



# **Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Zytiga (octan abirateronu), tabletki, 250 mg, 120  
szt., kod EAN 5909990896363  
w ramach programu lekowego: leczenie opornego na  
kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-OT-4351-27/2012

Data ukończenia: 30 kwietnia 2013 r.

## Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

### Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[REDACTED]

### Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy.

**Wykaz skrótów**

<p>ABI+PRE – abirateron w skojarzeniu z prednizonem</p> <p>AKL – analiza efektywności klinicznej</p> <p>ALT – aminotransferaza alaninowa</p> <p>AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>ASCO – <i>American Society of Clinical Oncology</i></p> <p>ASRO – <i>American Society for Radiation Oncology</i></p> <p>AST – aminotransferaza asparaginianowa</p> <p>ASTRO – <i>American Society for Radiation Oncology</i></p> <p>AUA – <i>American Urological Association</i></p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>BFI (ang. <i>Brief Fatigue Inventory</i>) – przeglądowy kwestionariusz zmęczenia</p> <p>BIA (z ang. <i>budget impact analysis</i>) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia</p> <p>BPI-SF (ang. <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i>) – przeglądowy kwestionariusz bólu-krótka forma</p> <p>BSC (ang. <i>best supportive care</i>) – najlepsze leczenie wspomagające</p> <p>CaUA – <i>Canadian Urological Association</i></p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI (ang. – <i>Confidence Interval</i>) – przedział ufności</p> <p>CMKP – Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego</p> <p>CTC (ang. <i>circulating tumor cell</i>) – krążące komórki rakowe</p> <p>CUA (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>) – analiza kosztów-użyteczności</p> <p>DOX – doksorubicyna</p> <p>DPIP (ang. <i>duration of pain intensity palliation</i>) – trwanie palacji nasilenia bólu</p> <p>EAU – <i>European Association of Urology</i></p> <p>ECOG – <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i></p> <p>EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i>) – Europejska Agencja Leków</p> <p>ESMO – <i>European Society for Medical Oncology</i></p> <p>FDA (ang. <i>Food And Drug Administration</i>) – Urząd ds. Żywności i Leków</p> <p>G-CSF (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>) – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów</p> <p>GGN – górna granica normy</p> <p>HR (ang. <i>hazard ratio</i>) – hazard względny</p> <p>HYD – hydrokortyzon</p> <p>i.v. – dożylnie</p> <p>ITT (ang. <i>intention-to-treat</i>) – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>LHRH – <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i></p> <p>mCRPC (ang. <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i>) – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami</p> <p>MD (ang. – <i>Mean Difference</i>) – średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p>MIT+HYD – mitoksantron w skojarzeniu z hydrokortyzonem</p> <p>MIT+PRE – mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem</p> <p>MR – rezonans magnetyczny</p> <p>MTC (ang. <i>mixed treatment comparison</i>) – metaanaliza sieciowa</p> <p>MZ – Ministerstwo Zdrowia</p> <p>NCCN – <i>National Comprehensive Cancer Network</i></p> <p>NCI-CTC (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria</i>) – powszechne kryteria zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka</p> <p>NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p>NHS (ang. <i>National Health Service</i>) – Narodowy Dostawca Usług Zdrowotnych</p> <p>NICE – <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i></p> <p>NNT (ang. <i>Number Needed to Treat</i>) – liczba pacjentów potrzeba do wystąpienia jednego pozytywnego zdarzenia</p> <p>OS (ang. <i>overall survival</i>) – przeżycie całkowite</p> <p>p.o. – doustnie</p> <p>pc. – powierzchni ciała</p> <p>PCWG – <i>Prostate Cancer Working Group</i></p> <p>PFS (ang. <i>progression-free survival</i>) – przeżycie wolne od progresji choroby</p> <p>PLC+PRE – placebo w skojarzeniu z prednizonem</p>
---

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

PPS – (ang. *post-progression survival*) – przeżycie po wystąpieniu progresji choroby  
 PR (ang. *Partial Response*) – odpowiedź częściowa  
 PRE – prednizon  
 PSA (ang. *prostate-specific antigen*) – swoisty antygen sterczowy  
 PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej  
 PUO – Polska Unia Onkologii  
 RB (ang. *relative benefit*) – względna korzyść  
 RCT – randomizowane badanie kliniczne  
 RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) – kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych  
 RGK – rak gruczołu krokowego  
 Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)  
 RR (ang. *relative risk*) – ryzyko względne  
 TIF – czas do progresji wpływu zmęczenia na codzienną aktywność  
 TIFF – czas do poprawy wpływu zmęczenia na codzienną aktywność  
 TIFI – czas do poprawy nasilenia zmęczenia  
 TIP – czas do progresji nasilenia zmęczenia  
 TK – tomografia komputerowa  
 TPF (ang. *time to palliation of pain interference*) – czas do paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność  
 TPI (ang. *time to palliation of pain intensity*) – czas do paliacji nasilenia bólu  
 TPPF (ang. *time to progression of pain interference*) – czas do progresji wpływu bólu na codzienną aktywność  
 TPPI (ang. *time to progression of pain intensity*) – czas do progresji nasilenia bólu  
 TRUST – transrektalne USG  
 TSRE (ang. *time to first skeletal-related event*) – czas do wystąpienia pierwszych zdarzeń związanych z układem kostnym  
 TTPP (ang. *time to prostate-specific antigen progression*) – czas do progresji wg PSA  
 URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
 Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)  
 Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.)  
 WHO (ang. *World Health Organization*) – Światowa Organizacja Zdrowia  
 Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

### Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	11
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	12
2.5.2. Status rejestracyjny .....	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>14</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	22
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	23
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	28
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	28
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	28
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	40
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	44
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	49
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	50
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>51</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	51
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	51
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	55
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	56
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	56
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	58
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	61
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	61
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>62</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	62

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	67
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	68
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	68
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	70
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	73
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>74</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>74</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>74</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>75</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	75
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	75
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	76
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>77</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>78</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>80</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>85</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>88</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 2012.11.15

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło) 2013.05.15

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Zytiga (octan abirateronu) tabl. 250 mg, 120 szt. kod EAN: 590990896363

Wnioskowane wskazanie: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach programu lekowego  
 lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna  
 inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Janssen-Cilag International N.V.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

nie dotyczy

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

Poniżej wymieniono podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne aktualnie finansowane w ramach chemioterapii w rozpoznaniu C61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego):

1. Accord Healthcare Ltd. – Carboplatin Accord (carboplatinum), Cisplatinum Accord (cisplatinum), Docetaxel Accord (docetaxelum), Doxorubicinum Accord (doxorubicyna),
2. ActavisGroup PTC ehf. – Carboplatin Actavis (carboplatinum), Camitotic (docetaxelum), Gembin (gemcitabinum), Gitrabin (gemcitabinum),
3. Baxter Polska Sp. z o.o.- Endoxan (cyclophosphamidum), Holoxan (ifosfamidum),
4. Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG – Carboplatin-Ebewe (carboplatinum), Cisplatin- Ebewe (cisplatinum), Docetaxel-Ebewe (docetaxelum), Doxorubicin – Ebewe (doxorubicinum), Etoposid-Ebewe (etoposidum), Gemliquid (gemcitabinum), Gemsol (gemcitabinum), Vinorelbin-Ebewe (vinorelbinum),
5. Fresenius Kabi Oncology Plc. – BicalutamideKabi (bicalutamidum), Gemcit (gemcitabinum),
6. Gedeon Richter Plc – Vinblastin-Richter (vinblastini sulfas), Vincristin- Richter (vincristini sulfas),
7. Hospira UK Limited – Docetaxel Hospira (docetaxelum),
8. Instytut Biotechnologii i Antybiotyków – Biorubina (doxorubicinum),
9. Medac Gesellschaft fur klinische Specialpraparate mbH – Carbomedac (carboplatinum), Doxorubicinmedac (doxorubicinum), Gemcitabinemedac (gemcitabinum), Navirel (vinorelbinum),
10. Oncogenerika Sp. z o. o. – Binabic (bicalutamidum)
11. Pfizer Europe MA EEIG – CarboplatinPfizer (carboplatinum), Adriblastina PFS (doxorubicinum), Adriblastina R.D. (doxorubicinum),
12. Pierre Fabre Medicament – Navelbine (vinorelbinum),
13. STADA Arzneimittel AG – Bicastad (bicalutamidum),
14. SymPhar Sp. z o.o. – Symtabin (gemcitabinum),
15. TevaPharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – BicalutamideTeva (bicalutamidum), Cisplatin Teva (cisplatinum), Dacarbazin Teva (dacarbazinum), Docetaxel Teva (docetaxelum), VincristineTeva (vincristini sulfas),
16. Zakłady Farmaceutyczne Polfa Łódź S.A. – Gemcitabine Polfa Łódź (gemcitabinum),
17. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. – Bicalutamide Polpharma (bicalutamidum), Gemcitabine Polpharma (gemcitabinum), Vinorelbine Polpharma (vinorelbinum).

Źródło: Obwieszenie URPL, Obwieszenie MZ – 24.04.2013 r.



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 16.11.2012 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło pismo Ministra Zdrowia z dnia 15.11.2012 r. znak: MZ-PLA-460-15020-314/ISU/12 przekazujące kopię wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- **Zytiga (octan abirateronu) tabl. 250 mg, 120 szt. kod EAN: 590990896363**

we wskazaniu wynikającym ze złożonego **wniosku refundacyjnego** i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego w celu przygotowania w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji.

Do niniejszego wniosku dołączono komplet analiz:

- ██████████ „Zytiga® (abirateron) w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel – Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna”, Kraków 2012
- ██████████ „Zytiga® (abirateron) w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel - Analiza ekonomiczna”, Kraków 2012
- ██████████ „Zytiga® (abirateron) w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel - Analiza wpływu na system ochrony zdrowia”, Kraków 2012
- ██████████ „Zytiga® (abirateron) w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel – Analiza racjonalizacyjna”, Kraków 2012.

Podmiot odpowiedzialny poinformował, że w złożonym wniosku argumenty za objęciem refundacją przedstawiono „w analizie klinicznej, analizie ekonomicznej, analizie wpływu na system ochrony zdrowia i analizie racjonalizacyjnej”.

Przedłożone przez wnioskodawcę analizy nie spełniały wymagań określonych rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań. Agencja pismem z dnia 06.12.2012 r. znak: AOTM-OT-4351-27(5)/JM/2012 poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia i przekazała zakres brakujących informacji. Ministerstwo Zdrowia (MZ) pismem z dnia 10.12.2012 r. znak: MZ-PLR-460-16347-5/BR/12 poinformowało wnioskodawcę o zakresie niespełniania przez analizy dołączone do wniosku wymagań minimalnych i poprosiło o złożenie w terminie 14 dni przedmiotowego uzupełnienia. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg terminu na rozpatrzenie wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty.

