyżowych (kapusta, brokuły, jarmuż etc.) (zawierających sulforafan) może chronić przed rozwojem raka prostaty.

W zakresie obrazu klinicznego, ze względu na screening z zastosowaniem pomiaru antygenu specyficznego dla prostaty (PSA, ang. *prostate specific antigen*), większość przypadków jest początkowo bezobjawowa (w literaturze wskazuje się czasem na przeszacowanie populacji chorych, a samo wykorzystanie PSA i skali Gleasona – niewystarczające do rozpoczęcia terapii [Eggerer 2022]). Choroba lokalnie zaawansowana przejawia się problemami z wydalaniem moczu, zmniejszeniem ilości ejakulatu, hematospermią lub zaburzeniami erekcji. Przerzutowy rak prostaty objawia się również zespołami paraneoplastycznymi oraz rozsiałym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym (DIC, ang. *disseminated intravascular coagulation*).

Źródło: Nelson 2020

### Ocena zaawansowania

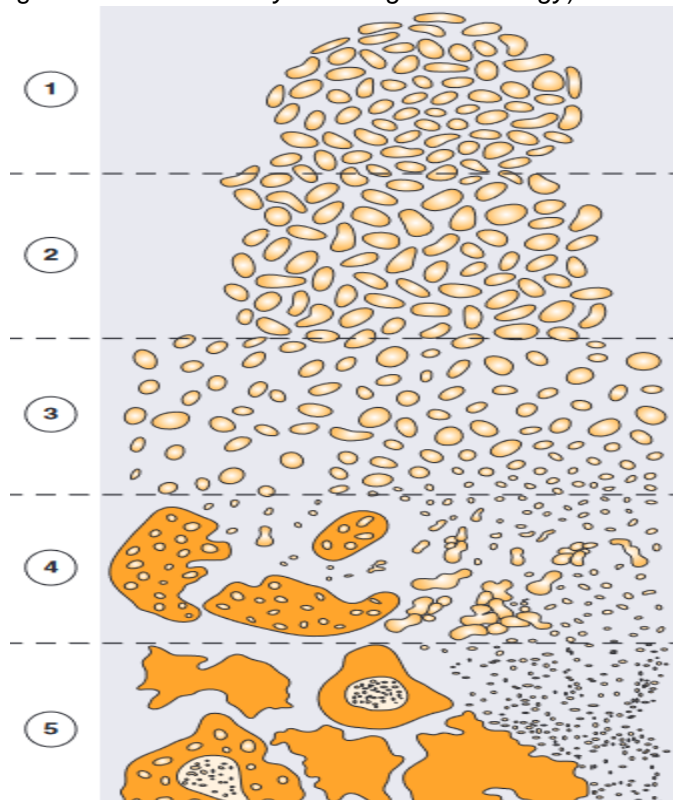
Do oceny zaawansowania choroby stosuje się zróżnicowany aparat diagnostyczny oraz metodyczny. Do pierwszych badań należą – badanie *per rectum* (DRE, ang. *digital rectum examination*), badanie stężenia PSA, oraz badania obrazowe - USG przezodbytnicze (TRUS, ang. *transrectal ultrasonography*), tomografia komputerowa (TK) i rezonans magnetyczny (MRI). Stosuje się również biopsję oraz badania genetyczne. Do narzędzi metodycznych stosuje się klasyfikację TNM (Clinical Tumour Node Metastasis classification of Prostate Cancer). Poniżej przedstawiono klasyfikację opracowaną w roku 2017 (na podstawie EAU 2022).

Tabela 1. Ocena zaawansowania raka gruczołu krokowego zgodnie z TNM (za EAU 2022)

Cecha T – lokalizacja pierwotna (oceniana wyłącznie badaniem DRE)	
TX	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
T0	Brak obecności guza pierwotnego
T1	Guz klinicznie nieuchwytny (niewyczuwalny w badaniu <i>per rectum</i> ):
	T1a – guz stwierdzony przypadkowo w badaniu histologicznym, zajmujący poniżej 5% usuniętej tkanki stercza
	T1b - guz stwierdzony przypadkowo w badaniu histologicznym i zajmujący > 5% usuniętej tkanki stercza
	T1c - guz (niewyczuwalny) rozpoznany na podstawie biopsji igłowej z jednego lub obu płatów gruczołu (np. wykonanej z powodu zwiększonego stężenia PSA)

T2	Guz wyczuwalny i ograniczony do gruczołu krokowego:
	T2a - guz zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata gruczołu krokowego
	T2b - guz zajmuje więcej niż połowę jednego płata, ale nie zajmuje obu płatów gruczołu krokowego
	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)
<b>Cecha N – zajęcie lokalnych węzłów chłonnych</b>	
NX	Nie oceniano regionalnych węzłów chłonnych (nie pobierano wycinków z regionalnych węzłów chłonnych do badania histopatologicznego)
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (w badaniu histopatologicznym)
N1	Stwierdza się przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
<b>Cecha M – przerzuty odległe*</b>	
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych:
	M1a – w pozaregionalnych węzłach chłonnych
	M1b – w kościach
	M1c – w innych lokalizacjach
* W przypadku obecności więcej niż jednego przerzutu odległego należy zastosować najbardziej zaawansowaną kategorię – gdzie M1c jest kategorią najbardziej zaawansowaną.	

Do oceny stopnia zaawansowania stosuje się również 5-ciestopniową skalę Gleasona (GS) zmodyfikowaną w 2014 roku przez ISUP (ang. *International Society of Urological Pathology*). Skala opiera się na ocenie struktury



**Rysunek 2. Zmodyfikowany system oceny Gleasona - podział ze względu na zróżnicowanie komórek (Nelson 2020)**  
 histologicznej nowotworu – wynik oceny powstaje poprzez zsumowanie dwóch najczęściej pojawiających się grup komórek zgodnie z ich stopniem zróżnicowania – 1 (najmniejszy stopień zróżnicowania) do 5 (najwyższy stopień, słabe zróżnicowanie). Na rys. 2 przedstawiono graficznie zróżnicowanie komórek oraz ich podział na grupy. Wynik w skali Gleasona przelicza się na skalę ISUP w sposób przedstawiony w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Stopień zaawansowania w skali Gleasona i ISUP - rosnące wartości wskazują na wyższe zaawansowanie choroby (za EAU 2022)**

Skala Gleasona	Skala ISUP
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 lub 3+5 lub 5+3)	4
9-10	5

Uwzględniając markery biologiczne oraz powyższe różnicowanie zaawansowanie choroby można określić zgodnie ze względu na niskie, średnie oraz wysokie ryzyko wraz z podziałem na chorobę ograniczoną i zaawansowaną. Podział przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Grupy prognostyczne ryzyka rozwoju raka prostaty (EAU 2022)**

Niskie ryzyko	Średnie ryzyko	Wysokie ryzyko	
<ul style="list-style-type: none"> <li>PSA &lt; 10 ng/mL;</li> <li>GS &lt; 7 (ISUP 1);</li> <li>T1-2a</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PSA 10-20 ng/mL;</li> <li>GS 7 (ISUP 2/3);</li> <li>T2b</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PSA &gt; 20 ng/mL;</li> <li>GS &gt; 7 (ISUP 4/5);</li> <li>T2c</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Każde PSA;</li> <li>Każde GS (ISUP);</li> <li>T3-4 lub N+</li> </ul>
Choroba ograniczona			Choroba lokalnie zaawansowana

### Klasyfikacja

W oparciu o wynik badania histopatologicznego WHO definiuje postacie nowotworu gruczołu krokowego w sposób przedstawiony jak w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Klasyfikacja nowotworów gruczołu krokowego (IARC 2022)**

Typ nowotworu	Podtyp
<b>Guzy nabłonkowe prostaty</b>	
Nowotwory gruczołowe prostaty	Torbielakogruczołak gruczołu krokowego*
	Śródnabłonkowa dysplazja stercza wysokiego ryzyka
	Rak wewnątrzprzewodowy**
	Gruczołakorak zrazikowy
	Gruczołakorak przewodowy***
	Rak neuroendokryny związany z leczeniem
Nowotwory płaskonabłonkowe prostaty	Gruczołakorak prostaty
	Rak płaskonabłonkowy prostaty
	Rak podstawnokomórkowy prostaty
<b>Guzy mezenchymalne charakterystyczne dla prostaty</b>	
Guzy stromalne prostaty	Guz podścieliskowy prostaty nieznanej zjadliwości (STUMP)
	Mięsak podścieliska prostaty (PSS)
<p>* ang. <i>prostatę cystadenoma</i></p> <p>** w opracowaniu Kench 2022 opracowaniu rak wewnątrzprzewodowy (<i>PIN-like carcinoma</i>) sklasyfikowano jako podtyp gruczołakoraka zrazikowego</p> <p>*** W ww. opracowaniu wskazano, iż najczęściej występuje równolegle z nowotworem zrazikowym i trudne jest rozróżnienie obu postaci.</p> <p>STUMP – ang. <i>Stromal tumor of uncertain malignant potential</i>, PSS – ang. <i>Prostatic Stromal Sarcoma</i></p>	

Drugą formą klasyfikacji raka prostaty jest podział ze względu na etap rozwoju choroby według wrażliwości na kastrację. Definicje podziału na poszczególne etapy są nieostre, uzależnione od źródła. W tabeli poniżej przedstawiono wybrane opisy stanów choroby, z uwzględnieniem androgeniczności.

**Tabela 5. Wybrane definicje podgrup raka gruczołu krokowego (AWA OT.4231.21.2021, EAU 2022)**

Termin	Definicja
<b>Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego</b> (CSPC/HSPC, z ang. <i>Castration-Sensitive Prostate Cancer/ Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i> )	Termin odnosi się do pacjentów, którzy <b>nie otrzymywali wcześniej</b> terapii hormonalnej lub <b>odpowiedź na leczenie hormonalne utrzymywała się</b> (tj. nie stwierdzono u nich klinicznej, radiologicznej progresji choroby lub wzrostu PSA $\geq 2,0$ ng/ml powyżej nadir) Termin ten jest szerszy, uwzględnia również pacjentów <i>castration-naive</i> -patrz niżej.

<b>Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego</b> (CNPC, z ang. <i>Castration-Naive Prostate Cancer</i> )	Termin odnosi się do pacjentów, którzy <b>nie otrzymywali wcześniej</b> terapii hormonalnej. ( <i>Fizazi 2019</i> )
<b>Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego</b> (CRPC, z ang. <i>Castration-resistant Prostate Cancer</i> )	Termin odnosi się do pacjentów z progresją choroby pomimo leczenia ADT. CRPC manifestuje się wzrostem stężenia PSA i/lub progresją choroby pomimo kastracyjnego stężenia testosteronu.(AWA)

### Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC)

Populacja chorych z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (mHSPC) jest zróżnicowana i dzieli pacjentów na podgrupy ze względu na:

- przebieg choroby,
- poziom ryzyka,
- obciążenie chorobą przerzutową.

Definicje poszczególnych grup przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Definicje podgrup pacjentów z rozpoznaniem mHSPC (AWA OT.4231.21.2021, EAU 2022)

Podgrupa	Definicja	
	Pacjenci nowo zdiagnozowani	Pacjenci z postacią pierwotnie postępującą
<b>Podgrupa uwzględniająca przebieg choroby</b>	Pacjenci z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego stwierdzonym w momencie rozporządzenia	Pacjenci z rozpoznaniem miejscowego lub miejscowo-zaawansowanego raka gruczołu krokowego, u których następnie rozwinęły się przerzuty
<b>Podgrupa uwzględniająca ryzyko (na podstawie protokołu badania LATITUDE)</b>	≥3 przerzuty do kości przerzuty trzewne ≥4 pkt w skali ISUP (≥8 pkt w skali Gleasona)	
	<b>Postać wysokiego ryzyka (<i>high-risk</i>)</b>	<b>Postać niskiego ryzyka (<i>low-risk</i>)</b>
	≥2 cechy wysokiego ryzyka	<2 wyżej wymienione kryteria
<b>Podgrupa uwzględniająca obciążenie chorobą przerzutową</b>	<b>Postać <i>high-volume</i></b>	<b>Postać <i>low-volume</i></b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• definicja uwzględniona w badaniu <u>CHAARTED, GETUS-AFU15, STAMPEDE</u>: ≥ 4 przerzuty do kości w tym ≥1 poza kręgosłupem lub miednicą i/lub przerzuty w narządach trzewnych</li> <li>• definicja uwzględniona w badaniu <u>Glass</u>: przerzuty do kości i/lub trzewne</li> <li>• definicja uwzględniona w badaniu <u>Millikan 2008</u>: ≥3 przerzuty do kości i/lub obecność przerzutów w narządach litych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inne niż w <i>high-volume</i></li> <li>• definicja uwzględniona w badaniu <u>HORRAD</u>: &lt;5 zmian w kościach</li> <li>• definicja uwzględniająca w badaniu <u>Glass</u>: przerzuty w węzłach chłonnych i/lub kręgosłupie</li> <li>• definicja uwzględniona w badaniu <u>STOMP</u>: &lt;4 przerzuty zewnątrzczaszkowe</li> </ul>

### Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego

Stężenie testosteronu < 50 ng/dL lub 1.7 nmol/L pomimo kastracji oraz:

- Progresja biochemiczna – trzy następujące po sobie wzrosty PSA z min. tygodniowym odstępem między pomiarami, skutkujący dwoma 50% wzrostami powyżej nadir oraz PSA > 2 ng/mL,
- Progresja radiologiczna – obecność nowych zmian: dwie lub więcej zmiany kostne lub zmiana w tkance miękkiej - ocena w skali RECIST

Nie można stwierdzić progresji choroby do stanu CRPC wyłącznie na podstawie objawów.

Źródło: EAU 2022

### **Epidemiologia**

W 2019 r. rak gruczołu krokowego stanowi 20,6% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 48,9/100 000 (1. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 17 638 przypadków), a współczynnik umieralności 13,8/100 000 (5 618 zgonów). (KRN 2021). Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50 rż. W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Częstość występowania postaci utajonej (wykrywanej autopsyjnie) jest zbliżona na całym świecie. Populacja chorych z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (mHSPC) jest zróżnicowana

i uwzględnia podgrupy pacjentów: nowo zdiagnozowanych, z postacią pierwotnie postępującą, niskiego i wysokiego ryzyka oraz uwzględniająca obciążenie chorobą przerzutową (low- i high-volume).

Liczba chorych z opornością na kastrację jest istotnie mniejsza, obserwuje się proporcjonalny wzrost względem liczby pacjentów ogółem.

Źródło: AWA OT.4231.21.2021

### Rokowanie

Przeżycie chorych na raka prostaty zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem 1-3 lata.

Główną determinantą mediany przeżycia pacjentów z mHSPC jest stadium choroby w momencie wykrycia (głównie obciążenie chorobą przerzutową) i obecność niekorzystnych czynników ryzyka. Zgodnie z przytoczonym źródłem (patrz AWA), mediana czasu przeżycia znajduje się w przedziale 13-72 miesięcy, natomiast jedynie 5% chorych leczonych hormonoterapią ma szansę przeżyć ponad 10 lat.

Źródło: AWA OT.4231.21.2021

Przeżycie pięcioletnie wśród pacjentów z nieprzerzutową chorobą oporną na kastrację (nmCRPC), na podstawie ramion PLC badań klinicznych ARAMIS, PROSPER i SPARTAN szacuje się na ok. 50% (Maggi 2021).

W przypadku chorych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem prostaty (mCRPC), po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem docetakselu w zależności od badania (COU-AA-301, Sun 2016, AFFIRM, TROPIC, ALSYMPCA) obserwuje się przeżycie roczne u około 50% pacjentów leczonych BSC. (Chen 2022).

## 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem analitycy Agencji wykorzystali dane z baz NFZ za lata 2014-2020 oraz I połowę 2021 r. dotyczące liczby pacjentów zdiagnozowanych z rozpoznaniem ICD-10: C61 oraz dane rozliczeniowe dotyczące programu opornego na kastrację raka gruczołu (ICD-10 C61)".

Szczegóły oszacowań przedstawiono w rozdziale 9 niniejszego raportu.

Wystąpiono równocześnie do 4 ekspertów klinicznych w celu oszacowania liczebności populacji docelowej – do dnia zakończenia raportu nie otrzymano odpowiedzi zawierających oszacowania w przedmiotowym zakresie.



## 4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Zlecenie MZ dotyczy leków zawierających substancję czynną octan abirateronu. Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowane są 2 leki, z których każdy posiada 3 prezentacje.

**Tabela 7. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających substancję czynną octan abirateronu na przykładzie produktu leczniczego Zytiga**

<b>Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna</b>	L02BX03; Leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne
<b>Substancja czynna</b>	Octan abirateronu
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka wynosi 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z jedzeniem. Przyjmowanie produktu leczniczego z jedzeniem zwiększa całkowite narażenie organizmu na Abirateron. <i>Dawkowanie prednizonu lub prednizolonu</i> W leczeniu mHSPC produkt leczniczy ZYTIGA stosuje się w skojarzeniu z 5 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę. W leczeniu mCRPC produkt leczniczy ZYTIGA stosuje się w skojarzeniu z 10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę. U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami gonadoliberyny (ang. luteinising hormone releasing hormone, LHRH).
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	Produkt leczniczy ZYTIGA jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do: <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenia nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami (ang. metastatic hormone sensitive prostate cancer, mHSPC) u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. Androgen Deprivation Therapy, ADT);</li> <li>leczenia opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. Metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC) 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;</li> <li>leczenia mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.</li> </ul>
<b>Zakres wskazań objętych refundacją</b>	Zgodnie z PL B.56: oporny na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami przed stosowaniem chemioterapii, w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu
<b>Wnioskowane wskazania</b>	Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenia dorosłych pacjentów na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.XX.a, w połączeniu z deprivacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaksel, albo</li> <li>leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT ≤ 10 mies.).</li> </ul>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Octan abirateronu (ZYTIGA) jest zamieniany in vivo do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 $\alpha$ -hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17 $\alpha$ -hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach. Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenia androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie analogami LHRH lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie produktem leczniczym ZYTIGA zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z analogami LHRH (lub orchidektomią).
<b>Dopuszczenie do obrotu</b>	05.09.2011

Źródło: ChPL Zytiga

## 4.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Ostatnią istotną oceną dotyczącą obejmującą octan abirateronu była ocena kompleksowej zmiany polegającej na utworzeniu nowej treści programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”. Poniżej zamieszczono opinię Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT w tej sprawie.

Tabela 8. Opinie Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Treść
Opinia Rady Przejrzystości nr 174/2022 z dnia 05.12.2022 roku.	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne wprowadzenie kompleksowej zmiany</b> polegającej na utworzeniu nowej treści programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”</p> <p><u>Uwagi Rady</u></p> <p>W programie należy także uwzględnić możliwość jednoczesowego stosowania ADT+abirateron albo darolutamid + docetaksel w leczeniu wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego. Rozszerzenie wskazań do stosowania enzalutamidu i apalutamidu w ramach programu lekowego, w zakresie populacji hormonozależnego raka gruczołu krokowego, należy uzależnić od znacznej redukcji ich ceny, tak aby łączny koszt terapii tymi lekami nie przekraczał kosztu terapii octanem abirateronu.</p> <p><u>Komentarz Agencji:</u></p> <p>Nowa treść programu lekowego B.56. dotyczy leczenia zarówno opornego jak i wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego. W programie byłaby finansowana tylko jedna hormonoterapia lekiem nowej generacji, jedna linia chemioterapii, jedna linia terapii inhibitorem PARP i jedna linia terapii izotopem z wykorzystaniem substancji: apalutamid; darolutamid; enzalutamid; octan abirateronu; kabazytaksel; olaparyb; dichlorek radu Ra-223.</p> <p>W leczeniu wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego (HSPC) z przerzutami stosowany byłby apalutamid albo enzalutamid.</p> <p>W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (CRPC) bez przerzutów stosowany byłby apalutamid albo darolutamid albo enzalutamid.</p> <p>W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (CRPC) z przerzutami stosowany byłby enzalutamid albo octan abirateronu albo kabazytaksel albo olaparyb albo dichlorek radu Ra-223.</p>
Opinia Prezesa AOTMiT w sprawie programu lekowego B.56: „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10:C61)” (BP.4224.21.2022.MZ)	<p>Prezes Agencji, mając na względzie opinię Rady Przejrzystości, wytyczne postępowania medycznego oraz opinie ekspertów klinicznych <b>uznaje wprowadzenie kompleksowych zmian</b> w programie lekowym B.56: „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10:C61)” <b>za zasadne</b>.</p> <p>Proponuje się uwzględnienie zapisów programu zgodnie z opinią przedstawioną w Uchwale Rady Przejrzystości.</p>

## 4.3. Alternatywne technologie medyczne

Poniżej zamieszczono zestawienie technologii opcjonalnych stosowanych w ramach aktualnego programu lekowego B.56 Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w poszczególnych subpopulacjach przewidzianych dla octanu abirateronu.

Tabela 9. Zestawienie proponowanych wskazań off-label dla octanu abirateronu i technologii alternatywnych

Proponowana treść wskazania off-label dla octanu abirateronu	Alternatywne technologie medyczne w PL B.56
Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego w przypadku: leczenia dorosłych pacjentów na <b>hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami</b> , którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.XX.a, w połączeniu z deprivacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaksel.	W obecnym PL B.56 nie uwzględniono leczenia hormonowrażliwego RGK, niemniej w projekcie zmian PL B.56 ocenianym w Agencji w opracowaniu OT.4220.32.2022, w leczeniu wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego (HSPC) przewiduje się stosowanie: <b>apalutamidu</b> lub <b>enzalutamidu</b> .
Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego w przypadku: leczenia dorosłych pacjentów na <b>opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów</b> , z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT ≤ 10 mies.).	W obecnym PL B.56 w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów stosowane są: <b>apalutamid</b> , <b>darolutamid</b> lub <b>enzalutamid</b> .

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono o opinie do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac otrzymano opinię od jednego eksperta. Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 10. Projekt zapisów dotyczący octanu abirateronu (ICD-10 C61) – załącznik C.XX.b (off-label)

<p>Proponowany zapis - załącznik C.XX.b (off-label) <b>NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY GRUCZOŁU KROKOWEGO</b> w przypadku:</p>	<p>Szacowana zmiana procentowa i ilościowa wielkości populacji wynikająca ze zmiany kat dostępności refundacyjnej leku na <u>katalog chemioterapii</u></p>	<p>Czy zaproponowana zmiana jest uzasadniona klinicznie? Proszę odnieść się do zapisów <u>obowiązujących wytycznych klinicznych.</u></p>	<p>Czy znane są Państwu dowody naukowe (m. in. badania RCT), które uzasadniają zastosowanie octanu abirateronu poszczególnych wskazaniach?</p>
<b>Dr n.med. Jakub Żołnierek - Klinika Nowotworów Układu Moczowego (NIO-PIB)</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenia dorosłych pacjentów na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.XX.a, w połączeniu z deprivacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaksel</li> </ul>	<p>Wg szacunków własnych wskazania do stosowania leczenia ADT+DOC+ABI dotyczą ok. 5% chorych z de novom CSPC tj. 80 – 100 chorych rocznie</p>	<p>Rekomendacje NCCN</p>	<p>W publikacji autorstwa AP Hoyle i wsp. „Abiraterone in high- and low-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer” (Eur Urol, 2019. 76: 719) dokonano oceny różnicy skuteczności łącznego stosowania ADT z octanem abirateronu i prednizonem (AAP) vs ADT w populacji chorych z rozsianym wrażliwym ma kastracją (mCSPC) włączonych do badania STAMPEDE - w zależności od grupy ryzyka ("high risk" wobec "low risk") zgodnie z kryteriami przyjętymi w badaniu LATITUDE. W grupie 901 chorych z cechą M1 włączonych do badania STAMPEDE 428 (48%) znajdowała się w grupie niskiego ryzyka a 473 (52%) w grupie wysokiego ryzyka. Oceniono wpływ leczenia na całkowity czas przeżycia (overall survival OS) i czas wolny od niepowodzenia leczenia (failure-free survival, FFS) oraz częstość zdarzeń kostnych (skeletal related events, SRE), czas wolny od progresji choroby nowotworowej (lub śmierci) (progression-free survival, PFS) oraz odsetek zgonów spowodowanych rakiem gruczołu krokowego (prostate cancer-specific death, PCSD). Stwierdzono, że chorzy leczeni ADT+AAP w porównaniu do ADT mieli istotnie dłuższy OS (w grupie niskiego ryzyka - HR 0,66; 95%CI 0,44-0,98) i FFS (w grupie niskiego ryzyka - HR: 0,24; 95%CI 0,17-0,33) przy czym nie zaobserwowano różnic w korzyściach klinicznych osiągniętych pomiędzy grupami ryzyka (z zastrzeżeniem, że dla OS w grupie niskiego ryzyka liczba chorych, która musiała zostać leczona dla osiągnięcia przewagi była 4-krotnie wyższa w porównaniu do grupy wysokiego ryzyka). Wniosek - mężczyźni z mHNPC nieleczeni uprzednio hormonalnie odnoszą korzyść kliniczną z leczenia ADT+AAP niezależnie od grupy ryzyka (czy kryterium „volume”). Dla zapisu: "leczenia dorosłych pacjentów na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.XX.a, w połączeniu z deprivacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaksel." - wyniki badania prospektywnego PEACE-1, którego wstępne wyniki zaprezentowano na kongresie ASCO 2021 (First Results of PEACE-1: A Phase 3 Trial with a 2x2</p>



<p>Proponowany zapis - załącznik C.XX.b (off-label) <b>NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY GRUCZOŁU KROKOWEGO</b> w przypadku:</p>	<p>Szacowana zmiana procentowa i ilościowa wielkości populacji wynikająca ze zmiany kat dostępności refundacyjnej leku na <u>katalog chemioterapii</u></p>	<p>Czy zaproponowana zmiana jest uzasadniona klinicznie? Proszę odnieść się do zapisów <u>obowiązujących wytycznych klinicznych.</u></p>	<p>Czy znane są Państwu dowody naukowe (m. in. badania RCT), które uzasadniają zastosowanie octanu abirateronu poszczególnych wskazaniach?</p>
<b>Dr n.med. Jakub Żołnierek - Klinika Nowotworów Układu Moczowego (NIO-PIB)</b>			
			<p>Factorial Design of Abiraterone Acetate plus Prednisone And/or Local Radiotherapy in Men with De Novo Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC).</p> <p>Do badania włączono 1 173 chorych (57% „high volume”) z <i>de novo</i> rozpoznany mCSPC, którzy uprzednio nie otrzymali więcej niż 3-miesięczne leczenie ADT. Czteroramienne badanie miało na celu znalezienie odpowiedzi na zasadnicze pytania dotyczące roli octanu abirateron oraz radioterapii jako dodatku do terapii standardowej. Dwoma pierwszorzędownymi punktami końcowymi były: czas wolny od progresji radiograficznej (radiographic progression-free survival, rPFS) i czas całkowitego przeżycia (overall survival, OS). Nie stwierdzono wzajemnego wpływu na siebie ABI i radioterapii w populacji leczonej ADT z DOC oraz w obu grupach leczonych ABI (z lub bez radioterapii). Dokonano oceny wpływu interwencji na rPFS (na moment ogłoszenia wstępnych wyników dane dotyczące OS były niedojrzale). Po medianie czasu trwania obserwacji w grupach ADT+docetaksel (n=355) oraz ADT+docetaksel+abirateron (n=355) wynoszącej 36 m-cy (mediana czasu trwania leczenia ABI 31,4 m-ce; mediana liczby kursów DOC wynosząca 6 cykli leczenia) w populacji badania wykazano przewagę leczenia z wykorzystaniem ADT+/-DOC+/- radioterapia+ABI (SOC+ABI) w porównaniu do ADT+/-DOC+/- radioterapia (SOC) w odniesieniu do rPFS – zwiększenie mediany 2,2 roku do 4,5 roku (HR 0,54; 95% CI 0,46-0,64, p&lt;0,0001).</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT ≤ 10 mies.).</li> </ul> <p>Abirateron może być zastosowany u danego pacjenta na podstawie załączników C.XX.a albo b tylko w jednym z wymienionych wskazań, o ile nie stosowano wcześniej nowoczesnych doustnych leków hormonalnych.</p>	Nie dotyczy	Brak uzasadnienia	Brak danych prospektywnych

\*wskazania off-label stanowią nowe wskazania w stosunku do wskazań obecnych w aktualnym PL B.56

1) Jaki będzie wpływ proponowanych modyfikacji na zmianę czasu leczenia octanem abirateronu oraz na jego zużycie (rozpowszechnienie)?