W dniu 09.01.2013 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministra Zdrowia z dnia 09.01.2013 r. znak: MZ-PLA-460-14491-122/MP/12 informujące o zawieszeniu postępowania na wniosek podmiotu odpowiedzialnego. Pismem z dnia 04.04.2013 r., znak: MZ-PLR-460-16347-6/BR/13 Minister Zdrowia przekazał Agencji informacje o podjęciu postępowania w przedmiotowej sprawie. W dniu 18.04.2013 r. do Agencji wpłynęły pismem od MZ (znak: MZ-PLR-460-16347-7/BR/13) uzupełnienia analiz przekazane przez wnioskodawcę. W piśmie przekazującym wnioskodawca stwierdza, iż „Nie przeprowadzono dodatkowego wyszukiwania badań ekonomicznych w populacji szerszej niż wskazana, gdyż leczenie chorych z opornym na kastrację, rakiem gruczołu krokowego z progresją w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel, stanowiące przedmiot analizy, jest jedynym zarejestrowanym wskazaniem do stosowania abirateronu”. Należy zauważyć, iż ww. wskazanie było jedynym zarejestrowanym wskazaniem na dzień składania wniosku, natomiast nie na dzień przekazania uzupełnień. Biorąc również pod uwagę § 5. ust.1 pkt 3 rozporządzenia ws. minimalnych wymagań wnioskodawca zobowiązany jest do przeprowadzenia systematycznego wyszukania analiz ekonomicznych w populacji szerszej niż wskazana we wniosku w przypadku nie opublikowania analiz ekonomicznych we wskazanej populacji.

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

W 2012 r. substancję czynną: octan abirateronu w przedmiotowym wskazaniu oceniano w Agencji.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia.

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RK nr 34/2012 z dnia 18.06.2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 27/2012 z dnia 18.06.2012 r.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach <b>chemioterapii niestandardowej octanu abirateronu</b> w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Octan abirateronu, stosowany w połączeniu z prednizonem, <b>wyказuje efektywność kliniczną</b> w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, który uległ progresji w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Brak jest jednak wiarygodnych oszacowań efektywności kosztowej w Polsce. Dane brytyjskie (ok. 60 000 GBP/QALY) oraz cena leku w Polsce <b>sugerują, że lek jest kosztowo nieefektywny.</b></p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu <b>chemioterapii niestandardowej</b> ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel, do czasu uruchomienia odpowiedniego programu lekowego.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji rekomendując dalsze finansowanie przedmiotowego świadczenia, nie przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości (opinie członków Rady były podzielone).</p> <p>Docelowo, zasadne wydaje się rozważenie utworzenia odpowiedniego programu lekowego w miejsce istniejącego schematu finansowania świadczeń w ramach procedury chemioterapia niestandardowa. W ocenie Prezesa Agencji, przedmiotowa technologia medyczna jest <b>efektywna klinicznie</b> i wykazuje <b>akceptowalny profil bezpieczeństwa</b>. Mając na uwadze powyższe oraz korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania octanu abirateronu w niewielkiej, ściśle określonej populacji pacjentów, a także wytyczne wiodących towarzystw naukowych i stanowisk ekspertów klinicznych, zgodnie w swoich opiniach argumentujących za celowością finansowania przedmiotowej technologii ze środków publicznych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 47/2013 z dnia 29.04.2013 r.</p>	-	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel (II linia leczenia po docetakselu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do poziomu zapewniającego nieprzekroczenie ustawowego progu efektywności kosztowej.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup>, uważa, że leczenie chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego octanem abirateronu w II linii po terapii docetaksemem jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, przy jednoczesnej znacznej częstości występowania działań niepożądanych. Eksperti kliniczni podkreślają korzyści wynikające z doustnej drogi podania leku, dzięki czemu nie są generowane koszty związane hospitalizacją pacjenta w tym celu. Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że dla tej grupy chorych leczenie alternatywne sprowadza się w większości przypadków do leczenia paliatywnego, zasadne jest finansowanie technologii ze środków publicznych.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznała, że docelowo technologia powinna być finansowana w ramach programu lekowego, który będzie dedykowany zdefiniowanej grupie pacjentów z określonym algorytmem monitorowania stanu pacjenta, a warunkiem finansowania technologii w tym wskazaniu jest obniżenie ceny do wartości gwarantujących uzyskanie efektywności kosztowej, gdyż obecnie wskaźnik efektywności kosztowej terapii wielokrotnie przekracza ustawowy próg efektywności kosztowej przyjęty w Polsce.</p>

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>kabazytaksel</b>			
„Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel”	Stanowisko RK/RP nr 36/2012 z dnia 25.06.2012 r.  Rekomendacja Prezesa Agencji nr 28/2012 z dnia 25.06.2012 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za <b>zasadne usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel”.  <u>Uzasadnienie:</u> Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem <b>wykazuje skuteczność kliniczną</b> w przedmiotowym wskazaniu. Jednakże z powodu wartości wskaźników efektywności/użyteczności kosztowej powyżej przyjętego w Polsce progu opłacalności, należy uznać terapię kabazytakselem za <b>kosztowo nieefektywną</b> .	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b> , z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu <b>chemioterapii niestandardowej</b> , świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.  <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości. Niewielkie wydłużenie wskaźników przeżycia wobec wysokiego ryzyka działań niepożądanych (powikłania o znacznym nasileniu i stanowiące zagrożenie życia) oraz <b>wysoki koszt terapii</b> uzasadniają usunięcie przedmiotowej technologii medycznej. Dodatkowo brak jest udokumentowania korzystnego wpływu kabazytakselu na wskaźniki jakości życia chorych a odnalezione, opublikowane rekomendacje finansowe poszczególnych krajów w większości są negatywne (brak efektywności kosztowej przedmiotowej terapii).

### 2.4. Problem zdrowotny

#### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Rak gruczołu krokowego to złośliwy nowotwór wywodzący się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego [Krzemieński 2012].

Kryteria kwalifikacji pacjentów do projektu programu lekowego podano w punkcie 2.5.3. niniejszej AWA.

#### Epidemiologia

W Polsce rak ten plasuje się na 2. miejscu wśród zachorowań na nowotwory złośliwe i stanowi 12,7% wszystkich nowotworów. Natomiast w Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów [Krzemieński 2012].

Rozpoznawany jest u mężczyzn głównie > 50 r.ż. [Krzemieński 2012] lub > 65 r.ż. [PUO 2011].

Na całym świecie częstość występowania postaci utajonej (wykrywanej autopsyjnie) jest zbliżona. Natomiast w krajach Europy Zachodniej częstość postaci dziedzicznej szacuje się na < 10% (brak danych dla Polski) [Krzemieński 2012].

Tabela 3. Dane liczbowe z Krajowego Rejestru Nowotworów dla rozpoznania ICD-10 C.61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) wśród mężczyzn [<http://85.128.14.124/krm/>].

Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr	2010 r.	2009 r.	2008 r.	2007 r.
Zachorowania	Liczba	9 273	9 142	8 269	7 638
	Współczynnik standaryzowany*	32,3	32,8	29,9	28,3
Zgony	Liczba	3 940	4 041	3 892	3 932
	Współczynnik standaryzowany*	12,4	13,1	12,9	13,4

\*na 100 000 mieszkańców.

#### Etiologia i patogeneza

Do czynników ryzyka zalicza się: wiek oraz predyspozycję genetyczną (2 x większe ryzyko zachorowania, jeżeli chorował krewny 1. stopnia i 5-11 x większe ryzyko, gdy chorowało ≥ 2 krewnych 1. stopnia) [Krzemieński 2012].

## Obraz kliniczny

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego zwykle nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości takie jak w łagodnym rozroście gruczołu krokowego (częstomocz, nykturia, nagłace parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu). Sporadycznie spotyka się krwinkomocz. W zaawansowanym stadium choroby mogą wystąpić: ból kostny (np. w okolicy lędźwiowego odcinka kręgosłupa), utrata masy ciała, rzadziej objawy ucisku na rdzeń kręgowy.

Podczas badania palpacyjnego można wykryć guz zlokalizowany w tylnej i bocznych częściach stercza (25-30% guzów jest niewykrywalnych). Najczęściej wyczuwa się niesymetryczne obszary stwardnień lub guzki [Krzemieniecki 2012].

## Diagnostyka

Do badań pomocniczych należą: badania laboratoryjne (zwiększone stężenie swoistego antygenu sterczowego – PSA), USG przezodbytnicza (TRUST) i badania mikroskopowe.

Rozpoznanie dokonuje się na podstawie badań cytologicznych lub histologicznych. Złotym standardem jest badanie histologiczne wycinków pobranych metodą biopsji gruboigłowej rdzeniowej pod kontrolą TRUST.

Zaawansowanie choroby określa się na podstawie badania palcem przez odbytnicę, TRUS oraz TK jamy brzusznej i miednicy, czasem MR z cewką doodbytniczą (w sytuacji naciekania pęcherzyków nasiennych) [Krzemieniecki 2012].

## Leczenie i cele leczenia

Wybór metody leczenia zależy od zaawansowania choroby, stanu ogólnego i wieku pacjenta.

U chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (dawniej – hormonoopornego) stosuje się paliatywną chemioterapię oraz radioterapię przerzutów. Przyjmuje się, żeby w trakcie chemioterapii kontynuować wcześniej rozpoczęte leczenie hormonalne analogiem LHRH. W Europie w ramach chemioterapii paliatywnej stosuje się: mitoksantron, docetaksel, kabazytaksel i abirateron. Jej celem jest wydłużenie czasu przeżycia (np. docetaksel, kabazytaksel, abirateron) i zmniejszenie dolegliwości bólowych (mitoksantron, docetaksel, abirateron).

W przypadku powikłań zaawansowanej choroby (np. złamania patologiczne, wodonercze, niedokrwistość, ból) podejmuje się staranne leczenie objawowe [PUO 2011].

## Przebieg naturalny i rokowanie

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 narządy, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonерwowych. 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.

Przeżycie pacjentów zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Osoby z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem – 1-3 lata [Krzemieniecki 2012].

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego [CHPL Zytiga, wnioszek refundacyjny]

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Zytiga 250, tabl., 250 mg, 120 tabl., EAN 13: 5909990896363
Substancja czynna	octan abirateronu
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania	Octan abirateronu (Zytiga) jest zamieniany <i>in vivo</i> do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17, który jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. Leczenie produktem leczniczym Zytiga zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z agonistami





leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</li> <li>• w stanie sprawności 0-1 według klasyfikacji WHO;</li> <li>• w wieku powyżej 18. roku życia.</li> </ul> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<p><u>Kryteria wyłączenia z programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wystąpienie objawów nadwrażliwości na octan abirateronu lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>• progresja choroby w trakcie stosowania leku;</li> <li>• wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;</li> <li>• rezygnacja świadczeniobiorcy.</li> </ul> <p><u>Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>• umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa B lub C wg Child-Pugh);</li> <li>• aktywność aminotransferaz równa lub przekraczająca 2,5-krotną wartość górnej zakresu normy;</li> <li>• wcześniejsze stosowanie ketokonazolu;</li> <li>• niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego.</li> </ul>
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<p>Zalecana dawka octanu abirateronu wynosi 1000 mg (4 tabletki po 250 mg) i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. Leku nie wolno przyjmować razem z pokarmem (zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron).</p> <p>Octan abirateronu należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.</p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii, w trakcie leczenia abirateronem należy utrzymać supresję androgenową, z zastosowaniem antagonistów LHRH.</p> <p>Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania w sytuacji i w zakresie wskazanym w ChPL.</p>
<b>Czas leczenia w programie</b>	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p><u>Badania przy kwalifikacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• histopatologiczne lub cytologiczne potwierdzenie rozpoznania raka gruczołu krokowego;</li> <li>• ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kategorii niewydolności wątroby wg Child-Pugh przed rozpoczęciem leczenia);</li> <li>• scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej);</li> <li>• obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej;</li> <li>• oznaczenie stężenia PSA.</li> </ul> <p><u>Monitorowanie leczenia.</u></p> <p>Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące;</li> <li>• obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji;</li> <li>• ocena aktywności aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc;</li> <li>• inne badania w zależności od sytuacji klinicznej.</li> </ul>

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

**Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.**

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego (CMKP), 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>Po niepowodzeniu terapii docetakselem, jako II linię leczenia mCRPC zaleca się terapię kabazytakselem.</li> <li>U chorych z dobrą odpowiedzią na chemioterapię docetakselem można rozważać reindukcję, czyli podanie docetakselu w II linii</li> </ul>
Polska	Polska Unia Onkologii (PUO), 2011	<p>W II linii leczenia u chorych na mCRPC wcześniej otrzymujących docetaksel możliwa jest terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kabazytakselem skojarzonym z prednizonem (nieskuteczny u chorych, którzy dostali wcześniej &lt; 3cykle chemioterapii docetakselem</li> <li>Abirateronem skojarzonym z prednizonem (wydłuża średni czas przeżycia o 4-5 miesięcy, zmniejsza dolegliwości bólowe i opóźnia niepożądane wydarzenia kostne).</li> </ul>
Europa	European Association of Urology (EAU), 2013	<p>U pacjentów z opornym na kastrację raku gruczołu krokowego z przerzutami stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Docetaksel lub mitoksantron z prednizonem lub hydrokortyzonem (kat A).</li> </ul> <p>U pacjentów po niepowodzeniu stosowania docetakselu (jako I linii leczenia) stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kabazytaksel, octan abirateronu lub enzalutamid (jako II linię leczenia) (kat A).</li> <li>Docetaksle jako II linię leczenia można zaproponować pacjentom, którzy wcześniej odpowiedzieli na leczenie nim (kat. B). Jest to także opcja dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia kabazytakselem, octanem abirateronu lub enzalutamidem (kat B).</li> <li>U mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, którzy nie kwalifikują się lub mają progresję po leczeniu docetakselem terapia alfaradinem (chlorek radu-223) wykazała poprawę przeżycia (kat. A).</li> </ul>
Europa	European Society for Clinical Oncology (ESMO), 2010	<p>Po niepowodzeniu terapii docetakselem, zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Antyandrogeny (flutamid) w drugiej linii</li> <li>Kortykosteroidy (prednizon lub deksametazon) w trzeciej linii</li> <li>Terapia hormonalna (estrogen lub ketokonazol) w czwartej linii</li> </ul>
Francja	Prescrire, 2012	<p>Nie istnieje standardowa terapia II linii w leczeniu mCRPC. Możliwe są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem- stosowany, lecz bez udowodnionego wpływu na ogólny czas przeżycia</li> <li>Abirateron w skojarzeniu z prednizonem- wydłuża całkowity czas przeżycia, przy jednoczesnym powodowaniu znacznych efektów niepożądanych <ul style="list-style-type: none"> <li>Kabazytaksel- wysoko toksyczny, bez udowodnionego wpływu na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia</li> <li>Docetaksel w skojarzeniu z prednizonem stosowany w leczeniu paliatywnym, gdy nie istnieje terapia alternatywna</li> </ul> </li> </ul>
Kanada	Canadian Urological Association (CUA), 2010	<p>Nie zidentyfikowano terapii, która poprawia czas przeżycia i jakość życia pacjentów, wśród których nastąpiło wznowienie choroby po chemioterapii docetakselem.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mitoksantron uznawany jest za terapię II linii, lecz ma ograniczone działanie i zwiększa toksyczność;</li> <li>U pacjentów, którzy nie wykazują jednoznacznie oporności na docetaksel dopuszcza się jego ponowne podanie jako leczenie II linii</li> </ul>
USA	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2013	<p>W przedmiotowym wskazaniu rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Octan abirateronu (kat. 1) <ul style="list-style-type: none"> <li>Enzalutamid (kat. 1)</li> <li>Kabazytaksel (kat. 1)</li> </ul> </li> <li>Terapia ratunkowa (kat. 2A)</li> <li>Reindukcja docetakselu (kat. 2A) <ul style="list-style-type: none"> <li>Mitoksantron (kat. 2A)</li> </ul> </li> </ul>

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

		<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne drugorzędne terapie hormonalne (antyandrogeny, wycofanie antyandrogenów, ketokonazol, sterydy) (kat. 2A) <ul style="list-style-type: none"> <li>Sipuleucel-T<sup>1</sup>(kat. 2A)</li> <li>Badania kliniczne (kat. 2A)</li> </ul> </li> </ul>
--	--	---

Kat. 1 lub A – rekomendacja oparta na dowodach o wysokiej wiarygodności, na jej temat osiągnięto jednomyślną opinię Rady; Kat. 2A – rekomendacja oparta na dowodach o wysokiej wiarygodności, na jej temat nie osiągnięto jednomyślnej opinii Rady; kat. B – rekomendacja wydana na podstawie prawidłowo zaprojektowanego badania klinicznego, ale bez RCT;<sup>1</sup> Szczepionka przeciwko hormonoopornemu nowotworowi gruczołu krokowego.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	brak aktywnego leczenia: zdecydowana większość chorych mitoksantron + prednizon: ok. 5% chorych ponowne leczenie docetaksem: ok. 10% chorych kabazytaksel: pojedyncze przypadki	brak aktywnego leczenia	brak aktywnego leczenia	brak skutecznych, dostępnych technologii	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych (2011): kabazytaksel, abirateron European Association of Urology Guidelines (2011): kabazytaksel, ponowne leczenie docetaksem
[REDAKTOWANE]	Brak innych technologii, ty ko możliwe terapie alternatywne w prospektywnych badaniach klinicznych	MDV3100 - antyandrogen. kabazytaksel jako chemioterapia ratująca	brak	Octan abirateronu	Octan abirateronu, kabazytaksel
[REDAKTOWANE]	Obecnie brak jest w Polsce możliwości leczenia chorych z rakiem stercza opornych na kastrację po terapii docetaksem	Obecnie jedyną opcją przy braku możliwości leczenia II rzutu po docetakselu są manipulacje hormonalne, leczenie paliatywne p. bólowe lub brak aktywnego leczenia	Brak jest obecnie w Polsce chemioterapii II rzutu raka stercza opornego na kastrację.	Brak takiego postępowania.	European Association of Urology Guidelines 2012 Edition (zalecenia te zostały przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne „ Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza” Wydawnictwo PTU 2011)
[REDAKTOWANE]	Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami PTOK jedyne teki, których stosowanie jest uzasadnione w omawianej w niniejszym dokumencie sytuacji klinicznej to octan abirateronu i kabazytaksel. W niektórych ośrodkach w kraju stosuje się czasami mitoksantron jednak nie znajduje to uzasadnienia w dostępnej literaturze medycznej.	Brak aktywnego leczenia, obserwacja	Obserwacja	Aktualnie nie ma żadnej rekomendowanej strategii terapeutycznej do leczenia chorych po niepowodzeniu terapii docetaksem	W rekomendacjach PTOK dotyczących leczenia raka gruczołu krokowego sugeruje się możliwość stosowania octanu abirateronu lub kabazytakselu



leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

W tabeli poniżej przedstawiono stanowisko otrzymane od organizacji pacjentów.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w opinii przedstawiciela organizacji pacjentów.

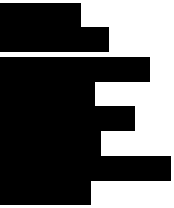
Przedstawiciel organizacji reprezentującej pacjentów	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	„Dostępna nam wiedza pozwala przyjąć, że octan abirateronu ze względu na swoją unikalną budowę i mechanizm działania nie może być porównywany z innymi technologiami medycznymi i nie może być zastąpiony przez inną technologię medyczną. Jest skuteczny w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka prostaty u mężczyzn opornego na kastrację, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii.”	„Octan abirateronu jest jedynym lekiem dostępnym w Polsce, który ze względu na swoją unikalną budowę i skuteczny mechanizm działania nie może być porównywany z żadną dotychczas stosowaną w leczeniu raka prostaty z przerzutami technologią.”	„Nie jest nam znana żadna inna technologia (tańsza?) tak skutecznie lecząca nowotwory wskazane powyżej”	„Najskuteczniejsza technologia wśród stosowanych w Polsce we wskazaniu podanym na początku formularza jest octan abirateronu. Są pozytywne wyniki badań opublikowane w „New England Journal of Medicine”. W maju br., brytyjski NICE po zapoznaniu się z analizami farmakoekonomicznymi wydał pozytywną rekomendację dla finansowania abirateronu w ramach systemu ubezpieczeń zdrowotnych.”	„Na podstawie wyników badania klinicznego III fazy COU-AA-301 octan abirateronu został zarejestrowany do leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka prostaty opornego na kastrację u mężczyzn, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii. Priorytetową skuteczność tego leku”

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w rozpoznaniu C61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) [Obwieszczenie MZ – 24.04.2013 r.].

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej:</b> Leki, stosowane w ramach <b>chemioterapii</b> w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Bicalutamidum	BICALUTAMIDE KABI, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990870950	1002.0 Bicalutamidum	16,20	17,17	17,17	C61	bezpłatne	0
	Bicalutamide Polpharma 50 mg, tabl. powł.	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	5909990052981		98,28	104,18	104,18	C61	bezpłatne	0
	Bicalutamide Teva, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	5909990057436		67,44	71,49	71,49	C61	bezpłatne	0
	BICASTAD, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990651368		27,22	28,85	28,85	C61	bezpłatne	0
	BINABIC, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990696963		75,60	80,14	80,14	C61	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,90	20,03	16,60	C61	bezpłatne	0
		1 fiol. po 15 ml	5909990816163		41,90	44,41	44,41	C61	bezpłatne	0
		1 fiol. po 45 ml	5909990816170		102,06	108,18	108,18	C61	bezpłatne	0
		1 fiol. po 60 ml	5909990816187		193,32	204,92	199,24	C61	bezpłatne	0
		1 fiol. po 100 ml	5909990816194		270,00	286,20	286,20	C61	bezpłatne	0

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990450015		22,68	24,04	16,60	C61	bezpłatne	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 15 ml	5909990450022		58,32	61,82	49,81	C61	bezpłatne	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol. a 45 ml	5909990450039		168,48	178,59	149,43	C61	bezpłatne	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol. a 60 ml	5909990662753		194,40	206,06	199,24	C61	bezpłatne	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990662760		270,00	286,20	286,20	C61	bezpłatne	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733		46,99	49,81	49,81	C61	bezpłatne	0
		1 fiol. a 45 ml	5909990776740		123,90	131,33	131,33	C61	bezpłatne	0
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990787371		172,80	183,17	149,43	C61	bezpłatne	0
		1 fiol. a 5 ml	5909990787388		19,44	20,61	16,60	C61	Bezpłatne	0
		1 fiol. a 15 ml	5909990787395		43,20	45,79	45,79	C61	Bezpłatne	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 60 ml	5909990787401		216,00	228,96	199,24	C61	Bezpłatne	0
		1 fiol. a 5 ml	5909990477418		24,84	26,33	16,60	C61	Bezpłatne	0
		1 fiol. a 15 ml	5909990477425		41,91	44,42	44,42	C61	Bezpłatne	0
			1 fiol. a 45 ml		5909990477432	102,29	108,43	108,43	C61	Bezpłatne
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,57	9,57	C61	Bezpłatne	0
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990180820		21,60	22,90	22,90	C61	Bezpłatne	0
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990180837		37,80	40,07	40,07	C61	Bezpłatne	0
	CisplatinTeva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990722600		8,64	9,16	9,16	C61	Bezpłatne	0
		1 fiol. a 50 ml	5909990722631		34,56	36,63	36,63	C61	Bezpłatne	0
		1 fiol. a 100 ml	5909990722648		67,50	71,55	71,55	C61	Bezpłatne	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745		8,64	9,16	9,16	C61	bezpłatne	0
		1 fiol. a 50 ml	5909990838769		34,56	36,63	36,63	C61	bezpłatne	0
1 fiol. a 100 ml		5909990894772	66,96	70,98	70,98	C61	bezpłatne	0		
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg 50 draż.	50 draż	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,87	76,87	C61	Bezpłatne	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan, 200 mg	1 fiol. s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,45	15,45	C61	Bezpłatne	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019		54,96	58,26	58,26	C61	Bezpłatne	0
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwan i infuzji, 100 mg	10 fiol	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	208,53	164,34	C61	Bezpłatne	0
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwania infuzji, 200 mg	10 fiol	5909990467020		310,07	328,67	328,67	C61	Bezpłatne	0