Brak odpowiedzi.

- 2) Czy proponowane treści zapisów we wskazaniach on-label dla octanu abirateronu są tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym oraz z zapisami programów lekowych (aktualnego PL B.56 oraz nowej treści programu lekowego B.56. LECZENIE CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO [ICD-10: C61])?

*Czy proponowane treści zapisów we wskazaniach on-label dla octanu abirateronu są tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym - TAK*

*Czy proponowane treści zapisów we wskazaniach on-label dla octanu abirateronu są tożsame z zapisami programów lekowych:*

- aktualnego PL B.56 – NIE – w części a; TAK – w części b i c.*
- nowej treści PL B.56 – TAK.*

- 3) Inne uwagi.

a) *W mojej opinii octan abirateronu nie powinien być dostępny w wolnej sprzedaży, ale powinien być - jak zaproponowano - refundowany w ramach katalogu chemioterapii) ponieważ jego niekontrolowane i swobodne stosowanie doprowadziłoby do leczenia osób ze wskazaniami do stosowania odmiennych opcji terapeutycznych (octan abirateronu nie jest opcją z wyboru do stosowania w leczeniu skojarzonym z ADT u każdego chorego z de novo mHSPC / CSPC) (– w efekcie do leczenia suboptymalnego) oraz komplikowałoby sekwencyjne stosowanie innych leków (głównie z grupy NHT) już w fazie oporności na kastrację - program lekowy B.56 w obecnym brzmieniu nie dopuszcza sekwencyjnego stosowania NHT - należy rozważyć ew zmiany zapisów odnoszących się także do tej kwestii tj., z racji na mechanizm działania leków - dopuszczenia stosowania antyandrogenów nowej generacji (enzalutamidu, apalutamidu, darolutamidu) pomimo uprzedniego leczenia z zastosowaniem octanem abirateronu (nie odwrotnie!).*

b) *Zapis zgodnie z załącznikiem C.XX.b – leczenie dorosłych pacjentów na hormonowrażliwego (poprawniej byłoby „wrażliwego na kastrację”) raka gruczołu krokowego z przerzutami, którzy nie spełniają kryteriów wskazani rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.XX.a, w połączeniu z deprivacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaksel”*

*w części:*

*[...] lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaksel” [...] również dotyczą populacji chorych wysokiego ryzyka – a ściślej „high volume”, co. Jak wspomniałem wcześniej, w większości przypadków pokrywa się z kategorią „high risk” – i powinien stać się opcją przypisaną do załącznika C.XX.a.*

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W celu zidentyfikowania wytycznych praktyki klinicznej dot. leczenia pacjentów chorych na raka gruczołu krokowego (RGK) przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [www.onkologia.zalecenia.med.pl](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl);
  - Polska Unia Onkologii (PUO) [www.puo.pl](http://www.puo.pl);
  - Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) <https://www.pturol.org.pl>;
- ogólnoeuropejskie:
  - European Society for Medical Oncology (ESMO) [www.esmo.org](http://www.esmo.org);
  - European Association of Urology (EAU) [www.uroweb.org](http://www.uroweb.org);
  - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EOSRTC) [www.eortc.org](http://www.eortc.org);
- amerykańskie:
  - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [www.nccn.org](http://www.nccn.org);
  - American Urological Association (AUA) [www.auanet.org](http://www.auanet.org);
  - American Society of Clinical Oncology (ASCO) <https://old-prod.asco.org/>
- brytyjskie:
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk);
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [www.sign.ac.uk/our-guidelines](http://www.sign.ac.uk/our-guidelines).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.01.2023 r., wyszukiwanie ograniczono do 5 ostatnich lat. Ostatecznie włączono 4 dokumenty wytycznych praktyki klinicznej, które dotyczyły leczenia pacjentów z RGK: wytyczne europejskie EAU/EANM-ESTRO/ESUR-ISUP/SIOG 2022 i ESMO 2020, amerykańskie NCCN 2022 i AUA-ASTRO-SUO 2020.

W wytycznych AUA/ASTRO/SUO 2021 zaleca się stosowanie octanu abirateronu z ADT lub chemioterapię docetakselem w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami mHSPC. Wytyczne nie wskazują czasu leczenia docetakselem.

Jedynie w wytycznych NCCN 2022 wskazano, że pacjentom z RGK bez przerzutów, którzy są w grupie ryzyka, zaleca się dodanie abirateronu do ADT. W leczeniu chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów nmCRPC z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów (PSA-DT  $\leq$  10 miesięcy) nie wskazano abirateronu, a jedynie apalutamid, darolutamid lub enzalutamid (EAU/EANM-ESTRO/ESUR-ISUP/SIOG 2022; NCCN 2022; AUA/ASTRO/SUO 2021, ESMO 2020).

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej RGK

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EAU/EANM-ESTRO/ESUR-ISUP/SIOG 2022 (Europa)	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia raka prostaty</b></p> <p><u>Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów nmCRPC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Należy zaproponować apalutamid, darolutamid lub enzalutamid pacjentom z <b>nmCRPC M0 i wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów (PSA-DT &lt; 10 miesięcy)</b> (rekomendacja: silna)</li> </ul> <p>W wytycznych wymieniono badania randomizowane pacjentów z <b>nmCRPC z grupy wysokiego ryzyka przerzutów (PSADT <math>\leq</math> 10 miesięcy)</b> porównujące apalutamid+ADT z placebo (SPARTAN), darolutamid+ADT z placebo (ARAMIS), enzalutamid+ADT z placebo (PROSPER).</p> <p><i>Siła zaleceń w danych rekomendacjach ma charakter dychotomiczny – silna lub słaba. Silne zalecenie jest ugruntowane w danych lub praktyka kliniczna jest powszechna i prosta w zastosowaniu albo gdy efekty w porównaniu do konsekwencji są znaczne. Przypisanie właściwości: słaba – rekomendacja oparta na niepewnych danych lub istotność statystyczna/kliniczna jest znikoma.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NCCN 2022 (USA)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia raka prostaty</b>  <u>Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów M0 nmCRPC</u>            Należy kontynuować ADT, a w przypadku pacjentów z <b>nmCRPC z PSADT ≤10 miesięcy</b> zalecanym schematem leczenia jest: apalutamid (kategoria 1), darolutamid (kategoria 1), enzalutamid (kategoria 1).  <u>Ryzyko progresji choroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W grupie ryzyka bez przerzutów M0 zaleca się dodanie <b>abirateronu</b> do ADT.</li> </ul> <p><i>Poziom i siła dowodów Siła zaleceń: kategoria 1 - rekomendacja na podstawie dowodów o wysokiej jakości, jednolity konsensus wśród członków NCCN, że interwencja jest właściwa; kategoria 2A - rekomendacja na podstawie dowodów o niższej jakości, jednolity konsensus wśród członków NCCN, że interwencja jest właściwa; kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodów o niższej jakości, konsensus wśród członków NCCN, że interwencja jest właściwa; kategoria 3 - rekomendacja na podstawie dowodów o dowolnym poziomie jakości, wyraźny brak konsensusu wśród członków NCCN co do tego, że interwencja jest właściwa.</i></p>
<p><b>AUA/ASTRO/SUO 2021 część I (USA)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia zaawansowanego raka prostaty część I</b>  <u>Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami mHSPC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z mHSPC należy zaproponować kontynuację ADT w połączeniu z terapią ukierunkowaną na szlak androgenowy (<b>oetan abirateronu</b> plus prednizon, apalutamid, enzalutamid) lub chemioterapię (docetaksel) (mocne zalecenie; poziom dowodów: stopień A)</li> </ul> <p>U pacjentów z mHSPC klinicyści nie powinni oferować doustnej terapii ukierunkowanej na szlak androgenowy (np. <b>oetan abirateronu</b> z prednizonem, apalutamidem, bikalutamidem, darolutomidem, enzalutamidem, flutamidem, nilutamidem) bez ADT (opinia eksperta)</p> <p><b>Część II</b>  <u>Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów nmCRPC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Klinicyści powinni zaoferować apalutamid, darolutamid lub enzalutamid z kontynuującą ADT u pacjentów z <b>nmCRPC z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia przerzutów (PSADT ≤10 miesięcy)</b> (mocne zalecenie; poziom dowodów stopień A)</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji: silna – zastosowanie rekomendacji wpływa w sposób znaczący na korzyści/ryzyka związane ze stanem pacjenta, średnia – zastosowanie rekomendacji wpływa przeciętnie na korzyści/ryzyka związane ze stanem pacjenta, warunkowa – zastosowanie rekomendacji nie jest poparte bezpośrednią przewagą korzyści lub ryzyk związanych ze stanem pacjenta lub gdy występuje silne zróżnicowanie stosunku korzyści/koszty zastosowanej technologii. Siła dowodów: A – rekomendacja oparta o dowody silne lub o umiarkowanej sile, B – rekomendacja poparta słabymi, niepewnymi badaniami, ale dodatkowa ewidencja prawdopodobnie bez wpływu na wynik, C – rekomendacja poparta słabymi dowodami, dodatkowa ewidencja z dużym prawdopodobieństwem może wpłynąć na decyzję rekomendacją</i></p>
<p><b>ESMO 2020 (Europa)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia raka prostaty</b>  <u>Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów nmCRPC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Apalutamid [ocena ESMO-MCBS v1.1: 3], darolutamid [ESMO-MCBS v1.1 punktacja: 3] lub enzalutamid [ESMOMCBS v1.1 ocena: 3] należy traktować jako opcje dla mężczyzn z brakiem przerzutów (na skanie kości i tomografii komputerowej) nmCRPC i z <b>wysokim ryzykiem progresji choroby [I, B]</b>.</li> </ul> <p>W wytycznych wymieniono badania randomizowane pacjentów z <b>nmCRPC z grupy wysokiego ryzyka przerzutów (PSADT ≤10 miesięcy)</b>, porównujące apalutamid z placebo (SPARTAN) i darolutamid z placebo (ARAMIS).</p> <p><i>Poziom i siła dowodów Poziom wiarygodności danych: I - dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby, dobra jakość metodologiczna (niski potencjał stronniczości) lub dobrze przeprowadzone metaanalizy badań z randomizacją bez niejednorodności; II - małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich prób lub prób z wykazaną niejednorodnością; III – prospektywne badania kohortowe; Siła zaleceń: A - mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane; B – mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane; C - niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści nie przeważające nad ryzykiem, opcjonalne</i></p>

Skróty: **ADT** - terapia androgenowa (ang. androgen deprivation therapy); **AUA** - American Urological Association; **EAU** - European Association of Urology, **EANM**- European Association of Nuclear Medicine; **ESMO** - European Society for Medical Oncology, **ESTRO**- European Society for Radiotherapy & Oncology; **ESUR**- European Society of Urogenital Radiology; **ISUP**- International Society of Urological Pathology; **nmCRPC** – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (ang. non-metastatic castration-resistant prostate cancer); **mHSPC** - hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic hormone sensitive prostate cancer); **NCCN** - National Comprehensive Cancer Network; **PSADT** - czas do podwojenia antygenu specyficznego dla prostaty (ang. prostate-specific antigen doubling time); **SIOG**- Society of Geriatric Oncology

## 7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających octan abirateronu we wskazaniach off-label opisanych w Zał. C.XX.b przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>

Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: abiraterone i zytiga.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 24.01.2023 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania octanu abirateronu we wskazaniach pozarejestacyjnych.

## 8. Wskazanie dowodów naukowych

### 8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania octanu abirateronu w proponowanych w „Załączniku C.XX. b (off-label)” wskazaniach, analitycy Agencji przeprowadzili w dniu 22.12.2022 r.. wyszukiwanie w bazach medycznych: MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz CENTRAL (via Cochrane Library).

W przeglądzie zastosowano kryteria selekcji opisane zgodnie ze schematem PICO(s) przedstawionym w tabeli poniżej.

Tabela 12. Schemat PICO(s)

<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nowotwór złośliwy gruczołu krokowego w przypadku leczenia dorosłych pacjentów na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.XX.a*, w połączeniu z deprivacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaksel;</li> <li>nowotwór złośliwy gruczołu krokowego w przypadku leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT ≤ 10 mies.).</li> </ul>	Inne typy nowotworu złośliwego gruczołu krokowego
<b>Interwencja</b>	Octan abirateronu	Inne leki lub schematy niezawierające octanu abirateronu
<b>Komparatory</b>	Apalutamid, enzalutamid, darolutamid, bikalutamid, kabazytaksel, docetaksel, SoC (w tym ADT)	Inne technologie, radioterapia
<b>Wynik</b>	OS, PFS, MFS, TTF (time to failure) bezpieczeństwo, jakość życia wyrażona w EQ-5D	Farmakokinetyka, farmakodynamika, genotypowanie, charakterystyka pacjentów, determinant
<b>Typ badań</b>	Publikacje w języku polskim lub angielskim Liczba pacjentów w ram. ABI pow. 25 osób dla badań klinicznych Liczba pacjentów pow. 500 dla badań RWD	Publikacje w innym języku niż wymienione, opisy/ serie przypadków, przeglądy o charakterze niesystematycznym, badania <i>in vivo</i> / <i>in vitro</i> . Publikacje opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu / posteru
* niespełniający kryteriów wysokiego ryzyka (LATITUDE) oraz wcześniej leczeni (tj. leczeni ADT dłużej niż 3 miesiące przed rozpoczęciem terapii)		

Zastosowaną strategię wyszukiwania, schemat PRISMA oraz listę odrzuconych publikacji pełnotekstowych przedstawiono w rozdziałach 12.1. i 12.2. niniejszego opracowania.

### 8.2. Analiza publikacji włączonych do oceny klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono nw. badania:

#### Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami – mHSPC:

- 1 otwarte badanie RCT PEACE-1 (Fizazi 2022)
- 2 meta-analizy sieciowe: Jian 2022 i Mandel 2022

#### Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów – nmCRPC:

- 1 badanie jednoramienne IMAAGEN (Ryan 2018)
- 1 badanie retrospektywne Zhu 2022
- 1 meta-analizę sieciową Wang 2021

#### 8.2.1. Analiza skuteczności klinicznej

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań porównujących zastosowanie octanu abirateronu w proponowanych wskazaniach pozarejestracyjnych.



Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do analizy

Publikacja	Metodyka	Kryteria selekcji	Punkty końcowe
<b>Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami - mHSPC</b>			
<p>PEACE-1 (Fizazi 2022)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen-Cilag, Ipsen, Sanofi, Rząd Francji</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• otwarte, randomizowane, aktywnie kontrolowane, badanie 3. fazy (wg planu czynnikowego 2 × 2 – ang. <i>factorial design</i>)</li> <li>• wieloośrodkowe (77 ośrodków w Europie)</li> </ul> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SoC (opieka standardowa, tj. terapia deprywacyjna androgenów jako samodzielne leczenie lub z dożylnym podawaniem docetakselu w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> raz na 3 tyg.),</li> <li>• SoC + radioterapia,</li> <li>• SoC + abirateron (doustnie 1000 mg abirateronu raz dziennie + doustnie 5 mg prednizonu 2xdz.);</li> <li>• SoC + radioterapia + abirateron.</li> </ul> <p>Okres obserwacji: 10 lat</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mężczyźni w wieku ≥ 18 lat z gruczolakorakiem prostaty z przerzutami de novo</li> <li>• w stanie sprawności według kryteriów Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG): 0-1 (lub 2 z powodu bólu kostnego)</li> <li>• otrzymywali ADT przez okres nie dłuższy niż 3 miesiące przed randomizacją i mieli co najmniej 6 tyg. między rozpoczęciem ADT a pierwszą dawką docetakselu.</li> </ul> <p>Do badania włączono 1173 (jeden pacjent następnie wycofał zgodę na analizę jego danych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOC (n=296),</li> <li>• SOC + radioterapia (n=293),</li> <li>• SOC + abirateron (n=292),</li> <li>• SOC + radioterapia + abirateron (n=291).</li> </ul> <p>SOC jako samodzielne ADT zastosowano u 462 chorych, a SOC jako ADT z docetaksem u 710 chorych.</p>	<p><b>Punkty końcowe:</b></p> <p><u>I-rzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• przeżycie wolne od progresji radiograficznej (rPFS)</li> </ul> <p><u>II-rzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od objawów opornego na kastrację raka prostaty (CRPC);</li> <li>• przeżycie wolne od poważnych zdarzeń w obrębie układu moczowo-płciowego;</li> <li>• przeżycie specyficzne dla raka prostaty,</li> <li>• czas do następnego zdarzenia związanego z układem kostnym;</li> <li>• wskaźnik odpowiedzi PSA;</li> <li>• badanie prognostyczne PSA w surowicy mierzonego 6-8 miesięcy po rozpoczęciu leczenia systemowego;</li> <li>• czas do progresji bólu;</li> <li>• czas do chemioterapii w przypadku CRPC,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• zmiany w gęstości mineralnej kości;</li> <li>• korelacja biomarkerów z wynikami;</li> <li>• wskaźnik zdarzeń na 100 osobo-lat analizy leczenia;</li> <li>• toksyczność.</li> </ul>
<p>Jian 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak</p>	<p>Metaanaliza sieciowa (włączono 5 badań)</p> <p><u>Interwencja porównywane (badanie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADT vs ADT+enzalutamid (ENZAMET)</li> <li>• ADT vs ADT+apalutamid (TITAN)</li> <li>• ADT vs ADT+enzalutamid (ARCHES)</li> <li>• Docetaksel + ADT ± RT vs abirateron + docetaksel ± RT (PEACE-1)</li> <li>• Docetaksel + ADT vs darolutamid + docetaksel + ADT (ARASENS)</li> </ul>	<p>Włączano badania, gdzie stosowano ADT z docetaksem ± dodatkowy lek i raportowano OS lub PFS.</p>	<p><u>Punkty przedstawione w ramach publikacji</u></p> <p><u>I-rzędowe:</u></p> <p>Przeżycie całkowite (OS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> </ul> <p><u>II-rzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas do wystąpienia oporności na kastrację</li> <li>• Czas do progresji PSA</li> <li>• Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnoszkieletowego</li> <li>• Czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej</li> <li>• Zdarzenia niepożądane</li> </ul>
<p>Mandel 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak</p>	<p>Metaanaliza sieciowa (włączono 10 badań)</p> <p><u>Interwencja porównywane (badanie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADT vs ADT+enzalutamid (ENZAMET)</li> <li>• ADT vs ADT+docetaksel (CHAARTED)</li> <li>• ADT vs ADT+docetaksel (GETUG-AFU15)</li> </ul>	<p>Włączano prospektywne badania RCT oceniające skuteczność kliniczną leczenia systemowego w mHSPC</p>	<p><u>Punkty przedstawione w ramach publikacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite (OS)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ADT vs ADT+docetaksel (STAMPEDE arm C)</li> <li>• ADT vs ADT + abirateron (LATITUDE)</li> <li>• ADT vs ADT+abirateron (STAMPEDE arm G)</li> <li>• ADT vs ADT+apalutamid (TITAN)</li> <li>• ADT vs ADT+enzalutamid (ARCHES)</li> <li>• Docetaksel + ADT ± RT vs abirateron + docetaksel ± RT (PEACE-1)</li> <li>• Docetaksel + ADT vs darolutamid + docetaksel + ADT (ARASENS)</li> </ul>		
<b>Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów - nmCRPC</b>			
Zhu 2022 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Brak danych	Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe, otwarte, fazy 2. <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• octan abirateronu (1g) +prednizon</li> <li>• bikalutamid</li> </ul> <u>Okres obserwacji:</u> 48 mies.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mężczyźni z nmCRPC po niepowodzeniu ADT</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> 500 octan abirateronu+prednizon: 117 bikalutamid: 383	<u>Punkty przedstawione w ramach publikacji</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania prognostyczne PSA, PSADT, PSA PFS w surowicy</li> <li>• czas przeżycia bez przerzutów</li> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> </ul> zdarzenia niepożądane
Wang 2021 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Pharmaceutical Research and Manufacturers of America Foundation, National Institutes of Health	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metaanaliza sieciowa - pośrednie porównanie z dopasowaniem</li> <li>• badania RCT w grupach równoległych i badania jednoramienne</li> </ul> <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• octan abirateronu (1000 mg) +prednizon vs PLB (IMAAGEN – badanie jednoramienne)</li> <li>• apalutamid vs PLB (SPARTAN)</li> <li>• enzalutamid vs PLB (PROSPER)</li> <li>• enzalutamid vs bikalutamid (STRIVE)</li> <li>• darolutamid vs PLB (ARAMIS)</li> </ul> <u>Okres obserwacji:</u> mediana okresu obserwacji: 12 miesięcy.	Włączano badania RCT w grupach równoległych i badania jednoramienne z medianą okresu obserwacji co najmniej 12 miesięcy. W metaanalizie sieciowej uwzględniono tylko badania RCT w z wyjątkiem octanu abirateronu dla włączono jedyne dostępne jednoramienne badanie.	<u>Punkty przedstawione w ramach publikacji</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od przerzutów</li> <li>• przeżycie całkowite</li> </ul> poważne zdarzenia niepożądane
IMAAGEN (Ryan 2018) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Janssen Scientific Affairs	Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte, fazy 2. <u>Interwencja</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• octan abirateronu + prednizon</li> </ul> <u>Okres obserwacji:</u> mediana okresu obserwacji: 40,0 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mężczyźni w wieku ≥18 lat,</li> <li>• pacjenci z nmCRPC,</li> <li>• z przesiewowym badaniem poziomu testosteronu w surowicy ≤50 ng/dl lub ≤2,0 nM oraz rosnący poziom PSA (PSA ≥10 ng/ml podczas badania przesiewowego lub <b>PSADT wynoszący ≤10 miesięcy</b>)</li> <li>• pacjenci z miejscową progresją choroby lub chorobą przerzutową według zmodyfikowanych kryteriów RECIST,</li> <li>• chemioterapia,</li> <li>• wykluczono wcześniejszą terapię aminoglutetymid lub ketokonazolem lub terapią antyandrogenową</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> 131	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów, u których uzyskano PSA50 podczas cyklu 1–6</li> </ul> <u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do progresji PSA</li> <li>• czas do radiograficznych dowodów progresji choroby</li> </ul> bezpieczeństwo

### **Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami – mHSPC**

#### **Badanie PEACE-1 (Fizazi 2022)**

W przypadku analiz rPFS mediana okresów obserwacji od randomizacji do daty odcięcia 1 września 2020 roku wyniosła 3,53 roku dla populacji ogólnej (3,52 roku dla grup SOC bez ABI i 3,56 roku dla grup SOC + ABI; log-rank p=0,86) oraz 2,99 roku dla grup ADT + DOC (3,00 roku i 2,97 roku; log-rank p=0,93).