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990810987	1013.0, Docetaxelum	228,42	242,13	244,41	C61	Bezpłatne	0
		1 fiol. a 4 ml	5909990810994		857,84	909,31	909,31	C61	Bezpłatne	0
		1 fiol. a 7 ml	5909990811007		2 247,70	2 382,56	2 382,56	C61	Bezpłatne	0
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990777006		246,02	260,78	260,78	C61	Bezpłatne	0
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg	1 fiol. a 8 ml	5909990777020		997,27	1 057,11	1 057,11	C61	Bezpłatne	0
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. a 16 ml	5909990850280		1 053,97	1 117,21	1 117,21	C61	Bezpłatne	0
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990994557		64,80	68,69	68,69	C61	bezpłatne	0
		1 fiol. a 4 ml	5909990994564		263,87	279,70	279,70	C61	bezpłatne	0
		1 fiol. a 8 ml	5909990994601		496,07	525,83	525,83	C61	bezpłatne	0
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990786466		64,80	68,69	68,69	C61	Bezpłatne	0
		1 fiol. a 8 ml	5909990786473		259,20	274,75	274,75	C61	Bezpłatne	0
		1 fiol. a 16 ml	5909990786480		486,00	515,16	515,16	C61	Bezpłatne	0
	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml	1 fiol. 0,5 ml + 1 fiol. rozp. 1,5 ml	5909990744688		70,92	75,18	75,18	C61	Bezpłatne	0
Doxorubicinum	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,59	9,16	C61	Bezpłatne	0
		1 fiol. a 25 ml	5909990471027		36,72	38,92	38,92	C61	Bezpłatne	0
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612		10,93	11,59	9,16	C61	Bezpłatne	0
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711		36,72	38,92	38,92	C61	Bezpłatne	0
	BIORUBINA , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990129515		8,96	9,50	9,16	C61	Bezpłatne	0
	BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	5909990842216		37,80	40,07	40,07	C61	Bezpłatne	0
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517		8,96	9,50	9,16	C61	Bezpłatne	0
	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991128524		34,56	36,63	36,63	C61	Bezpłatne	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011		9,01	9,55	9,16	C61	Bezpłatne	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028		43,20	45,79	45,79	C61	Bezpłatne	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837		86,40	91,58	91,58	C61	Bezpłatne	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844		172,80	183,17	183,16	C61	Bezpłatne	0
	Doxorubicinmedac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990859405		16,09	17,06	9,16	C61	Bezpłatne	0
		1 fiol. a 10 ml	5909990859443		30,24	32,05	18,32	C61	Bezpłatne	0
		1 fiol. a 25 ml	5909990859474		38,88	41,21	41,21	C61	Bezpłatne	0
1 fiol. a 75 ml		5909990859481	103,68	109,90	109,90	C61	Bezpłatne	0		
1 fiol. a 100 ml		5909990859535	138,24	146,53	146,53	C61	Bezpłatne	0		

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25ml	5909990851393		36,73	38,93	38,93	C61	Bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	16,03	11,45	C61	Bezpłatne	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115		21,60	22,90	22,90	C61	Bezpłatne	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214		43,20	45,79	45,79	C61	Bezpłatne	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313		86,40	91,58	91,58	C61	Bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990832941	1020.0, Gemcitabinum	170,50	180,73	109,90	C61	Bezpłatne	0
		1 fiol. a 5 ml	5909990832958		36,78	38,99	21,98	C61	Bezpłatne	0
		1 fiol. a 50 ml	5909990832965		493,13	522,72	219,80	C61	Bezpłatne	0
	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990775200		19,44	20,61	20,61	C61	Bezpłatne	0
		1 fiol. a 50 ml	5909990775224		72,36	76,70	76,70	C61	Bezpłatne	0
		1 fiol. a 2 g	5909990818143		140,40	148,82	148,82	C61	Bezpłatne	0
	Gemcitabine medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990766390		32,40	34,34	21,98	C61	Bezpłatne	0
		1 fiol. a 50 ml	5909990766406		108,00	114,48	109,90	C61	Bezpłatne	0
		1 fiol. a 100 ml	5909990766437		162,00	171,72	164,85	C61	Bezpłatne	0
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297		20,74	21,98	21,98	C61	Bezpłatne	0
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365		64,10	67,95	67,95	C61	Bezpłatne	0
	Gemcitabine Polpharma, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990697069		52,92	56,10	21,98	C61	Bezpłatne	0
	Gemcitabine Polpharma, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol. a 50 ml	5909990697076		264,60	280,48	109,90	C61	Bezpłatne	0
	Gemliquin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990770052		54,00	57,24	21,98	C61	Bezpłatne	0
	Gemliquin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990770069		135,00	143,10	54,95	C61	Bezpłatne	0
	Gemliquin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990770076		270,00	286,20	109,90	C61	Bezpłatne	0
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990870998		54,00	57,24	21,98	C61	Bezpłatne	0
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990871032		270,00	286,20	109,90	C61	Bezpłatne	0
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990871049		540,00	572,40	219,80	C61	Bezpłatne	0
	Gitrabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 0,2 g	5909990714612		36,78	38,99	21,98	C61	Bezpłatne	0
1 fiol. a 1g		5909990783434	170,50	180,73	109,90	C61	Bezpłatne	0		
1 fiol. a 2 g		5909990783441	341,00	361,46	219,80	C61	Bezpłatne	0		

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

	Symtabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 0,2 g	5909990828128		43,20	45,79	21,98	C61	Bezpłatne	0	
	Symtabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	5 fiol. a 0,2g	5909990828142		216,00	228,96	109,90	C61	Bezpłatne	0	
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	127,65	127,65	C61	Bezpłatne	0	
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217		217,62	230,68	230,68	C61	Bezpłatne	0	
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216,00	228,96	228,96	C61	Bezpłatne	0	
Vincristini sulfas	VincristineTeva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19	27,76	27,76	C61	Bezpłatne	0	
		1 fiol. a 5 ml	5909990669523		125,71	133,25	133,25	C61	Bezpłatne	0	
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413		259,20	274,75	274,75	C61	Bezpłatne	0	
Vinorelbinum	Navelbine , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. a 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	740,84	785,29	785,28	C61	Bezpłatne	0	
		10 amp. a 5 ml	5909990173624		3 704,173	3 926,42	3 926,42	C61	Bezpłatne	0	
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 1 ml	5909990573325		745,20	789,91	785,28	C61	Bezpłatne	0	
		10 fiol. a 5 ml	5909990573349		1 490,40	1 579,82	1 579,82	C61	Bezpłatne	0	
	Vinorelbin Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 5 ml	5909990731374		1 058,40	1 121,90	1 121,90	C61	Bezpłatne	0	
	Vinorelbin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 1 ml	5909990573172		64,80	68,69	68,69	C61	Bezpłatne	0	
	Vinorelbin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990573189		291,60	309,10	309,10	C61	Bezpłatne	0	
	Navelbine , kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016		1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	185,07	185,07	C61	Bezpłatne	0
	Navelbine , kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115		261,88	277,59	277,59	C61	Bezpłatne	0	

Substancja czynna mitoksantron jest finansowana w ramach chemioterapii w katalogu świadczeń dodatkowych (substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej) – import docelowy.

<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5397>

Zgodnie z pismem z NFZ z dnia 02.01.2013 r., znak: NFZ/CF/DGL/2012/073/0495/W/34810/ALA w 2012 r. substancje czynne tj.: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, winorelbina nie były stosowane w 2012 r. u żadnego pacjenta  $\geq 18$  roku życia z rozpoznaniem C61 lub otrzymywali je pojedynczy pacjenci ( $n < 4$ ). Natomiast bikalutamidem, docetakselem i mitoksantronem leczono większą liczbę chorych (odpowiednio 620, 82 i 13). Należy mieć jednak na uwadze, że bikalutamid jest antyandrogenem niesteroidowym, a zgodnie z ChPLami stosowany jest w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego w skojarzeniu z analogiem LHRH lub kastracją chirurgiczną i/lub u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego i wysokim ryzykiem progresji w monoterapii lub leczeniu adjuwantowym do radykalnej prostatektomii lub radioterapii.



### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla octanu abirateronu w populacji z opornym na kastrację przerzutowym rakiem gruczołu krokowego po wcześniejszej chemioterapii docetakselem w analizie efektywności klinicznej (AKL) wnioskodawcy wskazano 4 opcje terapeutyczne: objawowe postępowanie paliatywne, docetaksel, kabazytaksel i mitoksantron. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdej opcji terapeutycznej, wraz z komentarzem analityka AOTM przedstawia Tabela 12.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru.