W przypadku analiz OS mediana okresów obserwacji od randomizacji do daty odcięcia 1 czerwca 2021 roku wyniosła 4,41 lat dla populacji ogólnej (4,44 lat dla grup SOC bez ABI i 4,39 lat dla grup SOC + ABI; log-rank  $p=0,98$ ) oraz 3,81 lat dla populacji ADT z docetakselem (3,75 roku i 3,85 roku; log-rank  $p=0,95$ ).

W populacji ogólnej dodanie abirateronu do SOC (+/- docetaksel i +/- radioterapia) zmniejszyło liczbę zdarzeń progresji radiograficznej lub zgonów z 371 do 252, poprawiło medianę PFS z 2,22 roku (IQR 1,09 – 6,03) do 4,46 lat (1,72 – nie osiągnięto) oraz zmniejszyło względne ryzyko progresji radiograficznej lub zgonu o 46% w porównaniu z chorymi, którzy nie otrzymali abirateronu (skorygowany HR dla rPFS 0,54, 99,9% CI 0,41-0,71;  $p<0,0001$ ; rys. 3A, tab. 14).

Dodanie abirateronu do SOC (+/- docetaksel i +/- radioterapia) zmniejszyło liczbę zgonów z 268 do 228, poprawiło medianę OS z 4,72 roku (IQR 2,59-nie osiągnięto) do 5,72 lat (2,72-nie osiągnięto) oraz zmniejszyło ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 18% (skorygowany HR dla OS 0,82, 95,1% CI 0,69-0,98;  $p=0,030$ ; rys. 3C, tab. 14). W populacji ogólnej wpływ abirateronu na rPFS i OS wykazywał dużą zgodność w większości zdefiniowanych wcześniej podgrup, z wyjątkiem nielicznie reprezentowanej podgrupy chorych, u których wykonano obustronną orchiectomię oraz tych, którzy nie otrzymali docetakselu na podstawie decyzji badacza (rys. 4A, 4C). Natomiast u chorych z obciążeniem przerzutami o dużej objętości odnotowano korzystny wpływ dodania abirateronu na OS (ryc. 4C).

Ponieważ skojarzenie SOC + ABI wykazało wyższą skuteczność w porównaniu z SOC bez ABI, które spełniało wymagany, zdefiniowany wcześniej poziom istotności w populacji ogólnej, skuteczność abirateronu była dalej badana w bardziej ograniczonej populacji ADT + DOC w celu oceny zaplanowanych wcześniej pierwszorzędkowych punktów końcowych.

W tej populacji, w porównaniu z SOC (w tym docetaksel) bez abirateronu, dodanie abirateronu zmniejszyło liczbę zdarzeń progresji radiograficznej lub zgonów z 211 do 139, poprawiło medianę rPFS z 2,03 lat (IQR 1,09-nie osiągnięto) do 4,46 lat (1,90 – nie osiągnięto) i zmniejszyło względne ryzyko progresji radiograficznej lub zgonu o 50% (skorygowany HR dla rPFS 0,50, 99,9% CI 0,34-0,71;  $p<0,0001$ ; rys. 3B, tab. 14). Podobnie, w porównaniu z SOC (w tym docetaksel) bez abirateronu, dodanie abirateronu zmniejszyło liczbę zgonów ze 151 do 121, poprawiło medianę OS z 4,43 lat (IQR 2,47 – nie osiągnięto) do nieosiągniętego oraz zmniejszyło względne ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 25% (skorygowany HR dla OS 0,75, 95,1% CI 0,59-0,95;  $p=0,017$ ; rys. 3D, tab. 2).

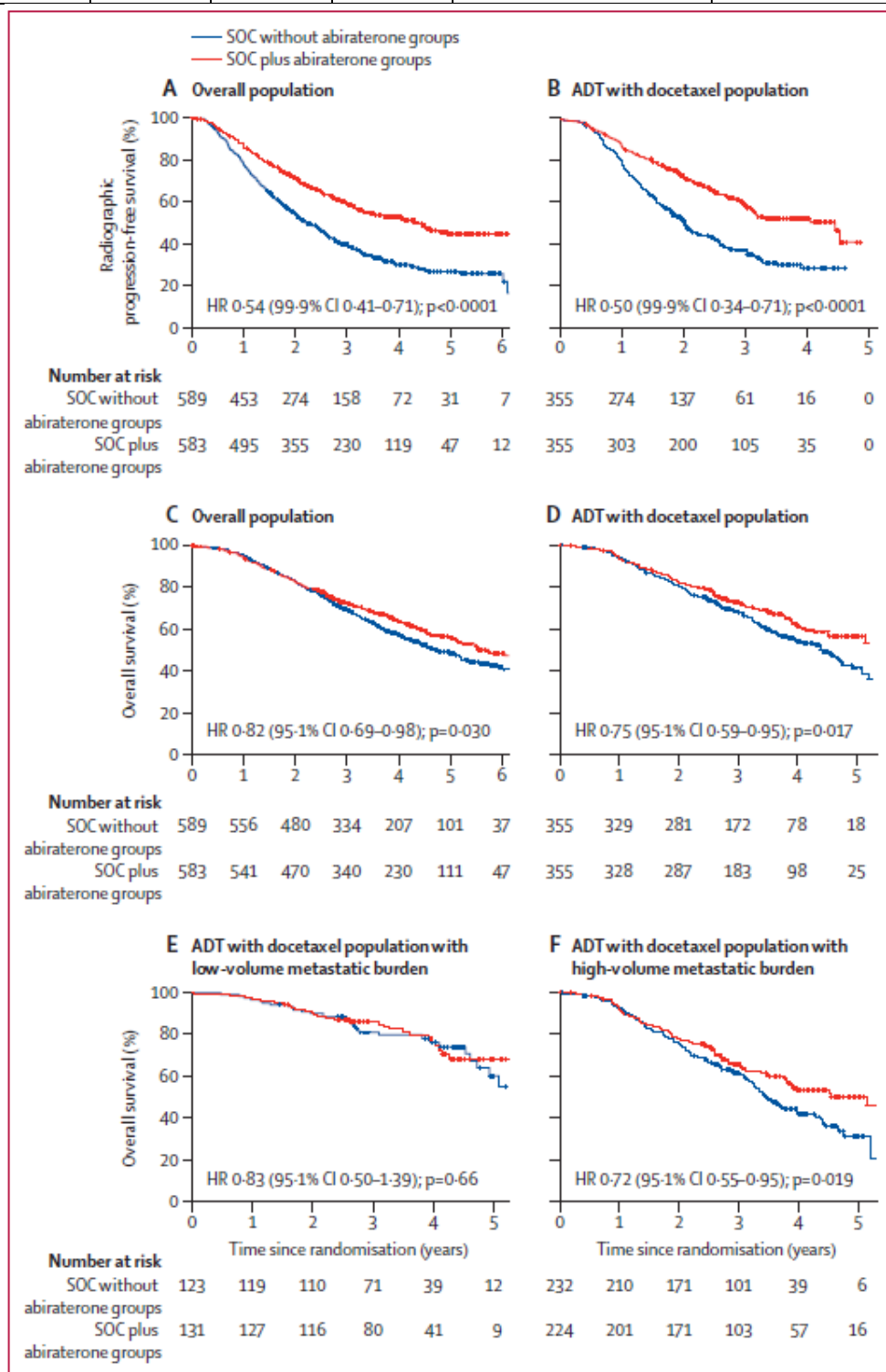
Analizując populację ADT z docetakselem w zależności od obciążenia chorobą, zaobserwowano, że w porównaniu z SOC (w tym docetakselem) bez abirateronu, dodanie abirateronu zmniejszyło liczbę zdarzeń progresji radiograficznej lub zgonów z 55 do 41 i ze 156 do 97 oraz zmniejszyło ryzyko względne progresji radiograficznej lub zgonu o 42% i 53%, odpowiednio u chorych z małym obciążeniem przerzutami i u chorych z dużym obciążeniem przerzutami (mediana dla małego obciążenia przerzutami nie osiągnięta vs 2,7 lat; skorygowany HR 0,58, 99,9% CI 0,29-1,15;  $p=0,0061$ ; mediana dużego obciążenia przerzutami 4,1 lat vs 1,6 lat; skorygowany HR 0,47, 99,9% CI 0,30-0,72;  $p<0,0001$ ). Mediana OS u pacjentów z dużym obciążeniem przerzutami wzrosła z 3,47 lat w przypadku SOC bez abirateronu do 5,14 lat po dodaniu abirateronu, co odpowiadało zmniejszeniu o 28% względnego ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (skorygowany HR 0,72, 95,1% CI 0,55-0,95;  $p=0,019$ ; rys. 3F). Ponieważ dane nie były dojrzałe, nie można było wykazać jednoznacznej odpowiedzi w OS u chorych z niewielkim obciążeniem przerzutami (rys. 3E, 4D).

W populacji ADT z docetakselem, w porównaniu z SOC bez abirateronu, dodanie abirateronu opóźniło oporność na kastrację (mediana przeżycia wolnego od CRPC 1,45 lat vs 3,21 lat; HR 0,38, 95% CI 0,31-0,47;  $p<0,0001$ ; tab. 14)

**Tabela 14. Podsumowanie najważniejszych wyników z badania PEACE-1 (Fizazi 2022)**

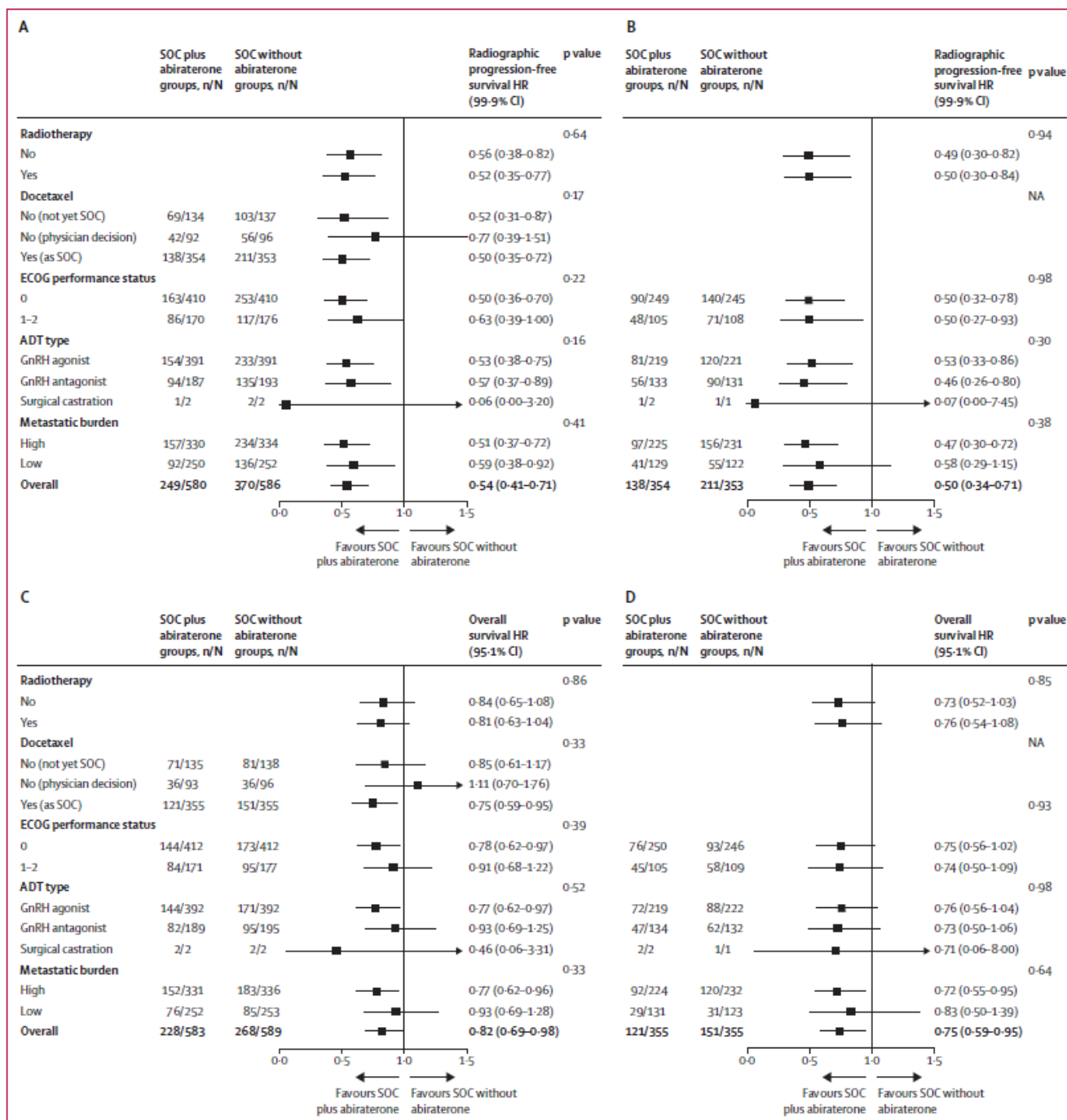
	n		Mediana [lata]		Różnica median [lata]	HR	p
	SOC+ABI	SOC	SOC+ABI	SOC			
<b>I-rzędowe punkty końcowe w populacji ogólnej</b>							
OS	583	589	5,7	4,7	0,9 (95,1% CI 0,0-2,0)	0,82 (95,1% CI 0,69-0,98)	0,030
rPFS	583	589	4,5	2,2	2,1 (99,9% CI 0,7-2,9)	0,54 (99,9% CI 0,41-0,71)	<0,0001
<b>II-rzędowe punkty końcowe w populacji ogólnej</b>							
Przeżycie wolne od CRPC	583	589	3,8	1,5	2,3 (95% CI 1,6-3,0)	0,40 (95% CI 0,35-0,47)	<0,0001
<b>I-rzędowe punkty końcowe w populacji ADT+DOC</b>							
OS	355	355	NR	4,4	NA	0,75 (95,1% CI 0,59-0,95)	0,017
rPFS	355	355	4,5	2,0	2,2 (99,9% CI 0,6-2,8)	0,50 (99,9% CI 0,34-0,71)	<0,0001

II-rzędowe punkty końcowe w populacji ADT+DOC							
Przeżycie wolne od CRPC	355	355	3,2	1,4	2,0 (95% CI 1,5-3,1)	0,38 (95% CI 0,31-0,47)	<0,0001



**Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia wolnego od progresji radiograficznej i przeżycia całkowitego w populacji ogólnej i populacji ADT z docetakselem [Źródło: Fizazi 2022]**

Przedstawiono krzywe czasu do wystąpienia zdarzenia dla przeżycia wolnego od progresji radiologicznej (A) i przeżycia całkowitego (C) w ogólnej populacji, przeżycie wolne od progresji radiologicznej (B) i przeżycie całkowite (D) w populacji ADT z docetakselem populacji i całkowity czas przeżycia w populacji ADT z docetakselem u pacjentów z przerzutami o małej objętości obciążenie HAB, i obciążenie przerzutami o dużej objętości (F). SOC w całej populacji był ADT z lub bez docetakselu. SOC w populacji ADT z docetakselem to ADT z docetakselem. ADT = terapia deprywacji androgenów, SOC = standard opieki (z radioterapią lub bez).



Rysunek 4. HR dla przeżycia wolnego od progresji radiologicznej i przeżycia całkowitego według predefiniowanych czynników stratyfikacyjnych w całej populacji i ADT z populacją docetakselu [Źródło: Fizazi 2022]

(A) Przeżycie wolne od progresji radiologicznej w całej populacji, (B) Przeżycie wolne od progresji radiologicznej w populacji ADT z docetakselem, (C) Przeżycie całkowite w całej populacji, (D) Przeżycie całkowite w populacji ADT z docetakselem. n/N – liczba zdarzeń / liczba pacjentów. Liczba zdarzeń na pacjenta w analizie podgrup dla radioterapii nie została przedstawiona jako skuteczność radioterapii i jest nadal przedmiotem badań. W momencie analizy rPFS, dane dotyczące obciążenia przerzutami nie były dostępne dla sześciu pacjentów, którzy zostali wykluczeni z modelu Coxa. Analizę OS wg czynników stratyfikacyjnych przeprowadzono w populacji ITT. ADT = terapia deprywacji androgenów. ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group. GnRH = hormon uwalniający gonadotropinę. HR = współczynnik ryzyka. NA=nie dotyczy. SOC = standard opieki (z radioterapią lub bez).

**Metaanaliza Mandel 2022**

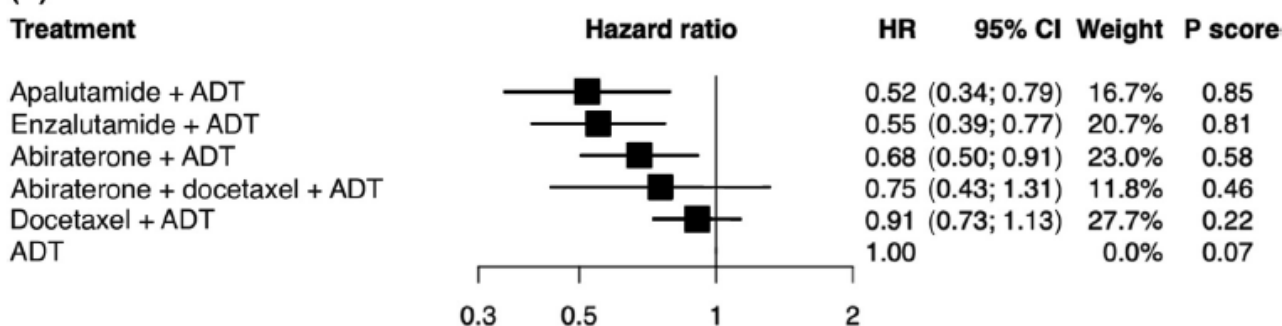
W podgrupie pacjentów z małą objętością mHSPC, która opierała się na dziewięciu badaniach RCT (n = 3029), tylko zastosowanie skojarzenia ADT+APA, ADT+ENZ i ADT+ABI skutkowało dłuższym OS w porównaniu z samodzielną ADT (rys. 5A). Wartości HR wyniosły 0,52 (95% CI: 0,34-0,79) dla APA+ADT, 0,55 (95% CI: 0,39-0,77) dla ENZ+ADT, 0,68 (95% CI: 0,50-0,91) dla ABI+ADT, 0,75 (95% CI: 0,43-1,31) dla ABI+DOC+ADT i 0,91 (95% CI: 0,73-1,13) dla DOC+ADT (rys. 5A).

W rankingu prawdopodobieństwa największej korzyści pod względem OS, pierwsze miejsce zajęło skojarzenie apalutamidu i ADT (wynik P: 0,85), następnie enzalutamid i ADT (wynik P: 0,81), abirateron i ADT (wynik P: 0,58) oraz abirateron, docetaksel, i ADT (wynik P: 0,46). Ostatnie miejsce zajęł docetaksel + ADT (wynik P: 0,22).

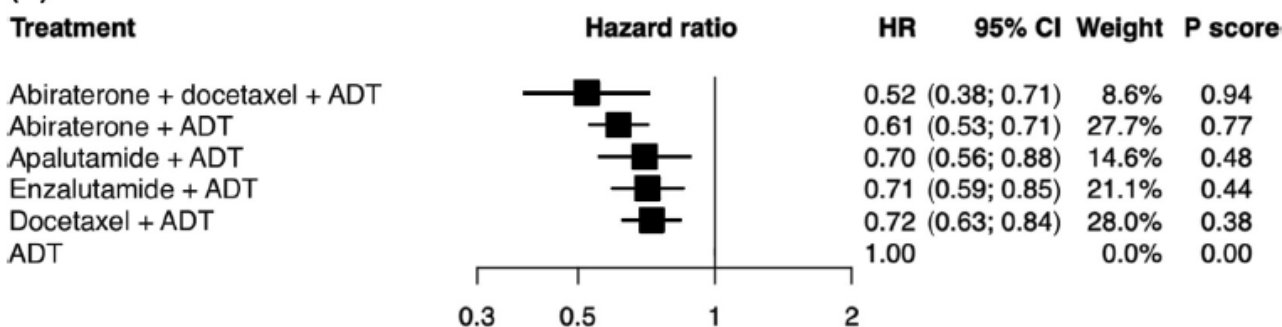
W podgrupie pacjentów z dużą objętością mHSPC, która opierała się na dziewięciu badaniach RCT (n = 5129), zastosowanie wszystkich skojarzeń leczenia skutkowało dłuższym OS w stosunku do ADT (rys. 5B). Wartości HR wyniosły 0,52 (95% CI: 0,38–0,71) dla ABI+DOC+ADT, 0,61 (95% CI: 0,53–0,71) dla ABI+ADT, 0,70 (95% CI: 0,56–0,88) dla APA+ADT, 0,71 (95% CI: 0,59–0,85) dla ENZ+ADT i 0,72 (95% CI: 0,63–0,84) dla DOC+ADT (rys. 5B).

W rankingu prawdopodobieństwa największej korzyści pod względem OS, pierwsze miejsce zajęło skojarzenie ABI+DOC+ADT (wynik P: 0,94), następnie ABI+ADT (wynik P: 0,77), APA+ADT (wynik P: 0,48), ENZ+ADT (wynik P: 0,44) oraz DOC+ADT (wynik P: 0,38).

(a)



(b)

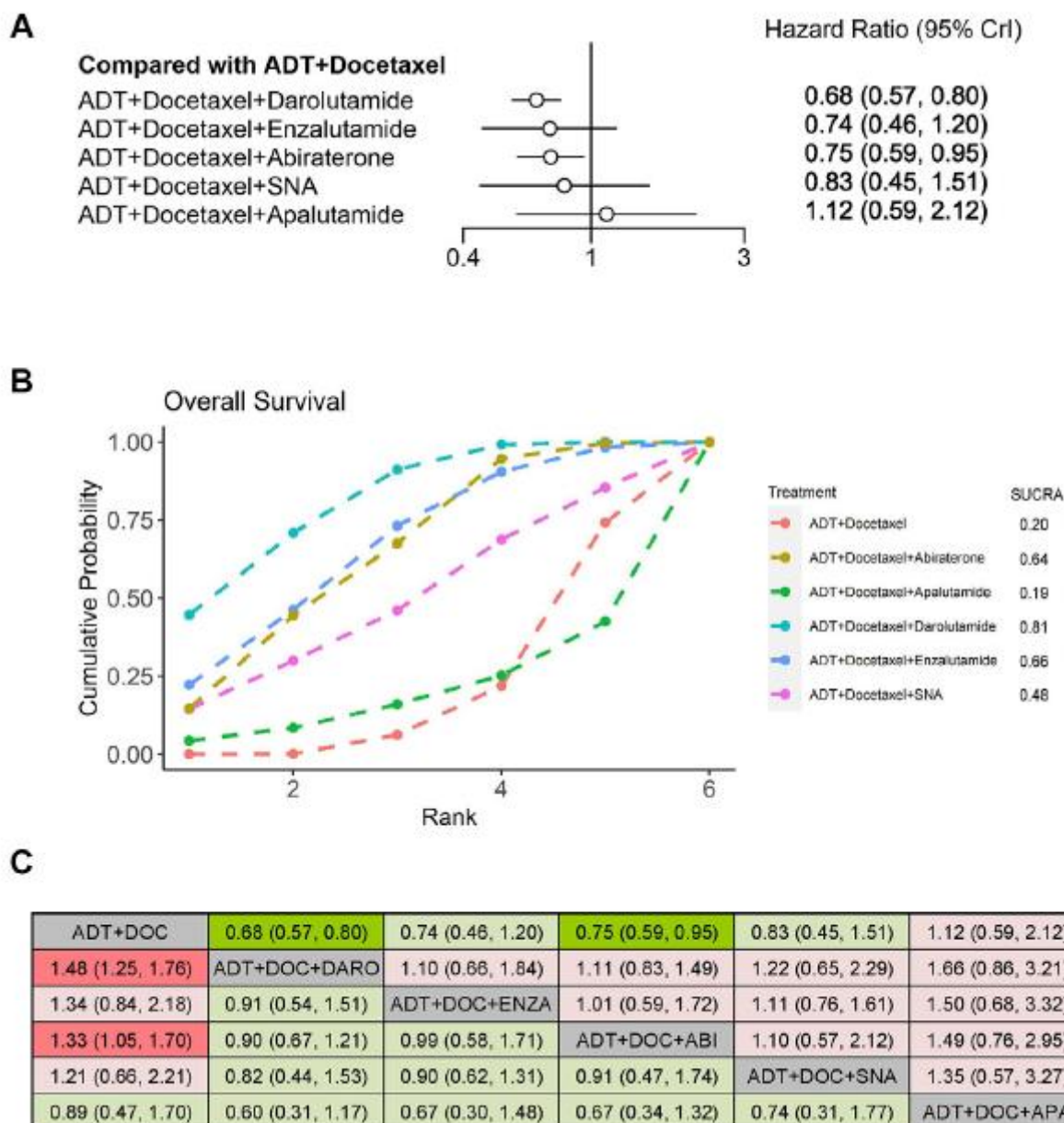


Rysunek 5. Wykresy *forest plot* metaanalizy sieciowej (w tym dziewięciu RCT; referencja: ADT) przedstawiające wpływ terapii systemowej u chorych z mHSPC a przeżyciem całkowitym dla pacjentów z (A) małą i (B) dużą objętością choroby zgodnie z kryteriami CHAARTED. ADT = terapia deprywacji androgenów; CI = przedział ufności; HR = współczynnik ryzyka

### Metaanaliza Jian 2022

Terapia trójkowa ADT plus docetaksel z darolutamidem lub abirateronem w porównaniu z ADT plus docetaksel, wykazała znamienne poprawę OS (HR: 0,68, 95% CrI: 0,57–0,80; HR: 0,75, 95% CrI: 0,59–0,95), z redukcją w ryzyku zgonu odpowiednio o 32% i 25% (rys. 6A). Zgodnie z analizą rankingu leczenia, terapia trójlewkowa darolutamidem miała największe prawdopodobieństwo zapewnienia maksymalnego OS, z SUCRA (ang. Surface under the cumulative ranking curve) wynoszącą 0,81, następnymi w rankingu były enzalutamid i abirateron (rys. 6B). Wśród pięciu terapii trójlewkowych nie zaobserwowano znaczącej różnicy w poprawie OS między dwiema grupami (rys. 6C).