Komparator w AKL wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Komparator 1 <b>Objawowe postępowanie paliatywne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- najczęściej stosowana opcja terapeutyczna w przedmiotowym wskazaniu w Polsce (ok. 60-70% wszystkich pacjentów),</li> <li>- wymieniane przez 2 ekspertów klinicznych jako najczęściej stosowana metoda postępowania po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii docetakselem (60-63%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wymienione przez 3 ekspertów klinicznych jako technologia, która może zastąpić octan abirateronu i 1 praktyka jako leczenie aktualnie stosowane w ocenianym wskazaniu w Polsce oraz najtańsze.</li> </ul>
Komparator 2 <b>Docetaksel</b> – powtórna terapia w skojarzeniu ze steroidami	<ul style="list-style-type: none"> <li>- stosowany często w praktyce klinicznej (ok. 30%) u części chorych, u których wykazano dobrą odpowiedź na pierwotną chemioterapię docetakselem w przerzutowym opornym na kastrację raku gruczołu krokowego z progresją,</li> <li>- dostępne dowody naukowe ograniczone są do retrospektywnych i prospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej,</li> <li>- jest zarejestrowany centralnie w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia pacjentów z hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (wg ChPL Taxotere),</li> <li>- zalecany do stosowania w wytycznych klinicznych: polskiej – PUO 2012 i zagranicznych – NCCN 2012, EAU 2012,</li> <li>- wymieniany przez 2 ekspertów klinicznych jako opcja terapeutyczna stosowana u 18-30% pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii docetakselem,</li> <li>- finansowany w ramach chemioterapii m.in. w leczeniu raka gruczołu krokowego.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wymieniony przez 1 eksperta klinicznego jako technologia aktualnie stosowana w ocenianym wskazaniu w Polsce i 1 praktyka jako leczenie zalecane w wytycznych (EAU 2011),</li> <li>- zalecany do stosowania w polskiej (CMKP 2009) i zagranicznych (NCCN 2013, EAU 2013, Prescrire 2012, CaUA 2010) wytycznych klinicznych.</li> </ul>
Komparator 3 <b>Kabazytaksel</b> w skojarzeniu ze steroidami	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nowa opcja terapeutyczna,</li> <li>- dostępne dowody naukowe to RCT obejmujące przedmiotową populację pacjentów,</li> <li>- jest zarejestrowany centralnie w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia pacjentów z hormonooopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematami chemioterapii zawierającymi docetaksel (wg ChPL Jevtana),</li> <li>- zalecany do stosowania w wytycznych klinicznych: polskiej – PUO 2011 i zagranicznych – NCCN 2012, EAU 2012,</li> <li>- wymieniany przez 2 ekspertów klinicznych jako opcja terapeutyczna stosowana u 3,5-5% pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii docetakselem,</li> <li>- niezalecany przez NICE 2012 i AOTM 2012 w ocenianym wskazaniu,</li> <li>- finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wymieniony przez 1 eksperta klinicznego jako technologia, która może zastąpić octan abirateronu, 3 praktyków jako opcja terapeutyczna zalecana w wytycznych klinicznych (PUO 2011, EAU 2011) i 2 – jako technologia aktualnie stosowana w ocenianym wskazaniu w Polsce,</li> <li>- zalecany do stosowania w polskich (PUO 2011, CMKP 2009) i zagranicznych (NCCN 2013, EAU 2013, Prescrire 2012) wytycznych klinicznych.</li> </ul>
Komparator 4 <b>Mitoksantron</b> w skojarzeniu ze steroidami	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jest zarejestrowany w Polsce w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na leczenie hormonalne (Mitoksantrone),</li> <li>- zalecany do stosowania w wytycznych klinicznych: polskiej – PUO 2012 i amerykańskiej – NCCN 2012,</li> <li>- wymieniany przez 2 ekspertów klinicznych jako opcja terapeutyczna stosowana u 1,5-9% pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii docetakselem,</li> <li>- finansowany w ramach chemioterapii w trybie importu docelowego.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wymieniony przez 2 ekspertów klinicznych jako technologia obecnie stosowana w ocenianym wskazaniu w Polsce,</li> <li>- zalecany do stosowania w zagranicznych (NCCN 2013, EAU 2013, Prescrire 2012, CaUA 2010) wytycznych klinicznych.</li> </ul>

Wybrane przez autorów AKL wnioskodawcy technologie alternatywne dla octanu abirateronu są stosowane w ocenianym wskazaniu, zgodnie ze standardami i wytycznymi praktyki klinicznej, a także finansowane w przedmiotowym lub szerszym wskazaniu w Polsce.

Wytyczne kliniczne polskie (PUO 2011, CMKP 2009) i zagraniczne (NCCN 2013, EAU 2013, Prescrire 2012, CaUA 2010) zalecają stosowanie kabazytakselu lub docetakselu (po uzyskaniu dobrej odpowiedzi w I linii

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

leczenia), dodatkowo w zagranicznych zaleceniach wymieniono także: mitoksantron (NCCN 2013, Prescrire 2012, CaUA 2010), antyandrogeny, np. flutamid (ESMO 2010) i enzalutamid (NCCN 2013).

Eksperti kliniczni, do których AOTM wystąpiła z prośbą o opinię, jako komparatory, które mogą zastąpić oceniany lek wskazali: MDV3100 – antyandrogen, kabazytaksel, manipulacje hormonalne, leczenie paliatywne przeciwbólowe, brak aktywnego leczenia lub obserwację, jako technologie aktualnie stosowane w przedmiotowym wskazaniu w Polsce: brak aktywnego leczenia, kabazytaksel, mitoksantron, ponowne leczenie docetakselem, jako technologię najtańszą: obserwację lub brak aktywnego leczenia, a jako technologię zalecaną w wytycznych klinicznych – kabazytaksel i ponowne leczenie docetakselem.

Antyandrogeny np. enzalutamid (wcześniej MDV3100) znajduje się w trakcie rejestracji centralnej w leczeniu mężczyzn z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, po wcześniejszej chemioterapii opartej na docelakselu, natomiast flutamid stosuje się w hormonoterapii raka gruczołu krokowego, w związku z czym nie stanowią komparatorów dla ocenianej technologii.

Podsumowując, analityk AOTM, uważa że autorzy AKL wnioskodawcy poprawnie wybrali technologie alternatywne dla octanu abirateronu w przedmiotowym wskazaniu.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do AKL wnioskodawcy włączono 4 przeglądy systematyczne: Beltran 2011, Sonpavde 2011, Pagliarulo 2010 (data wyszukiwania: do 04.01.2012 r.) oraz raport oceniający Connock 2011 (data aktualizacji wyszukiwania: do 14.05.2012 r.) dotyczące stosowania octanu abirateronu u chorych z rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację.

Dodatkowo analityk AOTM odnalazł 3 przeglądy systematyczne: Agarwal 2012, Cersosimo 2012 i Nandha 2012, które włączono do niniejszej AWA.

W poniżej opisanych przeglądach systematycznych przedstawiono wyniki i wnioski odnoszące się głównie do pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutem po chemioterapii. Nie zaprezentowano wyników z innych badań włączanych do niniejszych przeglądów, ponieważ dotyczyły one nieodpowiednich populacji chorych albo interwencji nieuwzględnionych w AKL wnioskodawcy.

Tabela 13. Opublikowane przeglądy systematyczne oceniające efektywność kliniczną octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego [wg tab. 13-15 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych].

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Agarwal 2012</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak (2 autorów przeglądu otrzymało wsparcie badawcze od firm farmaceutycznych w tym Janssen).</p>	<p><b>Cel:</b> przegląd nowej generacji leków celowanych w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego z przerzutami. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa. <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> 18.10.2011 r. (Medline), doniesienia naukowe z ostatnich 5 lat (ASCO, AUA, ESMO, EAU).</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami. <b>Interwencje:</b> terapie celowane, leki biologiczne, immunoterapia. <b>Komparatory:</b> brak danych. <b>Punkty końcowe:</b> brak danych. <b>Metodyka:</b> <b>prospektywne</b> badania kliniczne, badania przedkliniczne i badania retrospektywne. <b>Inne:</b> brak danych.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 2 badania III fazy (de Bono 2011, NCT00887198). <b>Kluczowe wyniki:</b> W grupie octanu abirateronu z prednizonem w porównaniu z placebo z prednizonem wykazano istotne statystycznie wydłużenie mediany przeżycia całkowitego (14,8 vs 10,9 miesiąca, p&lt;0,001). <b>Wnioski autorów:</b> Pomimo, że ostatnio zarejestrowano dużo leków w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, poprawa przeżycia całkowitego pozostaje niewielka, wszyscy pacjenci ostatecznie doświadczają progresji choroby i wczesnego zgonu. Konieczne są dalsze badania i ścisła współpraca pomiędzy badaczami w celu określenia dalszych postępów.</p>
<p><b>Cersosimo 2012</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak danych (autor nie zadeklarował konfliktu interesów).</p>	<p><b>Cel:</b> przegląd aktywności 3 nowych leków zatwierdzonych do leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację: sipuleucel-T, kabazytaksel, octan abirateronu. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa. <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> 1977-czerwiec 2012 (Medline), 2000-2012 (abstrakty z ASCO), przeglądano także piśmiennictwo w publikacjach.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami. <b>Interwencje:</b> sipuleucel-T, kabazytaksel, abirateron, (Provenge, Jevtana, Zytiga). <b>Komparatory:</b> brak danych. <b>Punkty końcowe:</b> brak danych. <b>Metodyka:</b> badania kliniczne. <b>Inne:</b> publikacje w języku angielskim.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 5 badań obserwacyjnych (de Bono 2008 (abstrakt) – I/II fazy, Attard 2009, Ryan 2011, Danila 2010, Reid 2010 – II fazy) i 2 badania III fazy (de Bono 2011, Ryan 2012). <b>Kluczowe wyniki:</b> Odsłepienie wyników po obserwacji mediana 13 miesięcy pokazało, że rezultaty przekroczyły wcześniejsze wyniki. Mediana całkowitego przeżycia była istotnie statystycznie dłuższa w grupie octanu abirateronu (154,8 vs 10,9 miesięcy, p &lt; 0,001). Octan abirateronu z prednizonem zmniejszył 35,4% ryzyko zgonu w porównaniu do grupy placebo. Pozostałe punkty końcowe także faworyzowały octan abirateronu, tj.: wystąpienie odpowiedzi PSA (29% vs 6%, p&lt; 0,001), przeżycia wolnego od progresji (5,6 vs 3,6 miesiąca, p&lt; 0,001) i czasu do wystąpienia progresji PSA (10,2 vs 6,6 miesiąca, p&lt; 0,001). Octan abirateronu był dobrze tolerowany w badaniach 3 fazy. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: zmęczenie (44% vs 43%), retencja płynów i obrzęki (31% vs 22%), bóle pleców (30% vs 33%), nudności (30% vs 32%), bóle stawów (27% vs 23%), zaparcia (26% vs 31%), bóle pleców (25% vs 28%), anemia (23% vs 26%), wymioty (21% vs 25%) i biegunka (18% vs 14%). W większości były one 1-2 stopnia toksyczności. Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były: zmęczenie (9% vs 10%), anemia (7% vs 8%), bóle pleców (7% vs 10%) i bóle kości (6% vs 7%). Zdarzenia niepożądane związane ze wzrostem mineralokortykoidów były także powszechne. Istotnie statystycznie częściej w grupie octanu abirateronu niż placebo występowała retencja płynów i obrzęki (31% vs 22%, p=0,004) oraz hipokaliemia (17% vs 8%, p&lt;0,001). Zdarzenia sercowe były częstsze w grupie octanu abirateronu (13% vs 11%, p=0,14), w tym tachykardia (3% vs 2%) i migotanie przedsionków (2% vs 1%). Zaburzenia wątroby występowały z podobną częstością w obu grupach (10% vs 8%). Badania obserwacyjne: 36-79% odpowiedź PSA. <b>Wnioski autorów:</b> Pojawienie się nowych leków w leczeniu zaawansowanego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego zwiększyło wybór dla pacjentów, który był ograniczony. Dodatkowe badania określą optymalną sekwencję tych leków, ich rolę w terapii skojarzonej i ich aktywność u pacjentów z wcześniejszą chorobą.</p>
<p><b>Nandha 2012</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak (autor nie zadeklarował konfliktu interesów).</p>	<p><b>Cel:</b> przegląd dostępnych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania octanu abirateronu w opornym na kastrację raku gruczołu</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego. <b>Interwencje:</b> octan abirateronu. <b>Komparatory:</b> brak danych. <b>Punkty końcowe:</b> brak danych.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 5 badań obserwacyjnych dotyczących abirateronu (Attard 2008, Ryan 2010 – I fazy, Attard 2009, Danila 2010, Reid 2010 – II fazy) i 1 III fazy (de Bono 2011). <b>Kluczowe wyniki:</b> Octan abirateronu powodował wzrost przeżycia do 14,8 miesiąca vs 10,9 miesiąca z grupą placebo (HR=0,65 [95% CI: 0,54; 0,77], p &lt; 0,0001). Odnosnie czasu do przeżycia wolnego od progresji radiologicznej (5,6 vs 3,6 miesiące) i odpowiedzi PSA (29,1% vs 5,5%) również wykazano istotną</p>



leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

	<p>krokowego.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa.</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> brak danych (PubMed, Cochrane, Medscape, Google i clinicaltrial.org)</p>	<p><b>Metodyka:</b> brak danych.</p> <p><b>Inne:</b> brak danych.</p>	<p>statystycznie korzyść dla octanu abirateronu.</p> <p>Zdarzenia niepożądane związane z octanem abirateronu to nadmiar mineralokortykoidów, obejmujący hipokaliemię, nadciśnienie i obrzęki, wszystkie w łagodnych postaciach. Do innych zdarzeń należały: uderzenie gorąca, anoreksja, nudności, nieprawidłowe wyniki w testach dotyczących funkcjonowania wątroby, bóle głowy, migreny i astma oskrzelowa. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadko.</p> <p>Badania obserwacyjne: 36-67 % odpowiedź PSA.</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Jest to nowa terapia ze stałą, bezpieczną i skuteczną odpowiedzią, jeżeli jest podawana z prednizonem w dawce 10 mg na dobę, z koniecznością monitorowania poziomu potasu i ciśnienia krwi. Potrzebne są badania z dłuższym okresem obserwacji do określenia późnych działań niepożądanych po podaniu octanu abirateronu, a także badania pozwalające na ustalenie optymalnej sekwencji lub skojarzenia abirateronu z innymi środkami hormonalnymi, takimi jak MDV3100, które mogą rozszerzyć strategię leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami.</p>
<p><b>Connock 2011</b> (publikacja uwzględniona w AKL wnioskodawcy). <u>Źródła finansowania:</u> program NIHR HTA.</p>	<p><b>Cel:</b> octan abirateronu w leczeniu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po wcześniejszej chemioterapii cytotoksycznej.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa.</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> brak danych.</p>	<p><b>Populacja:</b> mężczyźni z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, z progresją choroby lub po wcześniejszej chemioterapii opartej na docetakselu.</p> <p><b>Interwencja:</b> abirateron w skojarzeniu z prednizonem.</p> <p><b>Komparatory:</b> BSC (w tym, radioterapia, radiofarmaceutyki, leki przeciwbólowe, bisfosfoniary, kolejne terapie hormonalne i kortykosteroidy), mitoksantron w monoterapii lub skojarzeniu z prednizonem.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> OS, PFS, wskaźnik odpowiedzi, odpowiedź PSA, działania niepożądane związane z leczeniem i jakość życia.</p> <p><b>Metodyka:</b> badania RCT, obserwacyjne.</p> <p><b>Inne:</b> publikacje w języku angielskim.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 3 badania obserwacyjne dotyczące abirateronu (Danila 2010 – II faza, Reid 2010 – II fazy, Logothetis 2008 [abstrakt], Efsthathiou 2010 [plakat] – II faza) i 1 III fazy COU-AA-301 (de Bono 2010), badanie TOPIC dotyczące mitoksantronu.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> HR dla OS osiągnął istotność statystyczną na korzyść grupy przyjmującej abirateron+prednizon vs placebo+prednizon. Według wstępnej analizy w grupie abirateron+prednizon radiologiczne PFS było dłuższe niż w grupie kontrolnej (HR=0,67 [95% CI:0,59; 0,78]). Istotnie statystyczna wyższość abirateronu+prednizon vs placebo+prednizon zanotowano w odniesieniu do wskaźnika odpowiedzi PSA w analizie wstępnej (29,1% vs 5,5% pacjentów) i wskaźnika odpowiedzi guza wg RECIST w analizie zaktualizowanej (15% vs 3% chorych). W pierwotnej analizie najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi (w większości 1 i 2 stopnia toksyczności) po podaniu abirateronu były: zmęczenie, ból pleców, bóle stawów, nudności i zaparcia. Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (3 lub 4 stopnia toksyczności) były: zmęczenie, anemia, bóle pleców i kości.</p> <p>Natomiast najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi po podaniu mitoksantronu były: leukopenia, neutropenia, anemia i trombocytopenia, a także zmęczenie, nudności i zaparcia. Do ciężkich zdarzeń niepożądanych (3 lub 4 stopnia toksyczności) zaliczono: neutropenię, leukopenię i anemię.</p> <p><b>Wnioski autorów raportu:</b> Istnieją przekonujące dowody, chociaż pochodzące tylko z 1 RCT, że abirateron istotnie wydłuża OS i TTPP. Interwencja jest wygodna dla pacjenta, ponieważ jest podawana doustnie. Profil bezpieczeństwa abirateronu budzi mniejsze obawy niż mitoksantronu. Nie ma dowodów na to, że mitoksantron wydłuża przeżycie w I lub II linii terapii.</p>
<p><b>Beltran 2011</b> (publikacja uwzględniona w AKL wnioskodawcy). <u>Źródła finansowania:</u> brak.</p>	<p><b>Cel:</b> przegląd leków nowej generacji w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa.</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> nie podano (PubMed, ClinicalTrials.gov, czasopisma, doniesienia konferencyjne).</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację.</p> <p><b>Interwencja:</b> leki przeciwnowotworowe.</p> <p><b>Komparatory:</b> nie podano.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> OS, PFS, odpowiedź PSA, bezpieczeństwo.</p> <p><b>Metodyka:</b> badania przedkliniczne, badania kliniczne i analizy biomarkerów.</p> <p><b>Inne:</b> nie podano.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> m.in.: 3 badania obserwacyjne dotyczące abirateronu (Attard 2009 – I/II faza, Danila 2010 – II faza, Ryan 2010 – I faza) i 1 RCT COU-AA-301 – III fazy (abstrakt de Bono 2010).</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Badanie COU-AA-301 (abirateron vs placebo): OS = 14,8 vs 10,9 miesięcy, p &lt; 0,0001; PFS = 5,6 vs 3,6 miesięcy, p &lt; 0,0001; odpowiedź PSA: 38% vs 10%, p &lt; 0,0001.</p> <p>Toksyczność leczenia była niewielka i głównie związana z nadmiarem mineralokortykoidów: zatrzymanie wody w organizmie (30,5%), hipokaliemia (17,1%), a zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia toksyczności: hipokaliemia 3,8% vs 0,8%, nadciśnienie 1,3% vs 0,3%.</p> <p><b>3 badania obserwacyjne:</b> odpowiedź PSA w zakresie: 51-85%.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Abirateron podawany z prednizonem istotnie zwiększa OS, PFS oraz zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg PSA u pacjentów z mCRPC leczonych wcześniej docetakselem. Lek jest stosunkowo bezpieczny – częstość działań niepożądanych 3-4. stopnia jest niewielka.</p>
<p><b>Sonpavde 2011</b> (publikacja</p>	<p><b>Cel:</b> octan abirateronu w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> m.in.: 6 badań obserwacyjnych dotyczących abirateronu (Reid 2010, Danila 2010, Attard 2009 – II fazy, Attard 2008, Ryan 2010, O'Donnell 2004 – I fazy) i 1 RCT COU-AA-301 – III fazy</p>

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

<p>uwzględniona w AKL wnioskodawcy). <u>Źródła finansowania:</u> brak.</p>	<p>kastrację. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa. <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do listopada 2010 r. (Medline, doniesienia konferencyjne ASCO, ESMO).</p>	<p><b>Interwencja:</b> abirateron. <b>Komparatory:</b> nie podano. <b>Punkty końcowe:</b> odpowiedź na leczenie wg PSA wg RECIST. <b>Metodyka:</b> badania kliniczne, badania przedkliniczne oraz badania w toku. <b>Inne:</b> nie podano.</p>	<p>(abstrakt de Bono 2010 i Scher 2011). <b>Kluczowe wyniki:</b> <b>Badanie Reid 2010:</b> Odpowiedź PSA <math>\geq 30\%</math>, <math>\geq 50\%</math> i <math>\geq 90\%</math> odnotowano odpowiednio u 32 (69%), 24 (51%) i 7 (15%) chorych. 30 pacjentów miało wyjściowo mierzalną chorobę, a 8 (27%) z nich uzyskało PR wg kryteriów RECIST. Mediana TTPP wyniosła 169 dni (około 24 tyg.), a 12 pacjentów (25,5%) pozostawało w badaniu przynajmniej 48 tygodni. 5 chorych kontynuowało przedłużone leczenie abirateronem (+ 913, + 886, + 795, + 726, + 698 dni). U 11 (41%) z 27 chorych wykazano redukcję CTC z <math>\geq 5</math> do <math>&lt; 5</math>, a u 18 (67%) redukcja CTC była <math>\geq 30\%</math>. Hipokaliemia, nadciśnienie tętnicze i zatrzymanie wody w organizmie raportowano odpowiednio u 26 (55%), 8 (17%) i 7 (15%) pacjentów, działania te były leczone eplerenonem z/bez małych dawek glikokortykosteroidów. <b>Badanie Danila 2010:</b> W 12. tygodniu <math>\geq 50\%</math> redukcja stężenia PSA była odnotowana u 36% pacjentów, w tym 26% vs 45% u pacjentów wcześniej nieleczonych vs leczonych ketokonazolem (ogółem 47% chorych stosowało wcześniej ketokonazol). Poprawa statusu sprawności wg ECOG odnotowana była u 16 (28%) pacjentów. Mediana TTPP wyniosła 169 dni, 198 vs 99 dni u pacjentów wcześniej nieleczonych vs leczonych ketokonazolem (różnica nieistotna). Wyjściowo 29 (69%) chorych miało liczbę CTC <math>\geq 5/7,5</math> ml krwi, spośród nich u 10 (34%) liczba CTC zmniejszyła się <math>&lt; 5/7,5</math> ml. Częstość występowania hipokaliemii, nadciśnienia tętniczego i zatrzymywania wody w organizmie wyniosła odpowiednio 5%, <math>&lt; 5\%</math> i <math>&lt; 10\%</math>. <b>Badanie COU-AA-301</b> (abirateron+prednizon vs placebo+prednizon): W czasie planowanej analizy wstępnej (<i>interim</i>) ze względu na znaczącą poprawę OS postanowiono znieść zaślepienie w badaniu i pacjentom z grupy placebo zaproponowano leczenie abirateronem. Mediana OS: 14,8 vs 10,9 miesięcy, HR = 0,646; <math>p &lt; 0,0001</math>; TTPP: 10,2 vs 6,6 miesięcy, <math>p &lt; 0,0001</math>; odpowiedź wg PSA: 29,1% vs 5,5%, <math>p &lt; 0,0001</math>; PFS w ocenie radiologicznej: 5,6 vs 3,6 miesięcy, <math>p &lt; 0,0001</math>. Zdarzenia niepożądane obserwowane częściej w grupie abirateronu: zatrzymanie wody w organizmie (30,5% vs 22,3%), hipokaliemia (17,1% vs 8,4%), nadciśnienie tętnicze (9,7% vs 7,9%), nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych (10,4% vs 8,1%), zaburzenia serca (13,3% vs 10,4%). Ciężkie zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia obserwowano rzadko w obu grupach: zatrzymanie wody w organizmie (2,3% vs 1,0%), hipokaliemia (3,8% vs 0,8%), nadciśnienie tętnicze (1,3% vs 0,3%), zaburzenia serca (4,1% vs 2,3%), nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych (3,5% vs 3,0%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z sercem były tachykardia i migotanie przedsionków. Częstość zdarzeń niepożądanych związanych z sercem 5. stopnia (zgonu) była taka sama w obu grupach: 1,3% (po n = 5). <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Abirateron podawany z prednizonem istotnie wydłuża OS chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego po progresji po docetakselu w porównaniu ze stosowaniem samego prednizonu.</p>
<p><b>Pagliarulo 2010</b> (publikacja uwzględniona w AKL wnioskodawcy). <u>Źródła finansowania:</u> brak.</p>	<p><b>Cel:</b> rola supresji androgenowej w leczeniu raka gruczołu krokowego. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa. <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> od stycznia 2000 do lipca 2011 r. (PubMed, Web of Science, EAU, AUA, ASCO, ASRO).</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy z rakiem gruczołu krokowego. <b>Interwencja:</b> leki hormonalne, androgenowe. <b>Komparatory:</b> nie podano. <b>Punkty końcowe:</b> OS, działania niepożądane. <b>Metodyka:</b> RCT, badania populacyjne, abstrakty. <b>Inne:</b> publikacje w j. angielskim.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> m.in. 3 badania dotyczące abirateronu (Danila 2010, Reid 2010 – II fazy, COU-AA-301 – III fazy [de Bono 2011]). <b>Kluczowe wyniki:</b> Badanie COU-AA-301: HR dla OS wynosi 0,65 (95% CI: 0,54; 0,77); <math>p &lt; 0,001</math>. <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Abirateron istotnie zmniejsza ryzyko zgonu.</p>

ESMO – European Society of Medical Oncology, EAU – European Association of Urology, AUA – American Urological Association, ASCO – American Society of Clinical Oncology, ASRO – American Society for Radiation Oncology.