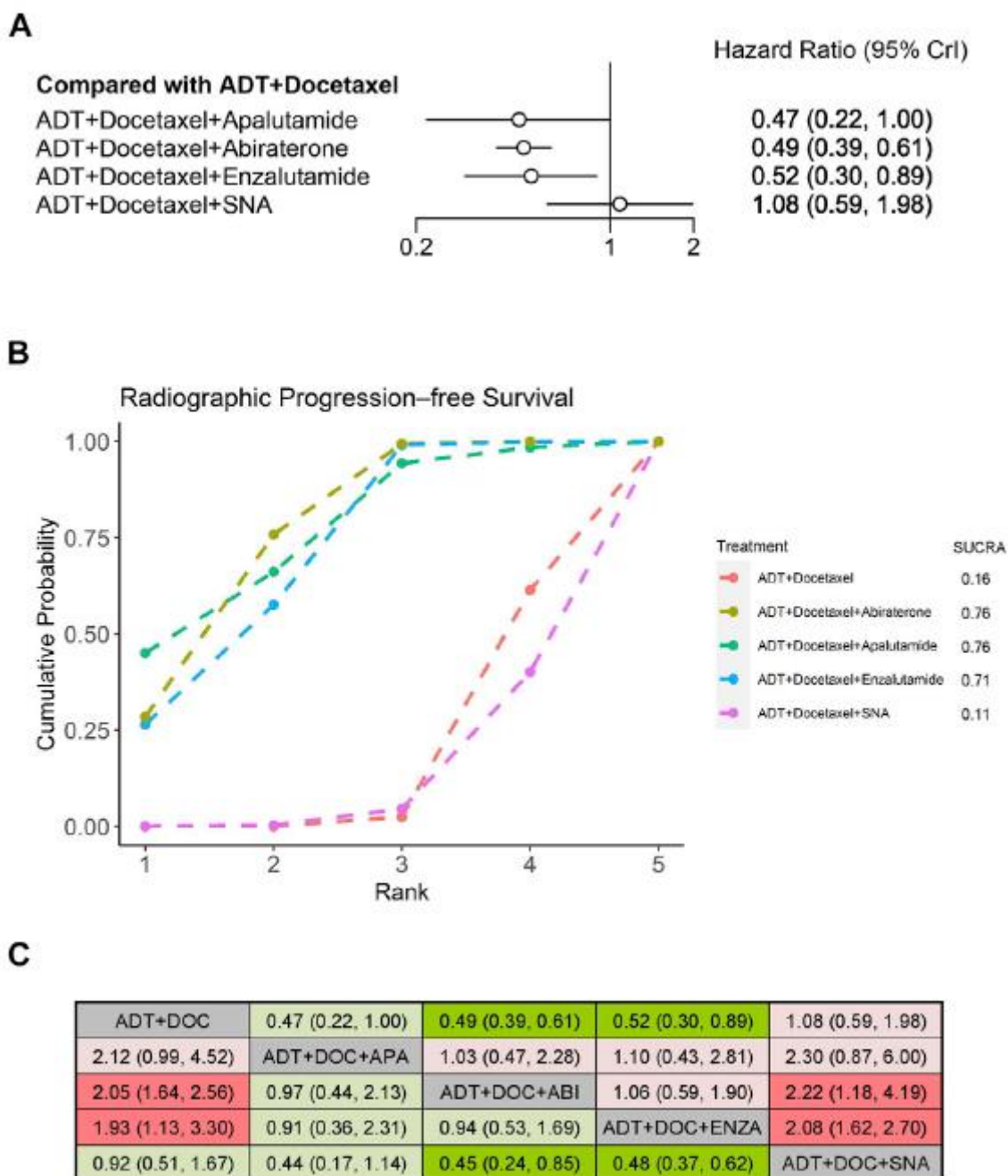




**Rysunek 6. Porównanie systemowej terapii trójlekowej w celu poprawy OS.**

(A) Wykres *forest plot* prezentujący HR dla każdej z terapii w porównaniu z ADT+DOC. Zamieszczono HR i 95% CrI. (B) Wykres SUCRA przedstawiający ranking terapii. (C) Tabela metaanalizy sieciowej porównująca wpływ terapii systemowych na OS. Porównanie znajduje się na przecięciu kolumny i wiersza definiującej kolumnę i obróbkę definiujących terapii. Wyniki przedstawiono jako HR z 95% CrI. HR>1 (kolor czerwony) faworyzuje leczenie zdefiniowane w wierszu, a HR<1 (kolor zielony) faworyzuje leczenie wskazane w kolumnie. Ciemnoczerwony lub ciemnozielony kolor reprezentuje wyniki o istotności statystycznej. ADT – terapia deprivacji androgenów, SNA – standardowy niesteroidowy antyandrogen, DOC – docetaxel, ABI – abirateron, ENZA – enzalutamid, DARO – darolutamid, APA – apalutamid.

Terapie istotnie wydłużające rPFS w porównaniu z ADT+DOC, to skojarzenia ADT+DOC+ABI (HR: 0,49, 95% CrI: 0,39–0,61) oraz ADT+DOC+ENZ (HR: 0,52, 95% CrI: 0,30–0,89) (rys. 7A). Na podstawie rankingu leczenia, pierwsze trzy dodatkowe leki w ramach trójlekowych, których zastosowanie pozwoliło na największym prawdopodobieństwie na osiągnięcie najlepszych efektów leczenia to abirateron, apalutamid i enzalutamid ze zbliżonymi prawdopodobieństwami odpowiednio 76%, 76% i 71% (rys. 7B). ADT plus docetaxel w połączeniu ze standardowym niesteroidowym antyandrogenem (SNA), której nie uznano za terapię trójlekową, nie poprawiła rPFS. Była ona istotnie gorsza od terapii trójlekowej abirateronem lub enzalutamidem, ale porównywalna z terapią potrójną apalutamidem lub ADT plus docetaxel w terapii dubletowej, gdy przeprowadzono porównanie pośrednie (rys. 7C).



**Rysunek 7. Porównanie systemowej terapii trójlekowej w celu poprawy rPFS.**

(A) Wykres *forest plot* prezentujący HR dla każdej z terapii w porównaniu z ADT+DOC. Zamieszczono HR i 95% CrI. (B) Wykres SUCRA przedstawiający ranking terapii. (C) Tabela porównawcza metaanalizy sieciowej porównująca wpływ terapii systemowych na rPFS. Porównanie znajduje się na przecięciu kolumny i wiersza definiującej kolumnę i obróbki definiujących terapie. Wyniki przedstawiono jako HR z 95% CrI. HR>1 (kolor czerwony) faworyzuje leczenie zdefiniowane w wierszu, a HR<1 (kolor zielony) faworyzuje leczenie wskazane w kolumnie. Ciemnoczerwony lub zielony kolor reprezentuje wyniki o istotności statystycznej. ADT – terapia deprywacji androgenów, SNA – standardowy niesteroidowy antyandrogen, DOC – docetaksel, ABI – abirateron, ENZA – enzalutamid, DARO – darolutamid, APA – apalutamid.

Czas do wystąpienia oporności na kastrację był istotnie wydłużony u pacjentów otrzymujących trójlekową terapię darolutamidem, abirateronem i enzalutamidem, z wartościami HR odpowiednio 0,35 (95% CrI: 0,30–0,42), 0,38 (95% CrI: 0,31–0,47) i 0,41 (95% CrI: 0,25–0,67).

**Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów - nmCRPC****Badanie Zhu 2022**

Zaobserwowano istotnie statystycznie większe różnice w zakresie PSADT ( $p=0,001$ ), odpowiedzi PSA ( $p=0,040$ ), MFS ( $p<0,0001$ ) w grupie abirateronu w porównaniu do grupy bicalutamidu.

Tabela 15. Wyniki badania Zhu 2022

punkt końcowy min-max (średnia±SD)	abirateron n=117	n=383	porównanie, wartość p
<b>PSADT miesiące</b>	(7-48) 13,55±2,45	(7-48) 12,22±3,51	0,001
odpowiedź PSA	80 (68)	220 (57)	0,040
<b>PSA PFS miesiące</b>	(18-48) 29,31±6,28	(14-48) 25,12±4,59	<0,0001
rozwój przerzutów	34 (29)	77 (20)	0,056
<b>MFS miesiące</b>	(21-48) 35,12±8,15	(18-48) 29,32±7,31	<0,0001
II linia chemioterapii	15 (13)	120 (31)	<0,0001
zgon	35 (30)	99 (26)	0,407
<b>OS miesiące</b>	(35-48) 36,18±8,15	(31-48) 34,22±11,18	0,079
zmiana terapii	0 (0)	13 (3)	0,046

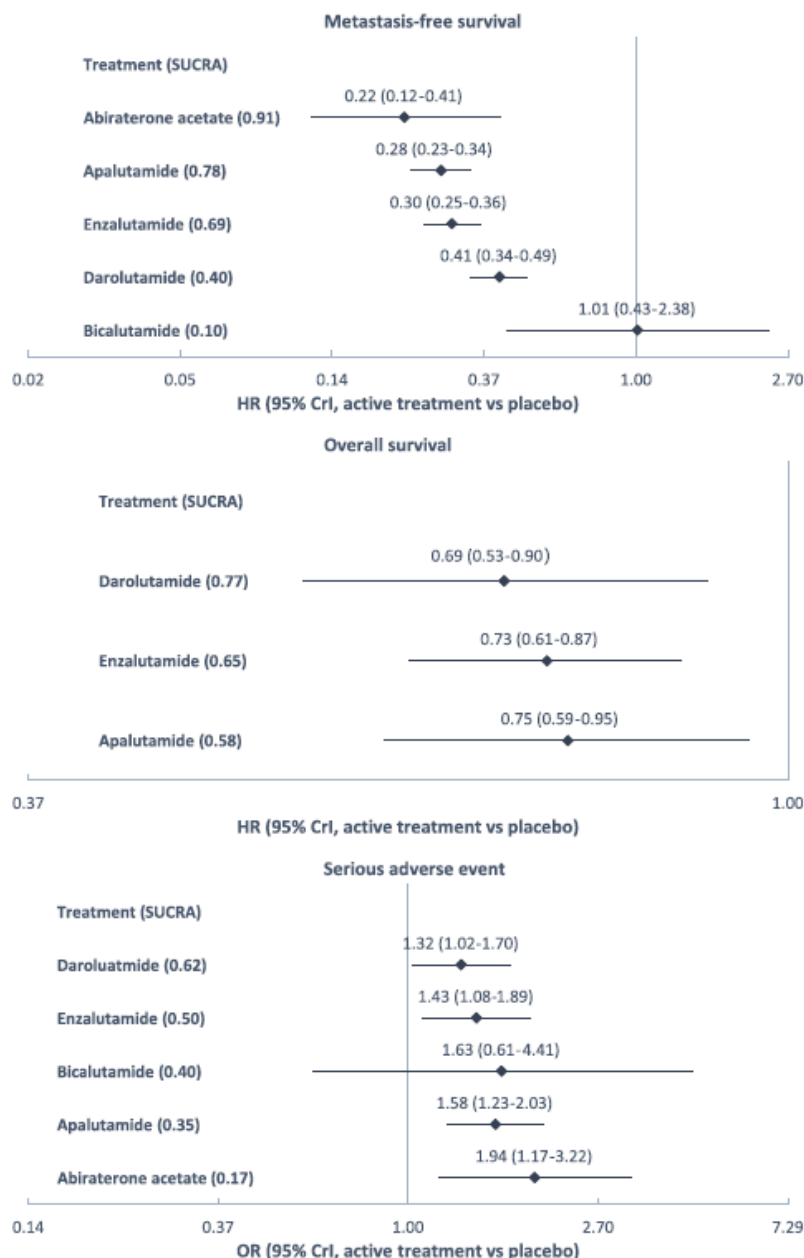
PSADT – czas do podwojenia antygenu specyficznego dla prostaty (ang. prostate specific antigen doubling time); PSA PFS – przeżycie wolne od progresji antygenu specyficznego dla raka prostaty (ang. prostate specific antigen progression-free survival); MFS – czas przeżycia bez przerzutów (ang. metastasis free survivals); OS – czas przeżycia (ang. overall survival)

**Metaanaliza Wang 2021**

Włączono 5 badań z udziałem 4360 uczestników. Najniższe ryzyko przerzutów i zgonu odnotowano w grupie octanu abirateronu w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka HR=0,22, 95% przedział wiarygodności CrI=0,12–0,41), natomiast dla apalutamidu (HR=0,28, 95% CrI=0,23–0,34), enzalutamidu (HR=0,30, 95% CrI=0,25–0,36) i darolutamidu (HR = 0,41, 95% CrI = 0,34–0,49).

Najniższe ryzyko zgonu odnotowano dla darolutamidu (HR = 0,69, 95% CrI = 0,53–0,90), następnie dla enzalutamidu (HR=0,73, 95% CrI=0,61-0,87) i apalutamidu (HR=0,75, 95% CrI=0,59-0,95).

Najniższe prawdopodobieństwo poważnych działań niepożądanych odnotowano dla darolutamidu (iloraz szans OR=1,32, 95% CrI=1,02–1,70), a następnie dla enzalutamidu (OR=1,43, 95% CrI=1,08–1,89), apalutamidu (OR = 1,58, 95% CrI = 1,23–2,03) i octanu abirateronu (OR = 1,94, 95% CrI = 1,17–3,22).

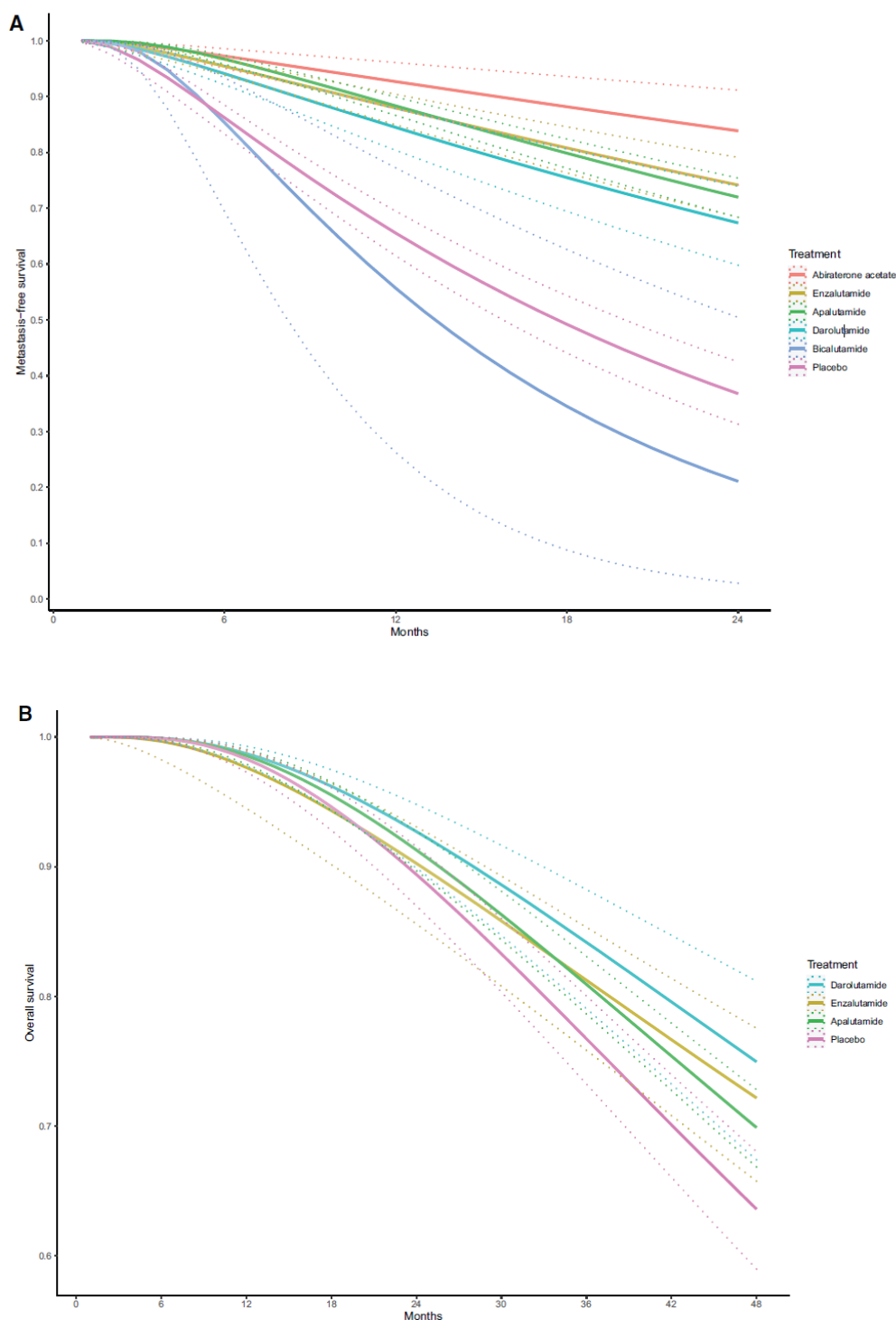


Rysunek 8. Efekty leczenia w stosunku do placebo oszacowane na podstawie metaanalizy sieciowej.

We wszystkich podgrupach pacjentów, stosowanie apalutamidu i enzalutamidu było związane z niższymi współczynnikami ryzyka przerzutów lub śmierci, a stosowanie darolutamidu było związane z niższym współczynnikiem ryzyka zgonu w porównaniu z placebo.

Stosowanie octanu abirateronu było związane z najwyższym prawdopodobieństwem MFS po 24 miesiącach, a darolutamidu z najwyższym prawdopodobieństwem OS po 48 miesiącach. Poniżej przedstawiono krzywą przeżycia bez przerzutów MFS (ang. metastasis-free survival) i krzywą przeżycia całkowitego.





Rysunek 9. Krzywe oczekiwanego przeżycia uzyskane z metaanalizy. A) Wykres przedstawia oczekiwaną krzywą przeżycia bez przerzutów (ang. metastasis-free survival) B) Wykres przedstawia oczekiwaną krzywą przeżycia całkowitego. Linie ciągłe i przerywane oznaczają odpowiednio medianę i 95% wiarygodny przedział oczekiwanego prawdopodobieństwa przeżycia.

#### Wnioski autorów

W przypadku darolutamidu odnotowano optymalną skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu nmCRPC spośród zatwierdzonych leków, natomiast octan abirateronu ma porównywalną korzyść w zakresie przeżycia wolnego od przerzutów z oszczędnościami kosztów. Potrzebne są przyszłe badania w celu pełniejszego zbadania korzyści płynących ze stosowania octanu abirateronu.

**Badanie IMAAGEN (Ryan 2018)**

W badaniu Ryan 2018 106 (86,9%) pacjentów (95% CI=80,9%-92,9%),  $p<0,0001$  osiągnęło 50% redukcję PSA do końca 6 cyklu. Mediana czasu do progresji PSA wyniosła 28,7 (95% CI: 21,2-38,2) miesięcy. Poziom testosteronu obniżył się o około 96% pod koniec cyklu 3 i pozostał na takim poziomie do końca cyklu 6.

**Tabela 16. Wyniki badania IMAAGEN (Ryan 2018)**

Punkty końcowe	Octan abirateronu + prednizon (Ryan 2018)
Liczba pacjentów	122
<b>≥50% redukcja PSA w cyklu 1–6, n (%)</b> 95% CI, wartość p	106 (86,9) 80,9-92,9, $p<0,0001$
0 redukcja PSA, n (%)	6 (4,9)
0 do <30% redukcja PSA, n (%)	5 (4,1)
30 do <50% redukcja PSA, n (%)	5 (4,1)
50 do <90% redukcja PSA, n (%)	33 (27,0)
≥90% redukcja PSA, n (%)	73 (59,8)
<b>PSA niewykrywalny (ang. undetectable), n (%)</b>	122
<0,20 ng/mL	27 (22,1)
<0,02 ng/mL	7 (5,7)
<b>PSA (ang. progression-free rates), n</b>	131
12 miesięcy (% , 95% CI)	0,797 (0,705, 0,863)
18 miesięcy (% , 95% CI)	0,674 (0,570, 0,758)
24 miesięcy (% , 95% CI)	0,557 (0,449, 0,651)

**Czas do progresji radiologicznej**

U 31 (23,7%) pacjentów potwierdzono radiologiczne dowody progresji choroby na podstawie oceny badacza. Pozostałych 100 (76,3%) pacjentów zostało ocenianych, przegrali leczenie przed progresją choroby lub kontynuowali badanie bez potwierdzonej progresji. Po 48 miesiącach wolnych od progresji było 62% pacjentów. Nie osiągnięto mediany czasu do radiograficznych dowodów progresji choroby. W analizie wrażliwości, medianę czasu do radiograficznych dowodów progresji choroby oszacowano na 41,4 miesiąca (95% CI: 27,6, nie do oszacowania).

**Tabela 17. Czas do progresji radiologicznej - wyniki badania IMAAGEN (Ryan 2018)**

Punkty końcowe	Octan abirateronu + prednizon
Liczba pacjentów	131
<b>Progresja radiograficzna</b> (ang. radiographic progression event)	31 (23,7)
Ocenzurowane (ang. censored)	100 (76,3)
<b>PSA (ang. progression-free rates), n</b>	131
12 miesiąc (95% CI)	0,862 (0,782, 0,915)
24 miesiąc (95% CI)	0,746 (0,645, 0,822)
36 miesiąc (95% CI)	0,691 (0,582, 0,776)
48 miesiąc (95% CI)	0,615 (0,470, 0,732)

**Analiza post hoc**

Pacjenci z wyjściowym poziomem testosteronu  $\geq 12,5$  ng/dl ( $n=29$ ) w porównaniu z  $<12,5$  ng/dl ( $n=94$ ), mieli istotnie statystycznie dłuższy czas do progresji PSA ( $p=0,03$ ) i nieistotny statystycznie wzrost radiograficznych dowodów progresji choroby ( $p=0,12$ ). W przypadku pacjentów z wyjściowym poziomem testosteronu  $<12,5$  ng/dl mediana czasu do progresji PSA wynosiła 24,9 miesiąca, a mediana czasu do radiograficznych dowodów progresji choroby 33,2 miesiąca.

## 8.2.2. Analiza bezpieczeństwa

### Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów – nmCRPC

#### **Badanie Zhu 2022**

W grupie stosującej abirateron odnotowano występowania: nadciśnienia tętniczego, zaburzeń czynności wątroby, złamań i zapalenia płuc.

#### **Metaanaliza Wang 2022**

Odnotowano, że stosowanie darolutamidu prowadziło do najniższego ryzyka zgonu (HR = 0,69, 95% CrI = 0,53-0,90), a stosowanie enzalutamidu (HR=0,73, 95% CrI=0,61-0,87) i apalutamidu (HR=0,75, 95% CrI=0,59-0,95). Ryzyko związane z SAE porównano dla 5 substancji. Darolutamid względem placebo miał najniższe prawdopodobieństwo poważnych działań niepożądanych OR = 1,32, 95% CrI = 1,02–1,70), a enzalutamid (OR = 1,43, 95% CrI = 1,08-1,89), apalutamid (OR = 1,58, 95% CrI = 1,23–2,03) i octan abirateronu (OR = 1,94, 95% CrI = 1,17–3,22).

#### **Badanie IMAAGEN (Ryan 2018)**

Zdarzenia niepożądane były raportowane u większości pacjentów (126/131 (96%) (stopień 1/2: 35% i stopień 3/4: 57%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi było: nadciśnienie (55 (42,0%) pacjentów), zmęczenie (52 (39,4%) pacjentów) i hipokaliemia (44 (33,6%) pacjentów). U 8 pacjentów (6,1%) przerwano badanie z powodu zdarzeń niepożądanych, migotania przedsionków, ostrej niewydolności nerek, osłabieniem, międzybłoniakiem, zmęczeniem, otępieniem i zwiększoną aktywnością aminotransferazy. U 57 (43,5%) pacjentów wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi były posocznica, zapalenie płuc i zatrzymanie moczu. U 7 (5%) pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu. Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu to głównie zdarzenia stopnia 1/2. Żaden pacjent nie przerwał stosowania octan abirateronu z powodu nadciśnienia. U 44 (33,6%) ze 131 pacjentów odnotowano hipokaliemię, głównie stopnia 1/2 (35/131, 27%). Żaden pacjent nie przerwał stosowania octan abirateronu z powodu nadmiaru mineralokortykoidów ani nie wymagał zwiększenia dawki prednizonu.

### Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami – mHSPC

#### **Badanie PEACE-1 (Fizazi 2022)**

W populacji pacjentów otrzymujących ADT + DOC, zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  wystąpiły u 217 (63%) z 347 pacjentów, którzy otrzymali abirateron i u 181 (52%) z 350, którzy nie otrzymali abirateronu.

Największe różnicę w częstości występowania odnotowano w przypadku nadciśnienia tętniczego (odpowiednio 76 [22%] pacjentów i 45 [13%]).

Dodanie abirateronu do skojarzenia ADT + DOC nie zwiększyło częstości występowania neutropenii, gorączki neutropenicznej, zmęczenia lub neuropatii w porównaniu z samym skojarzeniem ADT + DOC.

#### **Metaanaliza Jian 2022**

Ryzyko jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z terapiami trójlewkowymi z darolutamidem lub z abirateronem było porównywalne ze stosowaniem ADT + DOC (OR: 2,53, 95% CrI: 0,68–12,63; OR: 1,07, 95% CrI: 0,03-36,25). Terapia trójlewkowa abirateronem wiązała się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  (OR: 1,56, 95% CrI: 1,15-2,11).

#### **Metaanaliza Mandel 2022**

Nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa.

### 8.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL

W analizie działań niepożądanych połączonych danych z badań fazy 3 produktu leczniczego Zytiga, działania niepożądane, które stwierdzono u  $\geq 10\%$  pacjentów to: obrzęk obwodowy, hipokaliemia, nadciśnienie, infekcje dróg moczowych i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej. Inne ważne działania niepożądane to: choroby serca, hepatotoksyczność, złamania i alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych. Zytiga może wywoływać nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów w następstwie swojego mechanizmu działania. W badaniach fazy 3 oczekiwane działania niepożądane mineralokortykosteroidowe stwierdzano częściej u pacjentów leczonych octanem abirateronu niż u pacjentów otrzymujących placebo odpowiednio: hipokaliemia 18% vs. 8%, nadciśnienie 22% vs. 16% i zastój płynów (obrzęk obwodowy) 23% vs. 17%. U pacjentów leczonych octanem abirateronu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo: stwierdzano hipokaliemię stopni 3. i 4. Wg CTCAE (wersja 4.0) (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events) u odpowiednio 6% vs. 1%, nadciśnienie stopni 3. i 4. Wg CTCAE (wersja 4.0) u odpowiednio 7% i 5% oraz zastój płynów (obrzęk obwodowy) stopni 3. i 4. U odpowiednio 1% vs. 1%. Reakcje mineralokortykosteroidowe zwykle można było skutecznie leczyć. Jednoczesne zastosowanie kortykosteroidów zmniejsza częstość i nasilenie tych działań niepożądanych.

Źródło: ChPL Zytiga

### 8.2.4. Ograniczenia analizy klinicznej

#### Najważniejsze ograniczenia badań włączonych do analizy klinicznej:

##### Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów – nmCRPC

###### *Badanie Zhu 2022*

- badanie otwarte
- okres obserwacji: 48 mies.
- brak kryteriów PSA DT  $\leq 10$  mies. wśród kwalifikowanych do badania mężczyzn z nmCRPC po niepowodzeniu ADT
- zgodnie z charakterystyką w grupie abirateronu PSADT wynosiło 7-61 miesięcy (średnia  $17,51 \pm 6,11$ ), a tymczasem zgodnie z kryteriami proponowanej zmiany PSA DT  $\leq 10$  mies.

###### *Metaanaliza Wang 2022*

- porównanie pośrednie
- mediana okresu obserwacji: 12 miesięcy
- dla octanu abirateronu włączono jednoramienne badanie IMAAGEN, dla pozostałych substancji uwzględniono badania RCT
- brak dostosowania krzywych OS ze względu na włączone badania

###### *Badanie IMAAGEN (Ryan 2018)*

- badanie jednoramienne
- badanie otwarte
- mediana okresu obserwacji: 40 miesięcy
- brak kryteriów PSA DT w charakterystyce pacjentów
- włączano pacjentów z miejscową progresją choroby lub chorobą przerzutową według zmodyfikowanych kryteriów RECIST, po chemioterapii, tymczasem zgodnie z kryteriami proponowanej zmiany populację stanowią pacjenci z nmCRPC bez przerzutów i bez wcześniejszej chemioterapii.

##### Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami – mHSPC

###### *Badanie PEACE-1 (Fizazi 2022)*

- badanie otwarte
- charakterystyka pacjentów włączonych do badania nie odzwierciedla w pełni charakterystyki pacjentów zdefiniowanych w proponowanej subpopulacji (brak informacji o liczbie przerzutów kostnych; tylko 23-

25% pacjentów z Gleason  $\leq 7$ ; odsetek pacjentów z niskim obciążeniem przerzutami [low metastatic burden] – 37-43%)

*Metaanaliza Jian 2022*

- porównanie pośrednie
- brak danych dotyczących niektórych terapii trójlekowych w podgrupach.
- różnice w analizowanych podgrupach (np. różny stopień zaawansowania przerzutów w badaniach w momencie rozpoznania)

*Metaanaliza Mandel 2022*

- porównanie pośrednie
- różnice w charakterystykach pacjentów
- różna dojrzałość danych we włączonych badaniach

## 9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

### 9.1. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

Ze względu na aktualny stan refundacyjny analizowanej technologii (brak refundacji w ocenianych wskazaniach) oszacowano wpływ na budżet płatnika z perspektywy NFZ w sposób spójny z opracowaniem OT.4220.38.2022 dot. zasadności zmiany kategorii refundacyjnej octanu abirateronu z programu lekowego do katalogu leków stosowanych w chemioterapii.

#### Założenia wstępne

Aktualnie u pacjentów leczonych w analizowanych wskazaniach stosowane są:

- W mHSPC – ADT+:
  - docetaksel (u pacjentów z *high-volume disease*, którzy spełniają kryteria wydolnościowe),
  - apalutamid,
  - enzalutamid
- W nmCRPC – ADT+:
  - apalutamid,
  - enzalutamid,
  - darolutamid.

W przypadku populacji mHSPC, która mogłaby korzystać w zakresie zbliżonym do terapii apalutamidem lub enzalutamidem oszacowania populacji docelowej przedstawiono w opracowaniu OT.4220.38.2022. Poniżej przedstawiono średni koszt leczenia pacjenta oraz oszacowanie liczby pacjentów, którzy spełnialiby kryterium stosowania docetakselu, a także prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny szacunek wpływu na budżet płatnika. Należy mieć również na uwadze, iż zgodnie z zaproponowanym brzmieniem załącznika B (off-label) do leczenia octanem abirateronu kwalifikowaliby się pacjenci, którzy nie spełniają przesłanek z załącznika A (on-label), co zgodnie z zaproponowanym brzmieniem pozwala na stosowanie leczenia w szerszej populacji względem technologii aktualnie refundowanych (dla których w programie lekowym ocenionym w raporcie OT.4220.32.2022 przedstawiono ograniczenie max. 6 mies. leczenia ADT przed włączeniem do programu lekowego). Stąd należy mieć na uwadze, iż oszacowana liczba pacjentów jest wartością wysoce niepewną.

W przypadku populacji nmCRPC, ze względu na niskiej jakości dowody naukowe oraz brak wytycznych postępowania klinicznego wskazujących na zasadność stosowania terapii ABI w tej subpopulacji, przedstawiono oszacowanie kosztu jednostkowego stosowania terapii zestawiony z kosztem terapii refundowanych oraz wpływ zmiany na budżet NFZ w ramach prognozy wariantowej. Oszacowanie liczby pacjentów z nmCRPC, którzy mogliby skorzystać z tej technologii jest obciążone wysoką niepewnością. Przedstawiono potencjalną liczbę chorych nmCRPC, u których można zastosować aktualnie refundowane produkty lecznicze celem osadzenia ABI w kontekście refundacyjnym.

W ramach analizy przedstawiono 3-letni horyzont czasowy (2023-2025), zakładając równocześnie jednostajny wpływ na budżet płatnika we wskazanych latach. Dodatkowo, ze względu na brak pełnych danych rozliczeniowych przedstawiono oszacowanie dla roku 2022 w celu przedstawienia dynamiki kosztów wprowadzanych rozwiązań refundacyjnych.

Danych kosztowych nie dyskutowano ze względu na stały przepływ pacjentów w ramach programów leczenia.

#### Dawkowanie

Dawkowanie terapii przyjęto zgodnie z ChPL Zytiga, ChPL Erleada, ChPL Xtandi, ChPL Nubeqa oraz ChPL Docetaxel Accord. Pominięto koszt prednizonu/prednizolonu (stosowanych jako terapia uzupełniająca do ABI oraz DOC) ze względu na niski koszt (ok. 8 zł/mies – Encorton tabl.5 mg x 100 tabl. CHB = 23,57zł)

Tabela 18. Zestawienie kosztów stosowania poszczególnych technologii w analizie (opracowanie własne)

Wyszczególnienie	Wielkość opakowania	Dawkowanie	Koszt za 1 mg (PLN)	Źródło danych
Xtandi (enzalutamid)	112 kaps x 40 mg	160 mg / dzień	1,899 zł	Sprawozdanie NFZ/Uchwała rady NFZ



Erleada (apalutamid)	120 tabl. X 60 mg	240 mg / dzień	0,964 zł	Sprawozdanie NFZ/Uchwała rady NFZ
Octan abirateronu*	60 tab. X 500 mg	1000 mg / dzień	0,113 zł	Obwieszczenie MZ
Nubeqa (darolutamid)	112 tabl. X 300 mg	1200 mg /dzień	0,168 zł	Sprawozdanie NFZ/Uchwała rady NFZ
Docetaxel Accord (docetaksel)**	20 mg/ml x 4 ml	75 mg/m <sup>2</sup> pc (151 mg co 3 tyg. w 6 cyklach)	0,783 zł	Komunikat DGL
<p>* przedstawiono cenę dla wybranego leku, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. dostępne jest kilkanaście produktów leczniczych zawierających abirateron, wysokość limitu cenowego jest równa, również w przypadku preparatu oryginalnego (Zytiga), który do listopada 2022 był jedyną technologią refundowaną spośród produktów zawierających abirateron (lub octan abirateronu).</p> <p>** wybrano jako produkt referencyjny</p>				

Ze względu na zużycie docetakselu w przeliczeniu na powierzchnię ciała zastosowano oszacowanie zgodne z opracowaniem OT.4220.32.2022, tj przyjęto powierzchnię ciała 2,03 m<sup>2</sup>. Terapia stosowana jest przez maksymalnie 6 cykli, w związku z czym przedstawiono całkowity koszt stosowania chemioterapii docetaksemem.

### Koszt podania i monitorowanie leczenia

Poniżej przedstawiono zestawienie produktów rozliczeniowych uwzględnionych w analizie. Na poczet analizy przyjęto, iż znaczna część pacjentów stosuje leczenie docetaksemem w trybie hospitalizacji jednodniowej związanej z podaniem leku z części A katalogu leków – wartość punktowa świadczenia wynosi 390.

Tabela 19. Zestawienie kosztów monitorowania terapii uwzględnione w analizie.

Kod rozliczeniowy	Nazwa świadczenia	Częstość rozliczenia	Wartość punktowa
5.08.08.0000063	Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	roczny	2 758,08
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	miesięczny	270,40

Tabela 20. Zestawienie kosztów podania/wydania leków uwzględnionych w analizie.

Kod rozliczeniowy	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16
5.08.05.0000173	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181,00
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00

### Miesięczny koszt terapii 1 pacjenta

Poniżej przedstawiono koszt leczenia jednego pacjenta z nowotworem prostaty – ENZ, APA, DAR w ramach programu lekowego, a także ABI oraz DOC w ramach chemioterapii. W przypadku braku decyzji o zmianie kat. Refundacyjnej octanu abirateronu koszty monitorowania i wydania leku będą tożsame z przedstawionymi dla leków stosowanych w ramach programu lekowego. Koszt stosowania docetakselu nie uwzględnia leków wspomagających stosowanych w chemioterapii (części B).

Tabela 21. Zestawienie miesięcznych kosztów terapii w rozbiu na substancje czynne uwzględnione w analizie (opracowanie własne)

Wyszczególnienie	ABI (w chemioterapii)	DOC*	ENZ	APA	DAR
Koszt leku	3 451,90 zł	709,40* zł	9 248,89 zł	7 042,60 zł	6 125,12 zł
Koszt monitorowania	270,40 zł	1 081,60* zł	229,84 zł	229,84 zł	229,84 zł
Koszt wydania/podania	65,59 zł	2 340,00* zł	39,20 zł	39,20 zł	39,20 zł
Koszty łącznie	3 787,89 zł	4 131,00* zł	9 517,92 zł	7 311,63 zł	6 394,16 zł
* koszt całkowity terapii trwającej 6 cykli każdy po 21 dni (ok. 4,14 miesiąca = 30,44 dni),					

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w powyższej tabeli najtańszą technologią jest chemioterapia DOC, następnie ABI, DAR, APA i ENZ. Należy mieć na uwadze, iż powyższy ranking jest uproszczony, nie uwzględnia prawdopodobieństwa wystąpienia oraz siły zdarzeń niepożądanych (powszechne w przypadku chemioterapii) a także przeciwwskazań do stosowania konkretnego leczenia ze względu na stan pacjenta.

W ramach porównania kosztów dla populacji mHSPC nie uwzględniono kosztów docetakselu, ponieważ zgodnie z zapisami zaopiniowanego programu lekowego B.56 (OT.4220.32.2022) wskazano, iż pacjenci z mHSPC leczeni APA lub ENZ mogli być wcześniej leczeni docetaksemem, co uzasadnia przyjęcie jako koszt nieróżniący DOC w niniejszej analizie.



## Oszacowanie liczby populacji

Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji chorych na raka prostaty ogółem wraz z prognozą zmiany liczby chorych do roku 2025.

Tabela 22. Populacja chorych z rozpoznaniem ICD-10: C61. Czerwoną linią oznaczono zakres dostępnych danych (OT.4220.32.2022)

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	Dynamika r/r (średnia)
Liczba chorych	96 578	105 069	113 953	123 678	132 653	142 805	143 810	150 462	150 462	158 589	166 521	174 453	5,98%
Przedział prognozy (99%CI)	-	-	-	-	-	-	-	-	151 501 – 165 678	156 980 – 176 063	162 967 – 185 939	169 236 – 195 534	-
Liczba nowych zachorowań	12 343	14 211	15 961	16 253	16 414	17 638	18 486	19 361	20 236	21 111	21 986	22 861	5,84%
Przedział prognozy (99%CI)	-	-	-	-	-	-	16 716 – 20 255	16 979 – 21 742	17 369 – 23 103	17 829 – 24 393	18 335 – 25 637	18 874 – 26 847	-

\* linia trendu prognozy  $y=7\ 933,6x+90\ 425$ ,  $R^2$  dla trendu = 0,9804  
 \*\* linia trendu prognozy  $y=953,6x+12\ 132$   $R^2$  dla trendu = 0,8936  
 x oznacza kolejny rok analizy, dla 2014  $x=1$

Poniżej przedstawiono założenia oraz oszacowania przedstawione w AWA Erleada i AWA Xtandi dla populacji mHSPC.

Tabela 23. Zestawienie oszacowań liczby populacji docelowej w ocenianym wskazaniu (OT.4220.32.2022)

Wyszczególnienie	Enzalutamid	Źródło	Apalutamid	Źródło
Liczba nowych przypadków ogółem (na rok 2022)	20 558	Prognoza za KRN	21 768	Prognoza za KRN
Liczba chorych z HSPC	15 419 (75%)	Marteau 2014	16 326 (75%)	Marteau 2014
Liczba chorych z przerzutami pierwotnymi	1 850 (12% HSPC)	Siegel 2020	2 376 (14,55% HSPC)	Oszacowanie własne
Liczba chorych z przerzutami wtórnymi	1 263 (9,3% pierwotnie nieprzerzutowych, tj. nmHSPC)	Oszacowanie własne	645 (21,36% całkowitej mHSPC)	Oszacowanie własne
<b>Populacja docelowa (2022)</b>	<b>3 113</b>		<b>3 021</b>	

Zgodnie z charakterystyką publikacji przedstawioną w publikacji Jian 2022 wskazano, iż docetaksel stosowano:

- w skojarzeniu z APA u 10,74% (TITAN);
- w skojarzeniu z ENZ u 31,12% (średnia ważona badań ENZAMET [44,71%] i ARCHES [17,83%]);
- w skojarzeniu z ABI u 60,58% (PEACE-1).

Ze względu na oszacowania przeprowadzone w OT.4220.32.2022 (na podstawie badań dla APA i ENZ), w dalszych oszacowaniach jako populację zbliżoną do analizowanej przyjęto średnią ważoną wartość z badań dla ENZ jako scenariusz podstawowy. Udział ABI w tej subpopulacji przyjęto jako 1/3, przeanalizowano również przejście całej subpopulacji przez ABI (100%).

W przypadku oszacowań dla nmCRPC przyjęto oszacowanie noworozpoznanych pacjentów przeprowadzone zgodnie z metodyką przedstawioną w AWA dla leków Erleada, Xtandi oraz DAR. Udział ABI w tej populacji, ze względu na brak wytycznych wskazujących na zasadność stosowania ocenianej technologii w populacji nmCRPC, przyjęto na 5%. Przeanalizowano również scenariusz przewidujący zużycie ABI w wielkości 15%.

Tabela 24. Zestawienie oszacowań liczby populacji docelowej w ocenianym wskazaniu (opracowanie Agencji na podstawie danych z raportów AWA)

Wyszczególnienie	Darolutamid*	Źródło	Apalutamid**	Źródło	Enzalutamid***	Źródło
Liczba nowych przypadków ogółem	29 989	KRN korygowany MPZ	21 836	KRN	17 405	KRN
Liczba nowozdiagnozowanych z CRPC	6 787 <sup>&amp;</sup> (24,7%)	Aly 2020	5 459 (25%)	Marteau 2014	4 351 (25%)	Marteau 2014

Liczba chorych bez przerzutów w momencie diagnozy	1 552 (22,9%)	Xie 2019, Sourbear 2015, Westgeest 2018	1 037 (19%)	Marteau 2014	827 (19%)	Marteau 2014
Odsetek pacjentów z PSADT <10 msc.	905 (58,39%)	Hernandez 2015, Howard 2017	420 (40,5%)	Saad 2018	496 (60%)	Hernandez 2015
Odsetek pacjentów w stanie sprawności 0-1 ECOG	731 (80,82%)	Shah 2019	387 (92%)	Miyake 2019	-	-
Populacja docelowa w pierwszym roku	<b>3 036# (2 305 + 731)</b>		<b>1 363# (975 + 387)</b>		<b>496##</b>	
Populacja docelowa w drugim roku	<b>772</b>		<b>391</b>		<b>514</b>	
<p>* pierwszy rok = 2022,  ** pierwszy rok = 2020,  *** pierwszy rok = 2021  &amp; liczba chorych zdiagnozowanych w danym roku oraz pacjenci z progresją do CRPC w latach poprzednich – wartość nie jest odsetkiem liczby nowych przypadków w danym roku  # populacja łącznie (zastana + nowa)  ## W oszacowaniu dla ENZ nie uwzględniono populacji zastanej  PSADT – czas podwojenia stężenia PSA (ang. <i>PSA doubling time</i>)</p>						

Liczbę pacjentów noworozpoznanych przyjęto na podstawie ekstrapolacji średniej z uzyskanych proporcji populacji docelowej dla poszczególnych cząsteczek do liczby nowych przypadków ogółem, tj. 2,353%. Roczny współczynnik pacjentów przerywających leczenie przyjęto na podstawie AWA dla darolutamidu (przeżycie wolne od przerzutów, MFS = 81% po pierwszym roku, cytowanie za Nguyen-Nielsen 2015, Moreira 2016).

### Wynik oszacowania liczebności populacji

#### mHSPC

Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji chorych z mHSPC wraz ze scenariuszami min-max.

Tabela 25. Oszacowanie liczby populacji docelowej - mHSPC (opracowanie własne Agencji)

Rok	2022	2023	2024	2025
Liczba nowych chorych z HSPC (99%CI)	15 177 (13 027 – 17 327)	15 833 (13 371 – 18 295)	16 489 (13 751 – 19 228)	17 145 (14 155 – 20 136)
Liczba nowych chorych z mHSPC (99%CI)	3 020 (2 410-3 691)	3 151 (2 474 – 3 897)	3 281 (2 544 – 4 095)	3 412 (2 619-4 289)
Populacja zastana*	1 445	0	0	0
Populacja docelowa nowa (min-max)	940 (750-1 149)	981 (770-1 213)	1 021 (792-1 275)	1 062 (815-1 335)
Populacja analizowana (min-max)	<b>1 340</b> <b>(1 076-1 630)</b>	<b>2 173</b> <b>(1 728-2 663)</b>	<b>2 955</b> <b>(2 329-3 645)</b>	<b>3 692</b> <b>(2 888-4 578)</b>
Populacja minimalna na DOC – 10,74%**	437 (351-531)	708 (563-868)	963 (759-1 188)	1 203 (941-1 492)
Populacja maksymalna na DOC – 44,71%**	1 925 (1 546-2 341)	3 122 (2 482-3 826)	4 246 (3 346-5 236)	5 304 (4 149-6 578)
* zgodnie z oszacowaniem na rok 2021 (OT.4220.32.2022) ** przedstawiono poglądowo				

#### nmCRPC

Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji chorych z nmCRPC (zgodnie z OT.4220.32.2022) wraz ze scenariuszami min-max i wyszczególnieniem ABI.

Tabela 26. Oszacowanie liczby populacji docelowej - nmCRPC (opracowanie własne Agencji)

Rok	2022	2023	2024	2025
Liczba nowych chorych z CRPC (99%CI)	5 059 (4 342 – 5 776)	5 278 4 457 – 6 098)	5 496 (4 584 – 6 409)	5 715 (4 718 – 6 712)
Liczba nowych chorych z nmCRPC (99%CI)	961 (825 – 1 097)	1 003 (847 – 1 159)	1 044 (871 – 1 218)	1 086 (897 – 1 275)
Populacja zastana*	176	83	40	19
Populacja docelowa nowa (min-max)	476 (308 – 658)	497 (316 – 695)	517 (325 – 731)	538 (335 – 765)
Populacja w PL.B56 (min-max)	652 (484 – 834)	1 108 (791 – 1 454)	1 455 (1 005 – 1 948)	1 735 (1 168-2 362)
Populacja ABI – 5%	33 (24-42)	55 (40-73)	73 (50-97)	87 (58-118)

<b>Populacja ABI – 15%</b>	98 (73-125)	166 (119-218)	218 (151-292)	260 (175-354)
* populacja, która byłaby rozpoznawana w późniejszym okresie choroby (nie nowo-rozpoznana)				

## Wyniki oszacowań finansowych

### mHSPC

W tabelach poniżej przedstawiono oszacowania kosztów w scenariuszu istniejącym oraz wyniki inkrementalne wprowadzenia refundacji ABI w subpopulacji mHSPC wcześniej leczonych docetakselem w przypadku objęcia 1/3 populacji oraz 100% populacji. W załączniku przedstawiono pełne zestawienie kosztów oraz oszacowania z alternatywnymi współczynnikami pacjentów leczonych docetakselem. Zestawienia kosztów w stanie nowym przedstawiono, w celu zachowania przejrzystości, w formie załącznika (zał. 1).