Wyniki i wnioski z powyżej przedstawionych przeglądów systematycznych są zgodne ze sobą oraz z wnioskami autorów AKL wnioskodawcy. Oparto je głównie na wynikach badania RCT: COU-AA-301 (III fazy) oraz badań nierandomizowanych bez grupy kontrolnej: Ryan 2011, Reid 2010, Danila 2010, Logothetis 2008<sup>1</sup> (abstrakt), Efsthathiou 2010<sup>1</sup> (plakat) (II fazy), Attard 2009, de Bono 2008 (abstrakt) (I/II fazy), Ryan 2010, Attard 2008, O'Donnell 2004 (I fazy). Do AKL wnioskodawcy włączono badanie COU-AA-301 (RCT III fazy) oraz Danila 2010 i Efsthathiou 2012, natomiast nie włączono badań: O'Donnell 2004, Attard 2008, Attard 2009, Ryan 2010, Ryan 2011, ponieważ prowadzone były w populacji chorych z rakiem gruczołu krokowego, którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią oraz badania Reid 2010, w którym pacjenci otrzymywali octan abirateronu w monoterapii (niezgodne z kryteriami włączenia do niniejszej analizy: patrz tab. 14), a także publikacji dostępnych w postaci doniesień konferencyjnych: Logothetis 2008, Efsthathiou 2010, de Bono 2008.

Wyniki z badania COU-AA-301 opisano w pkt. 3.3.2 i 3.3.3. niniejszej AWA. W 3 badaniach obserwacyjnych dotyczących ocenianej populacji odpowiedź wg PSA występowała z częstością 26-51%. Octan abirateronu charakteryzował się dobrym profilem bezpieczeństwa. Toksyczność leczenia była głównie związana z nadmiarem mineralokortykoidów – oceniana substancja czynna istotnie zwiększała ryzyko zatrzymania płynów w organizmie i wystąpienia hipokaliemii. Ciężkie zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia występowały rzadko.

---

<sup>1</sup> Doniesienia dotyczą tego samego badania, tj. COU-AA-BMA – II fazy.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Celem AKL wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie badań pierwotnych w bazie Pubmed, Embase i Cochrane w oparciu o hasła dotyczące abirateronu, komparatorów (kabazytaksel, docetaksel, mitoksantron), raka gruczołu krokowego i badań z randomizacją (PubMed, Embase) lub filtr dotyczący badań klinicznych (Cochrane). Badania obserwacyjne, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne, rejestry wyszukiwano tylko dla ocenianej interwencji celem wykonania poszerzonej analizy bezpieczeństwa. Nie zastosowano ograniczeń co do języka publikacji. Niniejsze wyszukiwanie obejmowało badania opublikowane do 04.01.2012 r., a jego aktualizacja do 14.05.2012 r. Ponadto przeglądano materiały konferencyjne towarzystw naukowych (ASCO, AUA, EAU, ASTRO, ESMO), sprawdzono referencje odnalezionych badań i konsultowano się z ekspertami klinicznymi [REDAKTOWANE]. Nawiązano również kontakt z producentem ocenianego leku w celu identyfikacji nieopublikowanych badań oraz przeglądano rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Center for Drug Evaluation and Research). Wyszukiwanie przeprowadziły 2 niezależnie pracujące osoby, a niezgodności rozwiązywano przy pomocy trzeciej osoby na drodze konsensusu.

Analityk AOTM uznał strategię wyszukiwania autorów AKL wnioskodawcy za wystarczająco czułą a ich wyszukiwanie za zgodne z wytycznymi HTA. Dodatkowo przeprowadził kontrolno-aktualizujące wyszukiwanie opublikowanych badań w bazach: PubMed (data wyszukiwania: do 23.11.2012 r.), Embase i Cochrane (data wyszukiwania: do 26.11.2012 r.) dotyczące stosowania abirateronu lub kabazytakselu, docetakselu, mitoksantronu w leczeniu raka gruczołu krokowego w klinicznych badaniach z randomizacją. W wyniku własnego wyszukiwania odnaleziono publikacje: Fizazi 2012, Logothetis 2012 (w AKL wnioskodawcy uwzględniono abstrakty z tych publikacji) oraz Sternberg 2012 będące dodatkowymi wynikami badania COU-AA-301, które opublikowano po dacie złożenia przedmiotowego wniosku.

Ponadto w związku z oceną świadczenia opieki zdrowotnej – podanie octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel (patrz raport AOTM-OT-431-7/2013) przeprowadzono kolejne aktualizujące wyszukiwanie w bazach: Pubmed, Embase, Cochrane (data wyszukiwania do 25.03.2013 r.). Zastosowano w nim słowa kluczowe związane z ocenianym lekiem oraz ogólną jednostką chorobową, czyli rakiem gruczołu krokowego, z wyjątkiem bazy Cochrane, w której wyszukiwanie oparto o słowa kluczowe związane z ocenianym lekiem. W wyniku wyszukiwania odnaleziono przeglądy systematyczne: Agarwal 2012, Cersosimo 2012 i Nandha 2012, które opisano w tab. 13 niniejszej AWA.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg AKL wnioskodawcy].

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.	Nie określono.	Populacja zgodna z ChPL Zytiga i nieznacznie szersza niż ta określona w projekcie programu lekowego.
Interwencja	Abirateron w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem.	Nie określono.	Interwencja zgodna z ChPL Zytiga i projektem programu lekowego.

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• placebo w skojarzeniu z kortykosteroidami/ leczenie objawowe,</li> <li>• kabazytaksel,</li> <li>• docetaksel,</li> <li>• mitoksantron – dla porównania pośredniego z kabazytakselem.</li> </ul>	Nie określono.	Brak uwag.
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• przeżycie bez progresji,</li> <li>• czas do progresji PSA,</li> <li>• czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym,</li> <li>• odpowiedź PSA, obiektywna (radiologiczna), objawowa (paliacja bólu),</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>	Nie określono.	Brak uwag.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>• publikacje pełnotekstowe, dopuszczano także abstrakty opisujące dodatkowe wyniki RCT, włączonych na podstawie pełnych tekstów.</li> <li>• badania obserwacyjne (z grupą kontrolną lub bez) – do analizy efektywności praktycznej i dodatkowego bezpieczeństwa,</li> <li>• pragmatyczne, postmarketingowe, rejestry chorych – do dodatkowej analizy bezpieczeństwa.</li> </ul>	Nie określono.	Brak uwag.
<b>Inne kryteria</b>	Nie określono.	Nie określono.	Brak uwag.

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do AKL wnioskodawcy włączono:

- 1 pierwotne badanie kliniczne z randomizacją (RCT), w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do placebo w skojarzeniu z prednizonem, u chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, po niepowodzeniu  $\leq 2$  schematów chemioterapii, w tym 1 z udziałem docetakselu (COU-AA-301 – 1 publikacja w pełnym tekście: de Bono 2011 oraz 3 abstrakty: Logothetis 2011, Saad 2011, Scher 2011),
- 2 nierandomizowane badania bez grupy kontrolnej: Danila 2010 (II fazy), w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo terapii octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem u chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację i z niepowodzeniem  $\leq 2$  schematów chemioterapii (w tym jeden musiał zawierać docetaksel) i Efstathiou 2012, w którym analizowano zależność między szlakami sygnalizacyjnymi testosteronu w komórkach nowotworowych naciekających szpik kostny i stężeniem tego hormonu w próbkach krwi i szpiku z wynikami efektywności klinicznej octanu abirateronu podawanego (równolegle z prednizonem) chorym z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z przerzutami do szpiku kostnego, u których wystąpiła progresja po otrzymaniu do 2 rodzajów chemioterapii z udziałem leków z grupy taksanów (79% pacjentów otrzymywało docetaksel).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących octan abirateronu z docetakselem, kabazytakselem lub mitoksantronem. W związku z czym zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa) octanu abirateronu z kabazytakselem poprzez 2 wspólne komparatory – mitoksantron podawany z kortykosteroidami oraz same kortykosteroidy. Tym samym w niniejszym przeglądzie uwzględniono także:

- 1 RCT, w którym kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem porównywano z mitoksantronem w skojarzeniu z prednizonem u chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z progresją choroby po zakończeniu lub w trakcie leczenia docetakselem ( $\geq 1$  linia terapii) (TROPIC – 1 publikacja de Bono 2010 oraz 1 abstrakt Oudard 2011),
- 3 RCT, w których mitoksantron w skojarzeniu z kortykosteroidami porównywano z kortykosteroidami (prednizonem lub hydrokortyzonem) u pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z progresją choroby po terapii hormonalnej (Berry

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

---

2002, Tannock 1996, w których wcześniejsza chemioterapia wykluczała chorych z udziału w badaniu, CALGB 9182 – Kantoff 1999 – żaden z włączonych pacjentów nie otrzymywał wcześniejszej chemioterapii).

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.



leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg tab. 97-101 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych].