Tabela 27. Zestawienie kosztów w horyzoncie analizy – stan istniejący

Wyszczególnienie	2022	2023	2024	2025
<b>Wariant podstawowy</b>				
APA	79 625 312,92 zł	156 284 601,40 zł	177 494 859,97 zł	195 660 188,96 zł
ENZ	104 570 172,36 zł	205 245 130,05 zł	233 100 096,19 zł	256 956 223,26 zł
ABI	- zł	- zł	- zł	- zł
Leki łącznie	184 195 485,28 zł	361 529 731,45 zł	410 594 956,16 zł	452 616 412,23 zł
DIM	5 197 252,74 zł	10 200 909,02 zł	11 585 331,52 zł	12 771 007,31 zł
Wydanie	886 299,01 zł	1 739 583,59 zł	1 975 672,22 zł	2 177 868,14 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>190 279 037,03 zł</b>	<b>373 470 224,07 zł</b>	<b>424 155 959,90 zł</b>	<b>467 565 287,68 zł</b>
<b>Wariant minimalny</b>				
APA	60 445 990,60 zł	118 640 382,06 zł	134 741 732,80 zł	148 531 585,11 zł
ENZ	79 382 390,14 zł	155 807 804,66 zł	176 953 354,48 zł	195 063 264,26 zł
ABI	- zł	- zł	- zł	- zł
Leki łącznie	139 828 380,74 zł	274 448 186,73 zł	311 695 087,27 zł	343 594 849,36 zł
DIM	3 945 392,22 zł	7 743 819,50 zł	8 794 776,62 zł	9 694 859,08 zł
Wydanie	672 816,47 zł	1 320 570,68 zł	1 499 792,72 zł	1 653 285,77 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>144 446 589,43 zł</b>	<b>283 512 576,90 zł</b>	<b>321 989 656,61 zł</b>	<b>354 942 994,21 zł</b>
<b>Wariant maksymalny</b>				
APA	105 139 789,16 zł	206 363 145,56 zł	234 369 843,85 zł	258 355 920,51 zł
ENZ	138 077 772,91 zł	271 012 180,79 zł	307 792 761,73 zł	339 293 148,72 zł
ABI	- zł	- zł	- zł	- zł
Leki łącznie	243 217 562,07 zł	477 375 326,36 zł	542 162 605,58 zł	597 649 069,23 zł
DIM	6 862 617,39 zł	13 469 603,88 zł	15 297 639,27 zł	16 863 243,19 zł
Wydanie	1 170 297,33 zł	2 297 001,36 zł	2 608 740,28 zł	2 875 726,18 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>251 250 476,79 zł</b>	<b>493 141 931,59 zł</b>	<b>560 068 985,12 zł</b>	<b>617 388 038,60 zł</b>

Tabela 28. Wyniki inkrementalne w horyzoncie analizy – stan nowy, Abi 1/3 udziału

Wyszczególnienie	2022	2023	2024	2025
<b>Wariant podstawowy</b>				
APA	-26 541 770,97 zł	-52 094 867,13 zł	-59 164 953,32 zł	-65 220 062,99 zł
ENZ	-34 856 724,12 zł	-68 415 043,35 zł	-77 700 032,06 zł	-85 652 074,42 zł
ABI	26 018 644,78 zł	51 068 101,08 zł	57 998 839,10 zł	63 934 605,31 zł
Leki łącznie	-35 379 850,31 zł	-69 441 809,40 zł	-78 866 146,29 zł	-86 937 532,09 zł
DIM	305 720,75 zł	600 053,47 zł	681 490,09 zł	751 235,72 zł
Wydanie	198 958,39 zł	390 505,64 zł	443 503,34 zł	488 892,74 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>-34 875 171,17 zł</b>	<b>-68 451 250,30 zł</b>	<b>-77 741 152,86 zł</b>	<b>-85 697 403,63 zł</b>
<b>Wariant minimalny</b>				
APA	-20 148 663,53 zł	-39 546 794,02 zł	-44 913 910,93 zł	-49 510 528,37 zł
ENZ	-26 460 796,71 zł	-51 935 934,89 zł	-58 984 451,49 zł	-65 021 088,09 zł
ABI	19 751 542,57 zł	38 767 344,76 zł	44 028 678,25 zł	48 534 698,45 zł
Leki łącznie	-26 857 917,68 zł	-52 715 384,15 zł	-59 869 684,18 zł	-65 996 918,00 zł

DIM	232 081,90 zł	455 518,79 zł	517 339,80 zł	570 285,83 zł
Wydanie	151 035,35 zł	296 444,67 zł	336 676,84 zł	371 133,31 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>-26 474 800,43 zł</b>	<b>-51 963 420,68 zł</b>	<b>-59 015 667,53 zł</b>	<b>-65 055 498,87 zł</b>
<b>Wariant maksymalny</b>				
APA	-35 046 596,39 zł	-68 787 715,19 zł	-78 123 281,28 zł	-86 118 640,17 zł
ENZ	-46 025 924,30 zł	-90 337 393,60 zł	-102 597 587,24 zł	-113 097 716,24 zł
ABI	34 355 843,97 zł	67 431 940,72 zł	76 583 507,07 zł	84 421 281,08 zł
Leki łącznie	-46 716 676,72 zł	-91 693 168,07 zł	-104 137 361,46 zł	-114 795 075,33 zł
DIM	403 683,38 zł	792 329,64 zł	899 861,13 zł	991 955,48 zł
Wydanie	262 710,98 zł	515 636,03 zł	585 615,88 zł	645 549,48 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>-46 050 282,37 zł</b>	<b>-90 385 202,40 zł</b>	<b>-102 651 884,44 zł</b>	<b>-113 157 570,37 zł</b>

Tabela 29. Wyniki inkrementalne w horyzoncie analizy – stan nowy, ABI 100% udziału

Wyszczególnienie	2022	2023	2024	2025
<b>Wariant podstawowy</b>				
APA	-79 625 312,92 zł	-156 284 601,40 zł	-177 494 859,97 zł	-195 660 188,96 zł
ENZ	-104 570 172,36 zł	-205 245 130,05 zł	-233 100 096,19 zł	-256 956 223,26 zł
ABI	78 055 934,35 zł	153 204 303,24 zł	173 996 517,30 zł	191 803 815,94 zł
Leki łącznie	-106 139 550,94 zł	-208 325 428,21 zł	-236 598 438,86 zł	-260 812 596,28 zł
DIM	917 162,25 zł	1 800 160,42 zł	2 044 470,27 zł	2 253 707,17 zł
Wydanie	596 875,18 zł	1 171 516,91 zł	1 330 510,03 zł	1 466 678,21 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>-104 625 513,50 zł</b>	<b>-205 353 750,89 zł</b>	<b>-233 223 458,57 zł</b>	<b>-257 092 210,90 zł</b>
<b>Wariant minimalny</b>				
APA	-60 445 990,60 zł	-118 640 382,06 zł	-134 741 732,80 zł	-148 531 585,11 zł
ENZ	-79 382 390,14 zł	-155 807 804,66 zł	-176 953 354,48 zł	-195 063 264,26 zł
ABI	59 254 627,71 zł	116 302 034,29 zł	132 086 034,74 zł	145 604 095,36 zł
Leki łącznie	-80 573 753,03 zł	-158 146 152,44 zł	-179 609 052,53 zł	-197 990 754,00 zł
DIM	696 245,69 zł	1 366 556,38 zł	1 552 019,40 zł	1 710 857,48 zł
Wydanie	453 106,06 zł	889 334,02 zł	1 010 030,53 zł	1 113 399,92 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>-79 424 401,28 zł</b>	<b>-155 890 262,03 zł</b>	<b>-177 047 002,60 zł</b>	<b>-195 166 496,60 zł</b>
<b>Wariant maksymalny</b>				
APA	-105 139 789,16 zł	-206 363 145,56 zł	-234 369 843,85 zł	-258 355 920,51 zł
ENZ	-138 077 772,91 zł	-271 012 180,79 zł	-307 792 761,73 zł	-339 293 148,72 zł
ABI	103 067 531,91 zł	202 295 822,15 zł	229 750 521,20 zł	253 263 843,24 zł
Leki łącznie	-140 150 030,16 zł	-275 079 504,20 zł	-312 412 084,38 zł	-344 385 225,99 zł
DIM	1 211 050,13 zł	2 376 988,92 zł	2 699 583,40 zł	2 975 866,45 zł
Wydanie	788 132,93 zł	1 546 908,09 zł	1 756 847,65 zł	1 936 648,44 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>-138 150 847,10 zł</b>	<b>-271 155 607,19 zł</b>	<b>-307 955 653,33 zł</b>	<b>-339 472 711,11 zł</b>

nmCRPC

W tabelach poniżej przedstawiono oszacowania kosztów w scenariuszu istniejącym oraz wyniki inkrementalne wprowadzenia refundacji ABI w subpopulacji nmCRPC w scenariuszach – ABI 5% oraz ABI 15%. Tablice z zestawieniem kosztów, dla przejrzystości, przedstawiono w formie załącznika (zał. 1)

Tabela 30. Zestawienie kosztów w horyzoncie analizy - stan istniejący

Wyszczególnienie	2022	2023	2024	2025
<b>Wariant podstawowy</b>				
APA	9 348 306,64 zł	23 192 130,58 zł	32 609 091,18 zł	38 720 702,27 zł
ENZ	12 276 925,53 zł	30 457 715,06 zł	42 824 802,32 zł	50 851 046,75 zł
DAR	8 132 320,25 zł	20 175 400,79 zł	28 367 444,80 zł	33 684 084,54 zł
ABI	- zł	- zł	- zł	- zł
Leki łącznie	29 757 552,42 zł	73 825 246,44 zł	103 801 338,30 zł	123 255 833,56 zł
DIM	915 265,08 zł	2 270 672,98 zł	3 192 659,76 zł	3 791 029,55 zł

Wydanie	156 082,18 zł	387 222,89 zł	544 451,33 zł	646 492,66 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>30 828 899,68 zł</b>	<b>76 483 142,30 zł</b>	<b>107 538 449,40 zł</b>	<b>127 693 355,77 zł</b>
<b>Wariant minimalny</b>				
APA	7 107 706,13 zł	17 633 444,75 zł	24 793 349,87 zł	29 440 131,07 zł
ENZ	9 334 394,15 zł	23 157 615,20 zł	32 560 561,14 zł	38 663 076,70 zł
DAR	6 183 167,15 zł	15 339 764,23 zł	21 568 340,56 zł	25 610 689,01 zł
ABI	- zł	- zł	- zł	- zł
Leki łącznie	22 625 267,42 zł	56 130 824,19 zł	78 922 251,56 zł	93 713 896,77 zł
DIM	695 894,51 zł	1 726 438,47 zł	2 427 443,63 zł	2 882 396,24 zł
Wydanie	118 672,43 zł	294 413,37 zł	413 957,33 zł	491 541,41 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>23 439 834,36 zł</b>	<b>58 151 676,03 zł</b>	<b>81 763 652,52 zł</b>	<b>97 087 834,43 zł</b>
<b>Wariant maksymalny</b>				
APA	12 323 783,86 zł	30 573 965,49 zł	42 988 255,22 zł	51 045 134,07 zł
ENZ	16 184 554,33 zł	40 152 116,51 zł	56 455 530,20 zł	67 036 452,01 zł
DAR	10 720 760,56 zł	26 597 039,26 zł	37 396 533,08 zł	44 405 408,76 zł
ABI	- zł	- zł	- zł	- zł
Leki łącznie	39 229 098,75 zł	97 323 121,27 zł	136 840 318,50 zł	162 486 994,84 zł
DIM	1 206 585,26 zł	2 993 406,62 zł	4 208 853,05 zł	4 997 678,25 zł
Wydanie	205 761,66 zł	510 472,26 zł	717 745,02 zł	852 265,13 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>40 641 445,67 zł</b>	<b>100 827 000,14 zł</b>	<b>141 766 916,57 zł</b>	<b>168 336 938,22 zł</b>

Tabela 31. Wyniki inkrementalne w horyzoncie analizy - stan nowy, ABI 5%

Wyszczególnienie	2022	2023	2024	2025
<b>Wariant podstawowy</b>				
APA	-467 415,33 zł	-1 159 606,53 zł	-1 630 454,56 zł	-1 936 035,11 zł
ENZ	-613 846,28 zł	-1 522 885,75 zł	-2 141 240,12 zł	-2 542 552,34 zł
DAR	-406 616,01 zł	-1 008 770,04 zł	-1 418 372,24 zł	-1 684 204,23 zł
ABI	687 304,18 zł	1 705 126,82 zł	2 397 478,57 zł	2 846 815,12 zł
Leki łącznie	-800 573,44 zł	-1 986 135,50 zł	-2 792 588,35 zł	-3 315 976,56 zł
DIM	8 075,87 zł	20 035,35 zł	28 170,53 zł	33 450,26 zł
Wydanie	5 255,65 zł	13 038,70 zł	18 332,95 zł	21 768,92 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>-787 241,92 zł</b>	<b>-1 953 061,45 zł</b>	<b>-2 746 084,87 zł</b>	<b>-3 260 757,38 zł</b>
<b>Wariant minimalny</b>				
APA	-350 021,18 zł	-868 364,43 zł	-1 220 956,16 zł	-1 449 788,34 zł
ENZ	-459 675,12 zł	-1 140 403,91 zł	-1 603 454,88 zł	-1 903 975,14 zł
DAR	-304 491,97 zł	-755 411,42 zł	-1 062 139,58 zł	-1 261 206,28 zł
ABI	522 986,37 zł	1 297 472,23 zł	1 824 299,41 zł	2 166 210,46 zł
Leki łącznie	-591 201,90 zł	-1 466 707,52 zł	-2 062 251,21 zł	-2 448 759,30 zł
DIM	6 697,95 zł	16 616,89 zł	23 364,03 zł	27 742,92 zł
Wydanie	4 093,43 zł	10 155,35 zł	14 278,84 zł	16 954,98 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>-580 410,52 zł</b>	<b>-1 439 935,29 zł</b>	<b>-2 024 608,35 zł</b>	<b>-2 404 061,39 zł</b>
<b>Wariant maksymalny</b>				
APA	-618 707,58 zł	-1 534 946,11 zł	-2 158 197,48 zł	-2 562 687,86 zł
ENZ	-812 535,06 zł	-2 015 810,98 zł	-2 834 313,29 zł	-3 365 521,61 zł
DAR	-538 228,83 zł	-1 335 287,11 zł	-1 877 468,70 zł	-2 229 344,76 zł
ABI	905 871,68 zł	2 247 368,97 zł	3 159 893,36 zł	3 752 122,05 zł
Leki łącznie	-1 063 599,79 zł	-2 638 675,24 zł	-3 710 086,10 zł	-4 405 432,17 zł
DIM	10 384,51 zł	25 762,83 zł	36 223,60 zł	43 012,64 zł
Wydanie	6 882,72 zł	17 075,29 zł	24 008,56 zł	28 508,26 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>-1 046 332,56 zł</b>	<b>-2 595 837,12 zł</b>	<b>-3 649 853,95 zł</b>	<b>-4 333 911,28 zł</b>

Tabela 32. Wyniki inkrementalne w horyzoncie analizy - stan nowy, ABI 15%

Wyszczególnienie	2022	2023	2024	2025
<b>Wariant podstawowy</b>				
APA	-1 402 246,00 zł	-3 478 819,59 zł	-4 891 363,68 zł	-5 808 105,34 zł
ENZ	-1 841 538,83 zł	-4 568 657,26 zł	-6 423 720,35 zł	-7 627 657,01 zł
DAR	-1 219 848,04 zł	-3 026 310,12 zł	-4 255 116,72 zł	-5 052 612,68 zł
ABI	2 061 912,55 zł	5 115 380,46 zł	7 192 435,70 zł	8 540 445,35 zł
Leki łącznie	-2 401 720,31 zł	-5 958 406,50 zł	-8 377 765,05 zł	-9 947 929,68 zł
DIM	24 227,61 zł	60 106,05 zł	84 511,58 zł	100 350,78 zł
Wydanie	15 766,96 zł	39 116,10 zł	54 998,85 zł	65 306,76 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>-2 361 725,75 zł</b>	<b>-5 859 184,36 zł</b>	<b>-8 238 254,62 zł</b>	<b>-9 782 272,14 zł</b>
<b>Wariant minimalny</b>				
APA	-1 061 356,44 zł	-2 633 109,72 zł	-3 702 260,76 zł	-4 396 140,20 zł
ENZ	-1 393 856,07 zł	-3 458 005,09 zł	-4 862 097,64 zł	-5 773 354,25 zł
DAR	-923 299,89 zł	-2 290 606,46 zł	-3 220 687,06 zł	-3 824 309,73 zł
ABI	1 568 959,12 zł	3 892 416,69 zł	5 472 898,24 zł	6 498 631,39 zł
Leki łącznie	-1 809 553,28 zł	-4 489 304,58 zł	-6 312 147,22 zł	-7 495 172,80 zł
DIM	18 988,20 zł	47 107,65 zł	66 235,30 zł	78 649,15 zł
Wydanie	12 091,73 zł	29 998,27 zł	42 178,81 zł	50 083,98 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>-1 778 473,35 zł</b>	<b>-4 412 198,66 zł</b>	<b>-6 203 733,12 zł</b>	<b>-7 366 439,67 zł</b>
<b>Wariant maksymalny</b>				
APA	-1 850 820,87 zł	-4 591 685,00 zł	-6 456 098,30 zł	-7 666 103,25 zł
ENZ	-2 430 642,35 zł	-6 030 158,93 zł	-8 478 651,91 zł	-10 067 724,81 zł
DAR	-1 610 074,28 zł	-3 994 418,92 zł	-5 616 317,58 zł	-6 668 930,44 zł
ABI	2 717 615,03 zł	6 742 106,90 zł	9 479 680,09 zł	11 256 366,16 zł
Leki łącznie	-3 173 922,47 zł	-7 874 155,94 zł	-11 071 387,70 zł	-13 146 392,34 zł
DIM	31 672,61 zł	78 576,29 zł	110 481,50 zł	131 187,99 zł
Wydanie	20 736,70 zł	51 445,48 zł	72 334,47 zł	85 891,43 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>-3 121 513,16 zł</b>	<b>-7 744 134,17 zł</b>	<b>-10 888 571,73 zł</b>	<b>-12 929 312,92 zł</b>

### Komentarz analityczny

Przedstawiona analiza wpływu na budżet została opracowana na podstawie danych rozliczeniowych NFZ dot. programu lekowego B.56, danych pochodzących z Obwieszczenia Ministra Zdrowia i Zarządzenia Prezesa NFZ, przy uwzględnieniu informacji, przeglądu literatury.

W związku z powyższym jakość analizy jest uzależniona między innymi: od jakości danych (w szczególności danych rozliczeniowych NFZ), przyjętych założeń dotyczących rozpowszechnienia choroby, zaawansowania w momencie włączenia do leczenia, liczebności populacji, czasu leczenia, skuteczności terapeutycznej i bezpieczeństwa, koszty procedur oraz substancji czynnych. Wymienione przesłanki stanowią zidentyfikowane ograniczenia analizy, które mają największy wpływ na przedstawione oszacowania. W związku z powyższym interpretację wyników należy przeprowadzać z uwzględnieniem wymienionych czynników. Dodatkowo możliwe jest włączenie do refundacji kolejnych produktów leczniczych lub substancji generycznych/ biopodobnych mogących wpłynąć addytywnie lub multiplikatywnie na przedstawione oszacowania. Należy także uwzględnić sytuację makroekonomiczną, w szczególności zakłócenia w dostępności do substancji czynnych, a także ograniczenia wynikające z dostępności do półproduktów, z których wytwarzane są produkty lecznicze.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami, wprowadzenie zmiany stanowiącej przedmiot wniosku spowoduje spadek kosztów zakupu substancji czynnych ponoszonych przez płatnika (NFZ) w wysokości uzależnionej od populacji, która będzie mogła korzystać z ocenianej technologii. Równocześnie nastąpi wzrost kosztów związanych z diagnostyką, monitorowaniem oraz wydawaniem leków.

Równocześnie należy przytoczyć, iż wybór technologii stosowanej w leczeniu nowotworu gruczołu krokowego powinna być uzależniona od predyspozycji pacjenta dot. profilu zdarzeń niepożądanych oraz indywidualnego planu leczenia.



## 9.2. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w ramach programu lekowego obecnie refundowane są po następujące technologie medyczne:

- We wskazaniu mHSPC – apalutamid, enzalutamid,
- We wskazaniu nmCRPC – apalutamid, enzalutamid, darolutamid.

W ramach katalogu chemioterapii dostępne są:

- Docetaksel, bikalutamid;

W ramach refundacji aptecznej:

- degareliks, goserelina, leuprorelina, tryptirelina, octan cyproteronu.

**Tabela 33. Technologie medyczne refundowane w ramach ocenianego programu lekowego oraz wskazania terapeutycznego zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
<b>Katalog A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>								
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 szt.	05909991256210	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	471,42	519,28	ryczałt	8,96
	Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 szt.	05909991256197		149,69	173,53	ryczałt	3,20
	Xanderla, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335564		151,20	173,53	ryczałt	4,79
	Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335595		453,60	500,57	ryczałt	8,96
	Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	1 amp.-strz.	05909990082315		208,98	173,53	ryczałt	65,46
Zoladex LA, implant podskórny, 10.8 mg	1 amp.-strz.	05909990783212	05909990783212	657,58	520,59	ryczałt	203,11	
Leuprorelinum	Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22.5 mg	1 zest. (tacki)	05909990075751	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	596,67	557,78	ryczałt	103,45
	Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	1 zest. (2 strz.napel.)	05909990634057		1128,72	1115,55	ryczałt	126,57
	Eligard 7,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 7.5 mg	1 zest. (tacki)	05909990075768		254,98	185,93	ryczałt	101,71
	Leuprostin, implant, 3.6 mg	1 implant	05909990836246		190,08	185,93	ryczałt	33,56
	Leuprostin, implant, 5 mg	1 implant	05909990836277		517,21	557,78	ryczałt	20,02
	Librexa, implant w amp.-strzyk., 11.25 mg	1 amp.-strzyk.	05906720536582		495,72	545,64	ryczałt	9,60
Triptorelinum	Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11.25 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	05909990894413	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	559,44	557,78	ryczałt	64,36
	Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3.75 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	05909990486915		268,92	173,53	ryczałt	128,40
Cyproteroni acetat	Androcour, tabl., 50 mg	20 szt.	05909990657476	71.0, Hormony płciowe - antyandrogeny o budowie steroidowej	29,62	36,02	30%	13,06
	Androcour, tabl., 50 mg	50 szt.	05909990657483		74,06	90,04	30%	27,01
Degarelixum	Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 120 mg	2 fiol. z prosz. i 2 fiol. z rozp.	05909990774869	237.0, Leki przeciwnowotworowe - antagoniści hormonów i leki zbliżone - degareliks	1496,29	1619,24	ryczałt	9,48
Degarelixum	Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 80 mg	1 fiol. z prosz. i 1 amp.-strz. rozp.	05909990774852		498,71	549,24	ryczałt	3,20
<b>Katalog B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego</b>								
Abirateroni acetat	Abiral, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05901720140555	1121.0, Octan abirateronu	3240,00	3402,00	bezpłatny	
	Abiraterone Accord, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05055565780886		3402,00	3402,00		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDS [PLN]
	Abiraterone G.L. Pharma, tabl. powl., 250 mg	120 szt.	09008732014020		3402,00	3402,00		
	Abiraterone G.L. Pharma, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	09008732014037		3402,00	3402,00		
	Abiraterone Glenmark, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	05909991472276		3402,00	3402,00		
	Abiraterone Krka, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	03838989746711		3348,00	3402,00		
	Abiraterone Orion, tabl. powl., 500 mg	56 szt.	05909991457037		3024,00	3175,20		
	Abiraterone Pharmascience, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	05909991485764		3348,00	3402,00		
	Abiraterone Richter, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	05909991484651		3402,00	3402,00		
	Abiraterone Sandoz, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	05907626709872		3240,00	3402,00		
	Abiraterone Sandoz, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	05907626709865		3240,00	3402,00		
	Abiraterone STADA, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	05909991474102		3348,00	3402,00		
	Abiraterone Vipfarm, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	05901812162175		3348,00	3402,00		
Abirateronum	Abiraterone Zentiva, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	05909991469986		3464,64	3402,00		
	Zytiga, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	05909991307080		10044,00	3402,00		
Apalutamidum	Erleada, tabl. powl., 60 mg	120 szt.	05413868117059	1240.0, Apalutamid	14472,00	15195,60		
Darolutamidum	Nubeqa, tabl. powl., 300 mg	112 szt.	05908229303337	1241.0, Darolutamid	13214,88	13875,62		
Enzalutamidum	Xtandi, kaps. miękkie, 40 mg	112 szt.	05909991080938	1168.0, Enzalutamid	13296,96	13961,81		
	Xtandi, tabl. powl., 40 mg	112 szt.	05909991415242		13296,96	13961,81		
<b>C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>								
Bicalutamidum	Bicalutamide Accord, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909990851188	1002.0, Bicalutamidum	18,36	19,28		
	Binabic, tabl. powl., 150 mg	28 szt.	05909990697427		146,88	154,22		
	Binabic, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909990696963		51,30	51,41		
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	1013.0, Docetaxelum	432,00	453,60	Bezplatny	
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990777006		54,00	56,70		
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020		216,00	226,80		
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557		32,40	34,02		
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990994564		129,60	136,08		
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990994601		259,20	272,16		

UCZ – urzędowa cena zbytu, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2021, poz. 1285, z późn. zm.), pismem znak PLR.4504.1257.2022.MK.3 (data wpływu do AOTMiT 01.12.2022 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące: przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących:

- oceny stosowania octanu abirateronu we wskazaniach pozarejestacyjnych (off-label).

W załączeniu do zlecenia MZ przekazana została wersja projektu proponowanego załącznika off-label dla octanu abirateronu:

- OCTAN ABIRATERONU obejmujący wskazania poza rejestacyjne (off-label), w celu ujednoczenia wskazań refundacyjnych dla octanu abirateronu względem apalutamidu, darolutamidu, enzalutamidu – załącznik C.XX.b. (patrz rozdz. 2.2).

oraz dołączono korespondencję z p. prof. Maciejem Krzakowskim - Konsultantem Krajowym ds. onkologii klinicznej, p. prof. Piotrem Wysockim, jak również p. prof. Piotrem Potemskim - Konsultantem Wojewódzkim ds. onkologii klinicznej.

Dodatkowo w zleceniu MZ prof. Wysocki zgłosił, że zapis „leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT ≤ 10 mies.)” w załączniku C.XX.b (off-label) jest niezgodny z wytycznymi klinicznymi.” Wobec powyższego w zleceniu MZ wskazano również prośbę o wydanie opinii do wskazanych wątpliwości.

W opracowaniu uwzględniono dwie populacje off-label dotyczące:

- 1) leczenia dorosłych pacjentów na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestacyjnego wymienionych w załączniku C.XX.a, w połączeniu z deprivacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaksel
- 2) leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT ≤ 10 mies.).

### Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego, również jako: rak prostaty, rak stercza (ICD-10: C61), jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

Rak powstaje w 70% przypadków w obwodowej części gruczołu krokowego, często wieloogniskowo. W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór jest ograniczony do narządu i niemy klinicznie. W fazie choroby inwazyjnej nacieka sąsiadujące tkanki i narządu, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. Przerzuty powstają drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Dochodzi do zajmowania regionalnych węzłów chłonnych, a przerzuty odległe zazwyczaj występują w kościach, rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu.

### Rekomendacje kliniczne

W wytycznych AUA/ASTRO/SUO 2021 zaleca się stosowanie octanu abirateronu z ADT lub chemioterapię docetakselem w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami mHSPC. Wytyczne nie wskazują czasu leczenia docetakselem.

Jedynie w wytycznych NCCN 2022 wskazano, że pacjentom z RGK bez przerzutów, którzy są w grupie ryzyka, zaleca się dodanie abirateronu do ADT. W leczeniu chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów nmCRPC z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów (PSA-DT ≤ 10 miesięcy) nie wskazano abirateronu, a jedynie apalutamid, darolutamid lub enzalutamid (EAU/EANM-ESTRO/ESUR-ISUP/SIOG 2022; NCCN 2022; AUA/ASTRO/SUO 2021, ESMO 2020).

### Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 24.01.2023 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania octanu abirateronu we wskazaniach pozarejestacyjnych.

## Alternatywne technologie medyczne

Proponowana treść wskazania off-label dla octanu abirateronu	Alternatywne technologie medyczne w PL B.56
Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego w przypadku: leczenia dorosłych pacjentów na <b>hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami</b> , którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.XX.a, w połączeniu z deprywacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaksel.	W obecnym PL B.56 nie uwzględniono leczenia hormonowrażliwego RGK, niemniej w projekcie zmian PL B.56 ocenianym w Agencji w opracowaniu OT.4220.32.2022, w leczeniu wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego (HSPC) przewiduje się stosowanie: <b>apalutamidu</b> lub <b>enzalutamidu</b> .
Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego w przypadku: leczenia dorosłych pacjentów na <b>opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów</b> , z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT ≤ 10 mies.).	W obecnym PL B.56 w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów stosowane są: <b>apalutamid</b> , <b>darolutamid</b> lub <b>enzalutamid</b> .

## Analiza skuteczności

### Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami – mHSPC

#### Badanie PEACE-1 (Fizazi 2022)

W przypadku analiz rPFS mediana okresów obserwacji od randomizacji do daty odcięcia 1 września 2020 roku wyniosła 3,53 roku dla populacji ogólnej (3,52 roku dla grup SOC bez ABI i 3,56 roku dla grup SOC + ABI; log-rank p=0,86) oraz 2,99 roku dla grup ADT + DOC (3,00 roku i 2,97 roku; log-rank p=0,93).

W przypadku analiz OS mediana okresów obserwacji od randomizacji do daty odcięcia 1 czerwca 2021 roku wyniosła 4,41 lat dla populacji ogólnej (4,44 lat dla grup SOC bez ABI i 4,39 lat dla grup SOC + ABI; log-rank p=0,98) oraz 3,81 lat dla populacji ADT z docetakselem (3,75 roku i 3,85 roku; log-rank p=0,95).

W populacji ogólnej dodanie abirateronu do SOC (+/- docetaksel i +/- radioterapia) zmniejszyło liczbę zdarzeń progresji radiograficznej lub zgonów z 371 do 252, poprawiło medianę PFS z 2,22 roku (IQR 1,09 – 6,03) do 4,46 lat (1,72 – nie osiągnięto) oraz zmniejszyło względne ryzyko progresji radiograficznej lub zgonu o 46% w porównaniu z chorymi, którzy nie otrzymali abirateronu (skorygowany HR dla rPFS 0,54, 99,9% CI 0,41-0,71; p<0,0001).

Dodanie abirateronu do SOC (+/- docetaksel i +/- radioterapia) zmniejszyło liczbę zgonów z 268 do 228, poprawiło medianę OS z 4,72 roku (IQR 2,59-nie osiągnięto) do 5,72 lat (2,72-nie osiągnięto) oraz zmniejszyło ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 18% (skorygowany HR dla OS 0,82, 95,1% CI 0,69-0,98; p=0,030). W populacji ogólnej wpływ abirateronu na rPFS i OS wykazywał dużą zgodność w większości zdefiniowanych wcześniej podgrup, z wyjątkiem nielicznie reprezentowanej podgrupy chorych, u których wykonano obustronną orchiectomię oraz tych, którzy nie otrzymali docetakselu na podstawie decyzji badacza. Natomiast u chorych z obciążeniem przerzutami o dużej objętości odnotowano korzystny wpływ dodania abirateronu na OS.

Ponieważ skojarzenie SOC + ABI wykazało wyższą skuteczność w porównaniu z SOC bez ABI, które spełniało wymagany, zdefiniowany wcześniej poziom istotności w populacji ogólnej, skuteczność abirateronu była dalej badana w bardziej ograniczonej populacji ADT + DOC w celu oceny zaplanowanych wcześniej pierwszorzędných punktów końcowych.

W tej populacji, w porównaniu z SOC (w tym docetaksel) bez abirateronu, dodanie abirateronu zmniejszyło liczbę zdarzeń progresji radiograficznej lub zgonów z 211 do 139, poprawiło medianę rPFS z 2,03 lat (IQR 1,09-nie osiągnięto) do 4,46 lat (1,90 – nie osiągnięto) i zmniejszyło względne ryzyko progresji radiograficznej lub zgonu o 50% (skorygowany HR dla rPFS 0,50, 99,9% CI 0,34-0,71; p<0,0001). Podobnie, w porównaniu z SOC (w tym docetaksel) bez abirateronu, dodanie abirateronu zmniejszyło liczbę zgonów ze 151 do 121, poprawiło medianę OS z 4,43 lat (IQR 2,47 – nie osiągnięto) do nieosiągniętego oraz zmniejszyło względne ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 25% (skorygowany HR dla OS 0,75, 95,1% CI 0,59-0,95; p=0,017).

Analizując populację ADT z docetakselem w zależności od obciążenia chorobą, zaobserwowano, że w porównaniu z SOC (w tym docetakselem) bez abirateronu, dodanie abirateronu zmniejszyło liczbę zdarzeń progresji radiograficznej lub zgonów z 55 do 41 i ze 156 do 97 oraz zmniejszyło ryzyko względnie progresji radiograficznej lub zgonu o 42% i 53%, odpowiednio u chorych z małym obciążeniem przerzutami i u chorych z dużym obciążeniem przerzutami (mediana dla małego obciążenia przerzutami nie osiągnięta vs 2,7 lat; skorygowany HR 0,58, 99,9% CI 0,29-1,15; p=0,0061; mediana dużego obciążenia przerzutami 4,1 lat vs 1,6 lat; skorygowany HR 0,47, 99,9% CI 0,30-0,72; p<0,0001). Mediana OS u pacjentów z dużym obciążeniem przerzutami wzrosła z 3,47 lat w przypadku SOC bez abirateronu do 5,14 lat po dodaniu abirateronu, co odpowiadało zmniejszeniu o 28% względnego ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (skorygowany HR 0,72, 95,1% CI 0,55-0,95; p=0,019). Ponieważ dane nie były dojrzałe, nie można było wykazać jednoznacznej odpowiedzi w OS u chorych z niewielkim obciążeniem przerzutami).

W populacji ADT z docetakselem, w porównaniu z SOC bez abirateronu, dodanie abirateronu opóźniło oporność na kastrację (mediana przeżycia wolnego od CRPC 1,45 lat vs 3,21 lat; HR 0,38, 95% CI 0,31-0,47;  $p < 0,0001$ ).

#### *Metaanaliza Mandel 2022*

W podgrupie pacjentów z małą objętością mHSPC, która opierała się na dziewięciu badaniach RCT ( $n = 3029$ ), tylko zastosowanie skojarzenia ADT+APA, ADT+ENZ i ADT+ABI skutkowało dłuższym OS w porównaniu z samodzielną ADT. Wartości HR wyniosły 0,52 (95% CI: 0,34-0,79) dla APA+ADT, 0,55 (95% CI: 0,39-0,77) dla ENZ+ADT, 0,68 (95% CI: 0,50-0,91) dla ABI+ADT, 0,75 (95% CI: 0,43-1,31) dla ABI+DOC+ADT i 0,91 (95% CI: 0,73-1,13) dla DOC+ADT.

W rankingu prawdopodobieństwa największej korzyści pod względem OS, pierwsze miejsce zajęło skojarzenie apalutamidu i ADT (wynik  $P: 0,85$ ), następnie enzalutamid i ADT (wynik  $P: 0,81$ ), abirateron i ADT (wynik  $P: 0,58$ ) oraz abirateron, docetaksel, i ADT (wynik  $P: 0,46$ ). Ostatnie miejsce zajęł docetaksel + ADT (wynik  $P: 0,22$ ).

W podgrupie pacjentów z dużą objętością mHSPC, która opierała się na dziewięciu badaniach RCT ( $n = 5129$ ), zastosowanie wszystkich skojarzeń leczenia skutkowało dłuższym OS w stosunku do ADT. Wartości HR wyniosły 0,52 (95% CI: 0,38-0,71) dla ABI+DOC+ADT, 0,61 (95% CI: 0,53-0,71) dla ABI+ADT, 0,70 (95% CI: 0,56-0,88) dla APA+ADT, 0,71 (95% CI: 0,59-0,85) dla ENZ+ADT i 0,72 (95% CI: 0,63-0,84) dla DOC+ADT.

W rankingu prawdopodobieństwa największej korzyści pod względem OS, pierwsze miejsce zajęło skojarzenie ABI+DOC+ADT (wynik  $P: 0,94$ ), następnie ABI+ADT (wynik  $P: 0,77$ ), APA+ADT (wynik  $P: 0,48$ ), ENZ+ADT (wynik  $P: 0,44$ ) oraz DOC+ADT (wynik  $P: 0,38$ ).

#### *Metaanaliza Jian 2022*

Terapia trójkowa ADT plus docetaksel z darolutamidem lub abirateronem w porównaniu z ADT plus docetaksel, wykazała znamienne poprawę OS (HR: 0,68, 95% CrI: 0,57-0,80; HR: 0,75, 95% CrI: 0,59-0,95), z redukcją w ryzyku zgonu odpowiednio o 32% i 25%. Zgodnie z analizą rankingu leczenia, terapia trójkowa darolutamidem miała największe prawdopodobieństwo zapewnienia maksymalnego OS, z parametrem SUCRA wynoszącym 0,81, następnie w rankingu były enzalutamid i abirateron. Wśród pięciu terapii trójkowych nie zaobserwowano znaczącej różnicy w poprawie OS między dwiema grupami.

Terapie istotnie wydłużające rPFS w porównaniu z ADT+DOC, to skojarzenia ADT+DOC+ABI (HR: 0,49, 95% CrI: 0,39-0,61) oraz ADT+DOC+ENZ (HR: 0,52, 95% CrI: 0,30-0,89).

Na podstawie rankingu leczenia, pierwsze trzy dodatkowe leki w ramach trójkowych, których zastosowanie pozwoli z największym prawdopodobieństwem na osiągnięcie najlepszych efektów leczenia to abirateron, apalutamid i enzalutamid ze zbliżonymi prawdopodobieństwami odpowiednio 76%, 76% i 71%.

Czas do wystąpienia oporności na kastrację był istotnie wydłużony u pacjentów otrzymujących trójkową terapię darolutamidem, abirateronem i enzalutamidem, z wartościami HR odpowiednio 0,35 (95% CrI: 0,30-0,42), 0,38 (95% CrI: 0,31-0,47) i 0,41 (95% CrI: 0,25-0,67).

### Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów – nmCRPC

#### *Badanie Zhu 2022*

Zaobserwowano istotnie statystycznie większe różnice w zakresie PSADT ( $p=0,001$ ), odpowiedzi PSA ( $p=0,040$ ), MFS ( $p < 0,0001$ ) w grupie abirateronu w porównaniu do grupy bikalutamidu.

#### *Metaanaliza Wang 2022*

Włączono 5 badań z udziałem 4360 uczestników. Najniższe ryzyko przerzutów i zgonu odnotowano w grupie octanu abirateronu w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka HR=0,22, 95% przedział wiarygodności CrI=0,12-0,41), natomiast dla apalutamidu (HR=0,28, 95% CrI=0,23-0,34), enzalutamidu (HR=0,30, 95% CrI=0,25-0,36) i darolutamidem (HR = 0,41, 95% CrI = 0,34-0,49).

Najniższe ryzyko zgonu odnotowano dla darolutamidem (HR = 0,69, 95% CrI = 0,53-0,90), następnie dla enzalutamidu (HR=0,73, 95% CrI=0,61-0,87) i apalutamidu (HR=0,75, 95% CrI=0,59-0,95).

Najniższe prawdopodobieństwo poważnych działań niepożądanych odnotowano dla darolutamidem (iloraz szans OR=1,32, 95% CrI=1,02-1,70), a następnie dla enzalutamidu (OR=1,43, 95% CrI=1,08-1,89), apalutamidu (OR = 1,58, 95% CrI = 1,23-2,03) i octanu abirateronu (OR = 1,94, 95% CrI = 1,17-3,22).



We wszystkich podgrupach pacjentów, stosowanie apalutamidu i enzalutamidu było związane z niższymi współczynnikami ryzyka przerzutów lub śmierci, a stosowanie darolutamidu było związane z niższym współczynnikiem ryzyka zgonu w porównaniu z placebo.

Stosowanie octanu abirateronu było związane z najwyższym prawdopodobieństwem MFS po 24 miesiącach, a darolutamidu z najwyższym prawdopodobieństwem OS po 48 miesiącach.

#### *Badanie IMAAGEN (Ryan 2018)*

W badaniu Ryan 2018 106 (86,9%) pacjentów (95% CI=80,9%-92,9%),  $p < 0,0001$  osiągnęło 50% redukcję PSA do końca 6 cyklu. Mediana czasu do progresji PSA wyniosła 28,7 (95% CI: 21,2-38,2) miesięcy. Poziom testosteronu obniżył się o około 96% pod koniec cyklu 3 i pozostał na takim poziomie do końca cyklu 6.

U 31 (23,7%) pacjentów potwierdzono radiologiczne dowody progresji choroby na podstawie oceny badacza. Pozostałych 100 (76,3%) pacjentów zostało ocenianych, przerwali leczenie przed progresją choroby lub kontynuowali badanie bez potwierdzonej progresji. Po 48 miesiącach wolnych od progresji było 62% pacjentów. Nie osiągnięto mediany czasu do radiograficznych dowodów progresji choroby. W analizie wrażliwości, medianę czasu do radiograficznych dowodów progresji choroby oszacowano na 41,4 miesiąca (95% CI: 27,6, nie do oszacowania).

Interpretując powyższe wyniki, należy mieć na uwadze ograniczenia badań opisane w rozdziale 8.2.4 niniejszego opracowania

### **Analiza bezpieczeństwa**

#### Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami – mHSPC

##### *Badanie PEACE-1 (Fizazi 2022)*

W populacji pacjentów otrzymujących ADT + DOC, zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  wystąpiły u 217 (63%) z 347 pacjentów, którzy otrzymali abirateron i u 181 (52%) z 350, którzy nie otrzymali abirateronu.

Największe różnicę w częstości występowania odnotowano w przypadku nadciśnienia tętniczego (odpowiednio 76 [22%] pacjentów i 45 [13%]).

Dodanie abirateronu do skojarzenia ADT + DOC nie zwiększyło częstości występowania neutropenii, gorączki neutropenicznej, zmęczenia lub neuropatii w porównaniu z samym skojarzeniem ADT + DOC.

##### *Metaanaliza Jian 2022*

Ryzyko jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z terapiami trójlekowymi z darolutamidem lub z abirateronem było porównywalne ze stosowaniem ADT + DOC (OR: 2,53, 95% CrI: 0,68–12,63; OR: 1,07, 95% CrI: 0,03-36,25). Terapia trójlekowa abirateronem wiązała się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  (OR: 1,56, 95% CrI: 1,15-2,11).

##### *Metaanaliza Mandel 2022*

Nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa.

#### Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów – nmCRPC

##### *Badanie Zhu 2022*

W grupie stosującej abirateron odnotowano występowania: nadciśnienia tętniczego, zaburzeń czynności wątroby, złamań i zapalenia płuc.

##### *Metaanaliza Wang 2022*

Odnotowano, że stosowanie darolutamidu prowadziło do najniższego ryzyka zgonu (HR = 0,69, 95% CrI = 0,53-0,90), a stosowanie enzalutamidu (HR=0,73, 95% CrI=0,61-0,87) i apalutamidu (HR=0,75, 95% CrI=0,59-0,95). Ryzyko związane z SAE porównano dla 5 substancji. Darolutamid względem placebo miał najniższe prawdopodobieństwo poważnych działań niepożądanych OR = 1,32, 95% CrI = 1,02–1,70), a enzalutamid (OR = 1,43, 95% CrI = 1,08-1,89), apalutamid (OR = 1,58, 95% CrI = 1,23–2,03) i octan abirateronu (OR = 1,94, 95% CrI = 1,17–3,22).

##### *Badanie IMAAGEN (Ryan 2018)*

Zdarzenia niepożądane były raportowane u większości pacjentów (126/131 (96%)) (stopień 1/2: 35% i stopień 3/4: 57%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi było: nadciśnienie (55 (42,0%) pacjentów), zmęczenie (52 (39,4%) pacjentów) i hipokaliemia (44 (33,6%) pacjentów). U 8 pacjentów (6,1%) przerwano badanie z powodu



zdarzeń niepożądanych, migotania przedsionków, ostrej niewydolności nerek, osłabieniem, międzybłoniakiem, zmęczeniem, otępieniem i zwiększoną aktywnością aminotransferazy. U 57 (43,5%) pacjentów wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi były posocznica, zapalenie płuc i zatrzymanie moczu. U 7 (5%) pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu. Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu to głównie zdarzenia stopnia 1/2. Żaden pacjent nie przerwał stosowania octan abirateronu z powodu nadciśnienia. U 44 (33,6%) ze 131 pacjentów odnotowano hipokaliemię, głównie stopnia 1/2 (35/131, 27%). Żaden pacjent nie przerwał stosowania octan abirateronu z powodu nadmiaru mineralokortykoidów ani nie wymagał zwiększenia dawki prednizonu.

### **Analiza wpływu na budżet płatnika**

Zgodnie z przedstawionymi w raporcie wynikami, włączenie do refundacji analizowanej technologii może przynieść oszczędności w porównaniu z wyłączną refundacją produktów leczniczych stosowanych w ramach programu lekowego. W kontraście należy wskazać, iż stosowanie leku poza programem lekowym skutkować będzie wzrostem kosztów diagnostyki, monitorowania oraz wydawania leków.

W przypadku populacji mHSPC oszczędności względem refundacji wyłącznie apalutamidu i enzalutamidu w wariacie podstawowym analizy kształtują się od ok. 68 mln zł w roku 1. do ok. 86 mln zł w roku 3. analizy, w tym w znacznej mierze redukcja wydatków wynika z uwzględnionych w analizie kosztów substancji czynnych – w przypadku kategorii monitorowania oraz wydawania leków koszty obsługi pacjentów wzrastają od ok. 1 mln do ok. 1,3 mln zł odpowiednio w roku 1. i 3. analizy.

W populacji nmCRPC oszczędności względem refundacji apalutamidu, enzalutamidu i darolutamidu mogą kształtować się od prawie 2 mln zł w roku 1. do ok. 3,3 mln zł w roku 3. analizy. Należy mieć na uwadze, iż technologia ta nie jest wskazywana w wytycznych klinicznych jako celowa do zastosowania we- wskazaniu nmCRPC, natomiast równocześnie należy podkreślić wzrost kosztów monitorowania oraz wydawania leku.

Interpretację wyników analizy wpływu na budżet należy przeprowadzać z uwzględnieniem ograniczeń związanych z oszacowaniem populacji docelowej, brakiem rzetelnych danych rejestrowych dotyczących leczenia pacjentów w ocenianych wskazaniach, przyjętymi założeniami dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii, ekstrapolacją danych epidemiologicznych dot. zapadalności na nowotwór gruczołu krokowego oraz brakiem aktualnych danych lokalnych w zakresie częstości występowania poszczególnych rozpoznań histopatologicznych oraz zaawansowania nowotworu.

## 11. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Fizazi 2022** Fizazi K et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet*. 2022 Apr 30;399(10336):1695-1707. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00367-1. Epub 2022 Apr 8.
- Jian 2022** Jian T, Zhan Y, Hu K, He L, Chen S, Hu R and Lu J (2022), Systemic triplet therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 13:955925. doi: 10.3389/fphar.2022.955925
- Mandel 2022** Mandel P et al. Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2022 Sep 1;S2405-4569(22)00176-6. doi: 10.1016/j.euf.2022.08.007. Online ahead of print.
- Ryan 2018** Ryan Ch. J. et al. The IMAAGEN Study: Effect of Abiraterone Acetate and Prednisone on Prostate-Specific Antigen and Radiographic Disease Progression in Patients with Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Urol*. 2018 August; 200(2): 344–352. doi:10.1016/j.juro.2018.03.125.
- Wang 2022** Wang L, et al. Comparison of Treatments for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Matching-Adjusted Indirect Comparison and Network Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2022) 114(2): djab071
- Wang 2022** Wang L, Paller C, Hong H, De Felice A, Brawley O, Alexander GC. Comparison of treatments for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: A matching adjusted indirect comparison and network meta-analysis.
- Zhu 2022** Zhu Y., et al. First-Line Treatment After the Failure of Androgen Deprivation Therapy for Non-Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer Men. *International Journal of Pharmacology* 18 (4): 714-720, 2022.

### Wytyczne kliniczne i rekomendacje refundacyjne

- AUA-ASTRO-SUO 2021** Lowrance WT i in. Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART I. *The Journal of Urology*. Vol. 205, 14-21, January 2021, <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001375>
- EAU/EANM-ESTRO/ESUR-ISUP/SIOG 2022** EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG. Guidelines on Prostate Cancer. 2022. <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>
- ESMO 2020** Parker C i in. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Sep;31(9):1119-1134. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>. Epub 2020 Jun 25.
- NCCN 2022** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer. Version 1.2023 — September 16, 2022 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)

### Pozostałe publikacje

- Aly 2020** Aly M, Leval A, Schain F, Liwing J, Lawson J, Vágó E, et al. Survival in patients diagnosed with castration-resistant prostate cancer: A population-based observational study in Sweden. *Scandinavian Journal of Urology*. 2020;54(2):115–21.
- AWA Erleada** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Erleada (apalutamid) we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego apalutamidem (ICD-10 C61)” - Analiza weryfikacyjna nr. OT.4231.21.2021. 2021
- AWA Xtandi** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego Leczenie hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C61) - Analiza weryfikacyjna. nr OT.4231.10.2022. 2022
- ChPL Docetaxel Accord** Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord (docetaksel)
- ChPL Erleada** Charakterystyka Produktu Leczniczego Erleada (apalutamid)
- ChPL Nubeqa** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nubeqa (darolutamid)
- ChPL Xtandi** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi (enzalutamid)
- ChPL Zytiga** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga (octan abirateronu)
- Hernandez 2015** Hernandez R.K., Cetin K., Pirolli M. et al., Estimating high-risk castration resistant prostate cancer (CRPC) using electronic health records, *The Canadian Journal of Urology*, 2015; 22(4):7858-64
- Howard 2017** Howard LE, Moreira DM, De Hoedt A, et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU international*. 2017; 120(5B):E80–E86.
- IARC 2022** International Agency for research on Cancer. Urinary and Male Genital Tumours. 2018 WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 8. ISBN 978–92-832–4512-4.
- Komunikat DGL** Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL z dnia 29.12.2022 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2022 r. [dostęp: 20.01.2023 r.]
- Marteau 2014** Marteau F., Gimonet G., Gabriel S. et al., Epidemiology of Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer in Europe and Australia, *Value in Health*, 2014; 17(7):A619 (poster konferencyjny)
- Miyake 2019** Miyake H, Matsushita Y, Watanabe H, Tamura K, Motoyama D, Ito T, et al. Comparative assessment of prognostic outcomes between first-generation antiandrogens and novel androgen-receptor-axis-targeted agents in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *International Journal of Clinical Oncology*. 2019;24(7):842–7.

---

<b>Moreira 2016</b>	Moreira DM, Howard LE, Sourbeer KN, et al. Predictors of Time to Metastasis in Castration-resistant Prostate Cancer. <i>Urology</i> . 2016; 96:171–176.
<b>Nguyen-Nielsen 2015</b>	Nguyen-Nielsen M, Liede A, Maegbaek ML, et al. Survival and PSA-markers for mortality and metastasis in nonmetastatic prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. <i>Cancer Epidemiology</i> . 2015; 39(4):623–632.
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 01.01.2023 r
<b>OT.4220.32.2022</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia kompleksowych zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.56: „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. Opracowanie nr. OT.4220.32.2022, 2022
<b>Saad 2018</b>	Saad F et al. A population-based study of the association of prostate-specific antigen doubling time (PSADT) with metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) patients (pts). <i>The Journal of Urology</i> , 2018;199(4S);e229
<b>Shah 2019</b>	Shah R, Botteman M, Waldeck R. Treatment characteristics for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer in the United States, Europe and Japan. <i>Future Oncology</i> (London, England). 2019; 15(35):4069–4081.
<b>Siegel 2020</b>	Siegel DA, O’Neil ME, Richards TB, Dowling NF, Weir HK. Prostate cancer incidence and survival, by stage and Race/ethnicity — United States, 2001–2017. <i>MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report</i> . 2020;69(41):1473–80.
<b>Sourbeer 2015</b>	Sourbeer KN, Howard LE, Moreira DM, et al. Practice patterns and predictors of followup imaging after a negative bone scan in men with castration resistant prostate cancer: results from the SEARCH database. <i>The Journal of Urology</i> . 2015; 193(4):1232–1238
<b>Sprawozdanie NFZ</b>	Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2022 r.
<b>Uchwała Rady NFZ / 19/2022/IV</b>	Uchwała Rady NFZ nr 19/2022/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-192022iv.6608.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-192022iv.6608.html</a> [dostęp: 19.01.2023 r.]
<b>Westgeest 2018</b>	Westgeest HM, Uyl-de Groot CA, van Moorselaar RJA, et al. Differences in Trial and Real-world Populations in the Dutch Castration-resistant Prostate Cancer Registry. <i>European Urology Focus</i> . 2018; 4(5):694–701
<b>Xie 2019</b>	Xie W, Stopsack KH, Drouin SJ, et al.. Association of genetic variation of the six gene prognostic model for castration-resistant prostate cancer with survival. <i>The Prostate</i> . 2019; 79(1):73–80.

## 12. Wyszukiwanie publikacji do analizy klinicznej

### 12.1. Wskazania ICD-10: C61 – mHSPC

#### 12.1.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (via PubMed) – data wyszukiwania: 22.12.2022 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	prostatic neoplasms[MeSH Terms]	145,706
#2	prostatic neoplasms, castration-resistant[MeSH Terms]	5,94
#3	#1 not #2	139,766
#4	neoplasm* or cancer* or carcinoma*[tiab]	4,373,536
#5	prostate or prostatic[tiab]	262,788
#6	castrate or castration or hormone[tiab]	496,35
#7	sensitive or dependent[tiab]	3,569,876
#8	#6 and #7	90,934
#9	#4 and #5 and #8	7,244
#10	metastatic or metastases[tiab]	1,354,580
#11	#3 and #10	25,312
#12	#9 and #10	2,712
#13	#11 or #12	26,606
#14	abiraterone acetate or zytiga or CB7630[tiab]	3,083
#15	abiraterone acetate[MeSH Terms]	645
#16	#14 or #15	3,083
#17	#13 and #16	826

Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (via Ovid) – 22.12.2022 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp castration sensitive prostate cancer/	18 042
2	exp prostate cancer/	4 786 515
3	exp castration resistant prostate cancer/	405 843
4	2 not 3	26 025
5	1 or 4	25 672
6	(neoplasm* or cancer* or carcinoma*).mp.	25 672
7	(prostate or prostatic).mp.	9 044
8	(castrate or castration or hormone).mp.	3 878
9	(sensitive or dependent).mp.	9 250
10	8 and 9	6 018
11	6 and 7 and 10	21 999
12	(metastatic or metastases).mp.	613 130
13	5 and 12	37 570
14	11 and 12	4 464
15	13 or 14	39 459
16	exp abiraterone/ or exp abiraterone acetate/	9 075
17	(abiraterone acetate or zytiga or CB7630).mp.	3 891
18	16 or 17	9 281
19	15 and 18	2 175

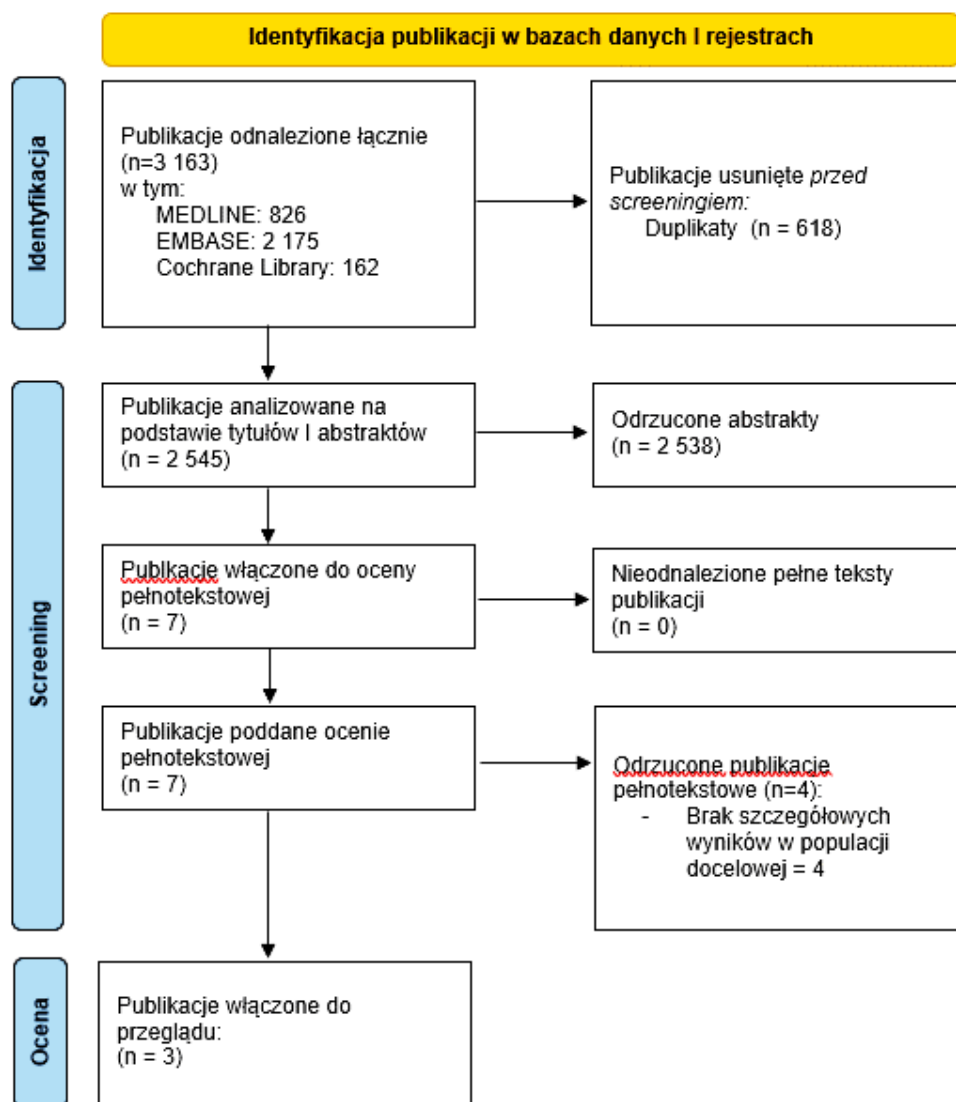
mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word

Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – 22.12.2022 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	6 271

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms Castration-Resistant] explode all trees	357
#3	#1 not #2	5 914
#4	neoplasm* or cancer* or carcinoma*:ti,ab,kw	237 929
#5	prostate or prostatic:ti,ab,kw	25 592
#6	castrate or castration or hormone:ti,ab,kw	46 257
#7	sensitive or dependent:ti,ab,kw	94 697
#8	#6 and #7	4 991
#9	#4 and #5 and #8	811
#10	metastatic or metastates:ti,ab,kw	32 501
#11	#3 and #10	1 109
#12	#9 and #10	594
#13	#11 or #12	1 561
#14	MeSH descriptor: [Abiraterone Acetate] explode all trees	196
#15	abiraterone acetate or zytiga or CB7630:ti,ab,kw	608
#16	#14 or #15	608
#17	#13 and #16	162

### 12.1.2. Schemat PRISMA



Opracowanie własne na podstawie: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

### 12.1.3. Lista odrzuconych publikacji pełnotekstowych

Tabela 37. Publikacje odrzucone na etapie weryfikacji pełnotekstowej wraz z powodem nieuwzględnienia

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Baccaglini W, Rodrigues AF, Teles SB, Christofe NM, Glina FP, Lemos GC, et al. The current role of local treatment in metastatic prostate cancer: Systematic Review and meta-analysis. Acta Oncologica. 2022;61(11):1386–93.	Brak szczegółowych wyników w populacji docelowej
2.	Ciccarese C, Iacovelli R, Sternberg CN, Gillessen S, Tortora G, Fizazi K. Triplet therapy with androgen deprivation, docetaxel, and androgen receptor signalling inhibitors in metastatic castration-sensitive prostate cancer: A meta-analysis. European Journal of Cancer. 2022;173:276–84.	
3.	Maiorano BA, De Giorgi U, Roviello G, Messina C, Altavilla A, Cattrini C, et al. Addition of androgen receptor-targeted agents to androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. ESMO Open. 2022;7(5):100575.	
4.	Sathianathen NJ, Pan HYC, Lawrentschuk N, Siva S, Azad AA, Tran B, et al. Emergence of triplet therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review and network meta-analysis. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2022;	

## 12.2. Wskazania ICD-10: C61 - nmCRPC

### 12.2.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (via PubMed) – data wyszukiwania: 22.12.2022 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant[mesh]	5,927
#2	neoplasm* or cancer* or carcinoma*[tw]	4,375,512
#3	prostate or prostatic[tw]	262,353
#4	Castration-Resistant or Androgen-Insensitive or Hormone Refractory[tw]	14,144
#5	#2 and #3 and #4	13,879
#6	#1 or #5	13,879
#7	Abiraterone Acetate[mesh]	644
#8	Abiraterone Acetate or zytiga or CB7630[tw]	3,076
#9	#7 or #8	3,076
#10	#6 and #9	2,177
#11	"non-metastatic" or "nmCRPC" or "nonmetastatic"[tw]	13,242
#12	#10 and #11	59

Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (via Ovid) – 22.12.2022 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp castration resistant prostate cancer/	18 042
2	(neoplasm* or cancer*).mp. or carcinoma.ti,ab,kw.	4 786 515
3	(prostate or prostatic).mp.	405 843
4	(Castration-Resistant or Androgen-Insensitive or Hormone Refractory).mp.	26 025
5	2 and 3 and 4	25 672
6	1 or 5	25 672
7	exp abiraterone/ or exp abiraterone acetate/	9 044
8	(Abiraterone Acetate or zytiga or CB7630).mp.	3 878
9	7 or 8	9 250
10	6 and 9	6 018
11	("non-metastatic" or "nmCRPC" or "nonmetastatic").mp.	21 999
12	10 and 11	205

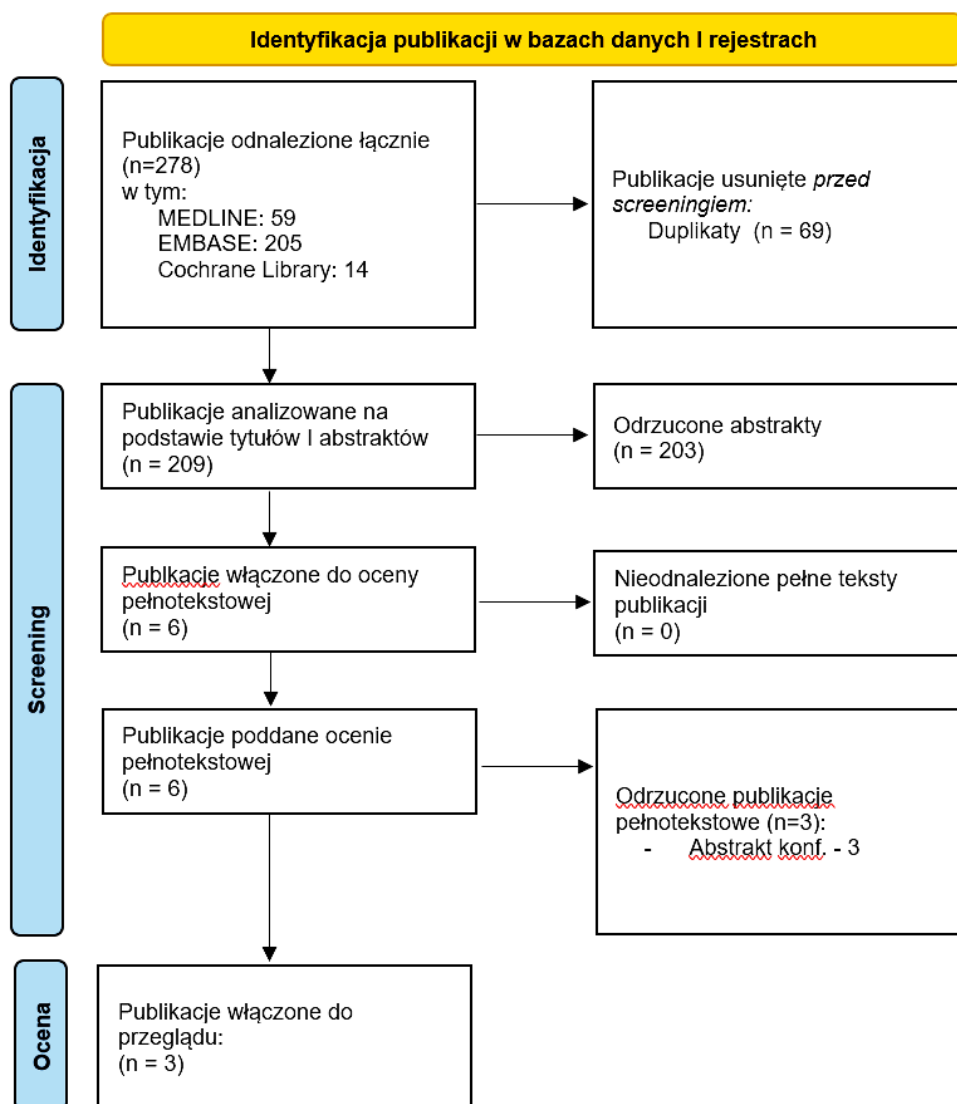
mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word



Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – 22.12.2022 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant] explode all trees	357
#2	neoplasm* or cancer* or carcinoma:ti,ab,kw	237 065
#3	prostate or prostatic:ti,ab,kw	25 548
#4	Castration-Resistant or Androgen-Insensitive or Hormone Refractory:ti,ab,kw	2 960
#5	#2 and #3 and #4	2 700
#6	#1 or #5	2 700
#7	MeSH descriptor: [Abiraterone Acetate] explode all trees	196
#8	Abiraterone Acetate or zytiga or CB7630	606
#9	#7 or #8	606
#10	#6 and #9	402
#11	non-metastatic or "nmCRPC" or "nonmetastatic":ti,ab,kw	1 896
#12	#10 and #11	14

## 12.2.2. Schemat PRISMA



Opracowanie własne na podstawie: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

### 12.2.3. Lista odrzuconych publikacji pełnotekstowych

Tabela 41. Publikacje odrzucone na etapie weryfikacji pełnotekstowej wraz z powodem nieuwzględnienia

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Chornoguz O, Shen D, Kapoor G, Li W, Phillips J, Ryan CJ, et al. Abstract LB-212: IMAAGEN study biomarker analysis in patients with long term response to abiraterone acetate with prednisone for non-metastatic castrate resistant prostate cancer. Cancer Research. 2018;78(13_Supplement).	Abstrakt konf.
2.	Ryan C, Crawford ED, Shore ND, Underwood W, Londhe A, Black S, et al. MP50-20 impact of abiraterone acetate in prostate specific antigen trial update: Effect of abiraterone acetate and low dose prednisone on prostate-specific antigen and radiographic disease progression in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Journal of Urology. 2016;195(4S).	Abstrakt konf.
3.	Ryan CJ, Crawford ED, Shore ND, Underwood W, Taplin M-E, Londhe A, et al. Imaagen trial safety and efficacy update: Effect of abiraterone acetate and low-dose prednisone on prostate-specific antigen and radiographic disease progression in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(15_suppl):5061–.	Abstrakt konf.

## 13. Załączniki

Zał. 1. Dodatkowe oszacowania analizy wpływu na budżet.

Tabela 42. Zestawienie kosztów w horyzoncie analizy - wariant nowy. ABI 5%

Wyszczególnienie	2022	2023	2024	2025
<b>Wariant podstawowy</b>				
APA	8 880 891,31 zł	22 032 524,05 zł	30 978 636,62 zł	36 784 667,15 zł
ENZ	11 663 079,25 zł	28 934 829,31 zł	40 683 562,20 zł	48 308 494,42 zł
DAR	7 725 704,24 zł	19 166 630,75 zł	26 949 072,56 zł	31 999 880,31 zł
ABI	687 304,18 zł	1 705 126,82 zł	2 397 478,57 zł	2 846 815,12 zł
Leki łącznie	28 956 978,98 zł	71 839 110,93 zł	101 008 749,95 zł	119 939 857,00 zł
DIM	923 340,95 zł	2 290 708,33 zł	3 220 830,29 zł	3 824 479,81 zł
Wydanie	161 337,83 zł	400 261,59 zł	562 784,28 zł	668 261,58 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>30 041 657,76 zł</b>	<b>74 530 080,85 zł</b>	<b>104 792 364,53 zł</b>	<b>124 432 598,39 zł</b>
<b>Wariant minimalny</b>				
APA	6 757 684,95 zł	16 765 080,32 zł	23 572 393,71 zł	27 990 342,73 zł
ENZ	8 874 719,03 zł	22 017 211,30 zł	30 957 106,26 zł	36 759 101,56 zł
DAR	5 878 675,17 zł	14 584 352,81 zł	20 506 200,97 zł	24 349 482,73 zł
ABI	522 986,37 zł	1 297 472,23 zł	1 824 299,41 zł	2 166 210,46 zł
Leki łącznie	22 034 065,52 zł	54 664 116,66 zł	76 860 000,35 zł	91 265 137,48 zł
DIM	702 592,46 zł	1 743 055,36 zł	2 450 807,65 zł	2 910 139,17 zł
Wydanie	122 765,86 zł	304 568,72 zł	428 236,17 zł	508 496,39 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>22 859 423,83 zł</b>	<b>56 711 740,74 zł</b>	<b>79 739 044,17 zł</b>	<b>94 683 773,04 zł</b>
<b>Wariant maksymalny</b>				
APA	11 705 076,29 zł	29 039 019,38 zł	40 830 057,74 zł	48 482 446,21 zł
ENZ	15 372 019,27 zł	38 136 305,53 zł	53 621 216,91 zł	63 670 930,40 zł
DAR	10 182 531,72 zł	25 261 752,15 zł	35 519 064,38 zł	42 176 064,00 zł
ABI	905 871,68 zł	2 247 368,97 zł	3 159 893,36 zł	3 752 122,05 zł
Leki łącznie	38 165 498,96 zł	94 684 446,03 zł	133 130 232,39 zł	158 081 562,66 zł
DIM	1 216 969,77 zł	3 019 169,45 zł	4 245 076,64 zł	5 040 690,89 zł
Wydanie	212 644,38 zł	527 547,55 zł	741 753,59 zł	880 773,39 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>39 595 113,11 zł</b>	<b>98 231 163,02 zł</b>	<b>138 117 062,62 zł</b>	<b>164 003 026,94 zł</b>

Tabela 43. Zestawienie kosztów w horyzoncie analizy - wariant nowy, ABI 15%

Wyszczególnienie	2022	2023	2024	2025
<b>Wariant podstawowy</b>				
APA	7 946 060,64 zł	19 713 311,00 zł	27 717 727,51 zł	32 912 596,93 zł
ENZ	10 435 386,70 zł	25 889 057,80 zł	36 401 081,97 zł	43 223 389,74 zł
DAR	6 912 472,21 zł	17 149 090,67 zł	24 112 328,08 zł	28 631 471,86 zł
ABI	2 061 912,55 zł	5 115 380,46 zł	7 192 435,70 zł	8 540 445,35 zł
Leki łącznie	27 355 832,11 zł	67 866 839,93 zł	95 423 573,26 zł	113 307 903,88 zł
DIM	939 492,69 zł	2 330 779,03 zł	3 277 171,35 zł	3 891 380,33 zł
Wydanie	171 849,14 zł	426 338,99 zł	599 450,18 zł	711 799,41 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>28 467 173,93 zł</b>	<b>70 623 957,95 zł</b>	<b>99 300 194,78 zł</b>	<b>117 911 083,62 zł</b>
<b>Wariant minimalny</b>				
APA	6 046 349,69 zł	15 000 335,03 zł	21 091 089,11 zł	25 043 990,87 zł
ENZ	7 940 538,08 zł	19 699 610,11 zł	27 698 463,49 zł	32 889 722,45 zł
DAR	5 259 867,26 zł	13 049 157,78 zł	18 347 653,50 zł	21 786 379,28 zł
ABI	1 568 959,12 zł	3 892 416,69 zł	5 472 898,24 zł	6 498 631,39 zł
Leki łącznie	20 815 714,15 zł	51 641 519,60 zł	72 610 104,34 zł	86 218 723,98 zł

DIM	714 882,70 zł	1 773 546,12 zł	2 493 678,92 zł	2 961 045,39 zł
Wydanie	130 764,16 zł	324 411,64 zł	456 136,14 zł	541 625,39 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>21 661 361,01 zł</b>	<b>53 739 477,37 zł</b>	<b>75 559 919,41 zł</b>	<b>89 721 394,76 zł</b>
<b>Wariant maksymalny</b>				
APA	10 472 962,99 zł	25 982 280,50 zł	36 532 156,92 zł	43 379 030,82 zł
ENZ	13 753 911,98 zł	34 121 957,58 zł	47 976 878,29 zł	56 968 727,20 zł
DAR	9 110 686,28 zł	22 602 620,35 zł	31 780 215,50 zł	37 736 478,32 zł
ABI	2 717 615,03 zł	6 742 106,90 zł	9 479 680,09 zł	11 256 366,16 zł
Leki łącznie	36 055 176,28 zł	89 448 965,32 zł	125 768 930,80 zł	149 340 602,49 zł
DIM	1 238 257,87 zł	3 071 982,91 zł	4 319 334,54 zł	5 128 866,24 zł
Wydanie	226 498,35 zł	561 917,74 zł	790 079,49 zł	938 156,56 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>37 519 932,50 zł</b>	<b>93 082 865,97 zł</b>	<b>130 878 344,84 zł</b>	<b>155 407 625,29 zł</b>

Tabela 44. Zestawienie kosztów w horyzoncie analizy – stan nowy, ABI 1/3

Wyszczególnienie	2022	2023	2024	2025
<b>Wariant podstawowy</b>				
APA	53 083 541,95 zł	104 189 734,27 zł	118 329 906,65 zł	130 440 125,97 zł
ENZ	69 713 448,24 zł	136 830 086,70 zł	155 400 064,13 zł	171 304 148,84 zł
ABI	26 018 644,78 zł	51 068 101,08 zł	57 998 839,10 zł	63 934 605,31 zł
Leki łącznie	148 815 634,97 zł	292 087 922,05 zł	331 728 809,87 zł	365 678 880,13 zł
DIM	5 502 973,49 zł	10 800 962,50 zł	12 266 821,61 zł	13 522 243,04 zł
Wydanie	1 085 257,41 zł	2 130 089,22 zł	2 419 175,56 zł	2 666 760,87 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>155 403 865,87 zł</b>	<b>305 018 973,77 zł</b>	<b>346 414 807,05 zł</b>	<b>381 867 884,04 zł</b>
<b>Wariant minimalny</b>				
APA	40 297 327,07 zł	79 093 588,04 zł	89 827 821,86 zł	99 021 056,74 zł
ENZ	52 921 593,43 zł	103 871 869,77 zł	117 968 902,99 zł	130 042 176,17 zł
ABI	19 751 542,57 zł	38 767 344,76 zł	44 028 678,25 zł	48 534 698,45 zł
Leki łącznie	112 970 463,06 zł	221 732 802,58 zł	251 825 403,10 zł	277 597 931,36 zł
DIM	4 177 474,12 zł	8 199 338,30 zł	9 312 116,42 zł	10 265 144,91 zł
Wydanie	823 851,82 zł	1 617 015,35 zł	1 836 469,56 zł	2 024 419,08 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>117 971 789,00 zł</b>	<b>231 549 156,22 zł</b>	<b>262 973 989,08 zł</b>	<b>289 887 495,35 zł</b>
<b>Wariant maksymalny</b>				
APA	70 093 192,78 zł	137 575 430,38 zł	156 246 562,56 zł	172 237 280,34 zł
ENZ	92 051 848,60 zł	180 674 787,19 zł	205 195 174,49 zł	226 195 432,48 zł
ABI	34 355 843,97 zł	67 431 940,72 zł	76 583 507,07 zł	84 421 281,08 zł
Leki łącznie	196 500 885,35 zł	385 682 158,29 zł	438 025 244,12 zł	482 853 993,90 zł
DIM	7 266 300,77 zł	14 261 933,52 zł	16 197 500,40 zł	17 855 198,68 zł
Wydanie	1 433 008,31 zł	2 812 637,39 zł	3 194 356,16 zł	3 521 275,66 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>205 200 194,43 zł</b>	<b>402 756 729,20 zł</b>	<b>457 417 100,67 zł</b>	<b>504 230 468,23 zł</b>

Tabela 45. Zestawienie kosztów w horyzoncie analizy – stan nowy, ABI 100%

Wyszczególnienie	2022	2023	2024	2025
<b>Wariant podstawowy</b>				
APA	- zł	- zł	- zł	- zł
ENZ	- zł	- zł	- zł	- zł
ABI	78 055 934,35 zł	153 204 303,24 zł	173 996 517,30 zł	191 803 815,94 zł
Leki łącznie	78 055 934,35 zł	153 204 303,24 zł	173 996 517,30 zł	191 803 815,94 zł
DIM	6 114 414,99 zł	12 001 069,44 zł	13 629 801,79 zł	15 024 714,48 zł
Wydanie	1 483 174,20 zł	2 911 100,50 zł	3 306 182,25 zł	3 644 546,35 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>85 653 523,53 zł</b>	<b>168 116 473,17 zł</b>	<b>190 932 501,34 zł</b>	<b>210 473 076,78 zł</b>
<b>Wariant minimalny</b>				
APA	- zł	- zł	- zł	- zł

ENZ	- zł	- zł	- zł	- zł
ABI	59 254 627,71 zł	116 302 034,29 zł	132 086 034,74 zł	145 604 095,36 zł
Leki łącznie	59 254 627,71 zł	116 302 034,29 zł	132 086 034,74 zł	145 604 095,36 zł
DIM	4 641 637,91 zł	9 110 375,88 zł	10 346 796,02 zł	11 405 716,56 zł
Wydanie	1 125 922,53 zł	2 209 904,70 zł	2 509 823,24 zł	2 766 685,70 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>65 022 188,15 zł</b>	<b>127 622 314,87 zł</b>	<b>144 942 654,01 zł</b>	<b>159 776 497,62 zł</b>
<b>Wariant maksymalny</b>				
APA	- zł	- zł	- zł	- zł
ENZ	- zł	- zł	- zł	- zł
ABI	103 067 531,91 zł	202 295 822,15 zł	229 750 521,20 zł	253 263 843,24 zł
Leki łącznie	103 067 531,91 zł	202 295 822,15 zł	229 750 521,20 zł	253 263 843,24 zł
DIM	8 073 667,52 zł	15 846 592,80 zł	17 997 222,67 zł	19 839 109,64 zł
Wydanie	1 958 430,26 zł	3 843 909,45 zł	4 365 587,92 zł	4 812 374,61 zł
<b>Koszty łącznie</b>	<b>113 099 629,69 zł</b>	<b>221 986 324,40 zł</b>	<b>252 113 331,79 zł</b>	<b>277 915 327,49 zł</b>