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>COU-AA-301</b> (de Bono 2011, Logothetis 2011, Saad 2011, Scher 2011)*</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> firma Cougar Biotechnology (później Janssen) i granty (Medical Research Council of the United Kingdom, Experimental CancerMedical Centre, National Institute for Health Research Biomedical Research Centre i Prostate Cancer Foundation).</p>	<p>Badanie III fazy, międzynarodowe (13 krajów), wieloośrodkowe (147 ośrodków), prospektywne, dwuramienne, w układzie równoległym, z randomizacją, podwójnie zaślepienie.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> <i>superiority</i>.</p> <p><u>Skala Jadad:</u> 5/5 punktów.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 12,8 miesiąca (analiza wstępna), mediana 20,2 miesiąca (analiza zaktualizowana).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ABI + PRE**</b> (1 g: 4 tabletki po 250 mg p.o., co dziennie <math>\geq</math> 1 h przed lub 2 h po posiłku + 5 mg/2x dziennie p.o.),</li> <li>• <b>PLC + PRE**</b> (4 dopasowane do ABI tabletki p.o., co dziennie <math>\geq</math> 1 h przed lub 2 h po posiłku + 5 mg/2x dziennie p.o.).</li> </ul> <p>Każdy cykl leczenia wynosił 28 dni.</p> <p>Leczenie można było kontynuować do momentu wystąpienia progresji, dokumentowanej na podstawie stężenia PSA (25% wzrost w stosunku do wartości wyjściowej, przy minimalnym wzroście o 5 ng/ml), oceny radiologicznej (wystąpienie <math>\geq</math> 2 nowych zmian patologicznych niezwiązanych z gwałtownym wzrostem stężenia testosteronu (<i>tumor flare</i>), potwierdzonej w kolejnej ocenie radiologicznej przeprowadzonej po <math>\geq</math> 6 tygodniach, wykazującej kolejną <math>\geq</math> 1 nową zmianę) oraz wyników klinicznych (progresja stopnia nasilenia bólu, rozwój zdarzeń związanych z układem kostnym, konieczność zwiększenia dawki prednizonu lub prednizolonu lub zmiana na silniej działający glikokortykosteroid, rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej).</p> <p>Leczenie dozwolone to: agoniści LHRH, tradycyjne multiwitaminy, suplementy selenu i soi, dodatkowe gl kokortykoidy, bifosfoniany, transfuzja krwi, środki stymulujące hematopoezę, a u pacjentów z progresją choroby, ale niespełniających wszystkich 3 kryteriów przerwania leczenia: radioterapia paliatywna, bisfosfoniany, dodatkowe gl kokortykosteroidy. Lekami zabronionymi wg protokołu, ale które mogły być stosowane w zależności od decyzji badacza (ocena bezpieczeństwa życia pacjenta) były: inhibitory 5-<math>\alpha</math>-reduktazy, chemioterapia, immunoterapia, ketokonazol, dietylostilbestrol, PC-SPES, radiofarmaceutyki, np. strontu (<sup>89</sup>Sr) lub samaru (<sup>153</sup>Sm), aldakton, spironol.</p> <p>Zabroniono stosowania: leków eksperymentalnych, innych terapii przeciwnowotworowych (w tym leków cytotoksycznych i hormonalnych, z wyjątkiem agonistów LHRH), immunoterapii.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego bez zróżnicowania neuroendokrynnego lub charakteru drobnokomórkowego,</li> <li>• progresja choroby wg kryteriów <i>Prostate Cancer Working Group</i> (potwierdzenie w dwóch kolejnych pomiarach wzrostu PSA ponad określoną wartość) lub radiologiczna progresja w tkance miękkiej lub kościach z/lub bez progresji w ocenie stężenia PSA,</li> <li>• kastracja chemiczna lub chirurgiczna, trwająca supresja androgenów – stężenie testosteronu w surowicy <math>\leq</math> 50 ng/dl (<math>\leq</math> 2,0 nmol/l),</li> <li>• wcześniejsze niepowodzenie leczenia docetakselem,</li> <li>• mężczyźni w wieku <math>\geq</math> 18 lat,</li> <li>• status sprawności <math>\leq</math> 2 wg ECOG,</li> <li>• stężenie albuminy w surowicy <math>\geq</math> 3,0 g/dl,</li> <li>• stężenie hemoglobiny <math>\geq</math> 9,0 g/dl,</li> <li>• liczba płytek krwi <math>\geq</math> 100 000/<math>\mu</math>l,</li> <li>• stężenie kreatyniny w surowicy <math>&lt;</math> 1,5 <math>\times</math> GGN lub klirens kreatyniny <math>\geq</math> 60 ml/min.,</li> <li>• stężenie potasu w surowicy <math>\geq</math> 3,5 mmol/l.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieprawidłowa aktywność aminotransferaz: AST lub ALT <math>\geq</math> 2,5 <math>\times</math> GGN (u pacjentów z przerzutami w wątrobie AST lub ALT <math>\leq</math> 5 <math>\times</math> GGN było dozwolone),</li> <li>• stężenie bilirubiny w surowicy <math>\geq</math> 1,5 <math>\times</math> GGN (nie dotyczy pacjentów z zespołem Gilberta),</li> <li>• poważna współistniejąca choroba niezłośliwa, aktywne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie krwi <math>\geq</math> 160 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi <math>\geq</math> 95 mmHg), zaburzenia funkcji przysadki lub nadnerczy w wywiadzie, klinicznie istotna choroba serca,</li> <li>• wcześniejsze stosowanie ketokonazolu.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u> N = 1 195 (ITT) n = 797 (ABI+PRE) n = 398 (PLC+PRE).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do progresji PSA,</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby,</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg PSA,</li> <li>• paliacja objawów bólowych,</li> <li>• paliacja wpływu bólu na codzienną aktywność,</li> <li>• czas do wystąpienia paliacji objawów bólowych,</li> <li>• czas do wystąpienia paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność,</li> <li>• progresja nasilenia bólu,</li> <li>• progresja nasilenia wpływu bólu na codzienną aktywność,</li> <li>• czas do progresji nasilenia bólu,</li> <li>• czas do progresji wpływu bólu na codzienną aktywność,</li> <li>• czas do wystąpienia pierwszych zdarzeń związanych z układem kostnym.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo.</u></p>

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

<p><b>TROPIC</b> (de Bono 2010, Oudard 2010*) <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi-Aventis.</p>	<p>Badanie III fazy, międzynarodowe (26 krajów), wielośrodkowe (146), prospektywne, dwuramienne, w układzie równoległym, z randomizacją, otwarte. <u>Typ hipotezy:</u> superiority. <u>Skala Jadad:</u> 3/5 punktów. <u>Okres obserwacji:</u> mediana 12,8 miesiąca (do 10 cykli leczenia MIT).</p>	<p>•<b>KAB+PRE**</b> (25 mg/m<sup>2</sup> pc. i.v. w czasie 1 h+10 mg/dzień p.o.) •<b>MIT+PRE**</b> (12 mg/m<sup>2</sup> pc. i.v. w czasie 15-30 minut+10 mg/dzień p.o.). Cykl terapii dla obu leków wynosił 21 dni. Stosowano premedykację: pojedyncze i.v. podanie leku przeciwhistaminowego, podawanie kortykosteroidów (deksametazon w dawce 8 mg lub inny w dawce równoważnej) lub antagonistów receptora histaminowego H2 (z wyjątkiem cymetydyny) na ≥ 30 minut przed podaniem KAB. Leki przeciwwymiotne stosowano wg uznania lekarza. Dozwolono podawanie: bisfosfonianów w przypadku stosowania stabilnych dawek tych leków przez 12 tygodni przed włączeniem do badania. Zabroniono stosowania preparatów G-CSF w trakcie 1. cyklu leczenia, natomiast dozwolono po pierwszym wystąpieniu neutropenii przez ≥ 7 dni lub neutropenii z powikłaniami w postaci gorączki lub zakażenia. Dozwolone także opóźnienia w podawaniu leków do 2 tygodni, wraz z jednokrotną redukcją dawki (KAB 20 mg/m<sup>2</sup> lub MIT 10 mg/m<sup>2</sup>).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mężczyźni ≥ 18 lat,</li> <li>• histopatologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego,</li> <li>• progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia docetakselem, potwierdzona wg kryteriów RECIST (≥ 1 ogniskiem przerzutowym do trzewi lub tkanki miękkiej) lub na podstawie zwiększenia stężenia PSA względem wyjściowych wartości w dwóch kolejnych pomiarach w odstępie ≥ 1 tygodniowym, odpowiednio u chorych z mierzalną i niemierzalną chorobą,</li> <li>• stan sprawności 0-2 wg ECOG,</li> <li>• kastracja w wyniku orchidektomii lub stosowania agonistów LHRH (lub oboma metodami jednocześnie),</li> <li>• zakończenie leczenia antyandrogenami po progresji choroby musiało wystąpić ≥ 4 tygodnie przed włączeniem do badania (6 tygodni w przypadku bicalutamidu),</li> <li>• prawidłowe funkcje wątroby, nerek i serca,</li> <li>• frakcja wyrzutowa lewej komory serca &gt; 50%, oceniona na podstawie angiografii radioizotopowej lub echokardiogramu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze leczenie MIT, radioterapia ≥ 40% szpiku kostnego lub terapia przeciwnowotworowa (z wyjątkiem analogów LHRH) w trakcie 4 tygodni przed włączeniem do badania,</li> <li>• neuropatia obwodowa lub zapalenie śluzówki jamy ustnej ≥ 2. stopnia ciężkości,</li> <li>• inne poważne choroby (w tym nowotwory wtórne),</li> <li>• nadwrażliwość na prednizon lub leki zawierające polisorbate 80.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u> N = 755 (ITT) n = 378 (KAB+PRE) n = 377 (MIT+PRE).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> • przeżycie całkowite. <u>Drugorzędowy:</u> • złożony punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji choroby, • odpowiedź na leczenie wg PSA, • progresja PSA, • czas do progresji PSA, • obiektywna odpowiedź radiologiczna u pacjentów z mierzalną chorobą wg RECIST, • czas do progresji radiologicznej, • odpowiedź na leczenie w ocenie stopnia nasilenia bólu, • progresja intensywności bólu. <u>Bezpieczeństwo:</u></p>
<p><b>Berry 2002</b> <u>Źródło finansowania:</u> Immunex Corporation.</p>	<p>Badanie III fazy, narodowe (USA), wielośrodkowe, prospektywne, dwuramienne, w układzie równoległym, z randomizacją, otwarte. <u>Typ hipotezy:</u> superiority. <u>Skala Jadad:</u> 1/5 punktów. <u>Okres obserwacji:</u></p>	<p>• <b>MIT+PRE</b> (12 mg/m<sup>2</sup> pc. i.v. w czasie 15-30 minut, co 3 tygodnie, 6 cykli + 5 mg 2xdzień p.o.), • <b>PRE</b> (5 mg 2xdzień p.o.). Można było modyfikować podanie i dawki MIT – maksymalnie dwie 25% redukcje dawki (wg zaleceń ASCO), maksymalnie 2 tygodniowe opóźnienie podania dawki w celu powrotu do zdrowia po ostrej toksyczności. Nie stosowano redukcji dawki PRE. W przypadku wycofania MIT kontynuowano stosowanie PRE (zabroniono cross-over). Dozwolono stosowanie: supresji androgenowej w przypadku chorych niepoddanych zabiegowi</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezobjawowi chorzy z gruczolakorakiem gruczołu krokowego opornym na leczenie hormonalne,</li> <li>• progresja choroby po ≥ 1 terapii hormonalnej (orchidektomia lub terapia analogami LHRH lub syntetycznym niesteroidowym estrogenem) definiowana jako wzrost stężenia PSA (≥ 2krotny wzrost w 2 oznaczeniach), 25% wzrost liczby patologicznych zmian tkanki kostnej w obrazie lub 25% wzrost wielkości patologicznych zmian tkanki miękkiej w obrazie,</li> <li>• czas od zakończenia terapii antyandrogenowej, ogólnoustrojowej terapii kortykosteroidami lub radioterapii ≥ 4 tygodni,</li> <li>• czas od poważnej operacji chirurgicznej ≥ 3 tygodnie,</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> • czas do niepowodzenia leczenia, <u>Drugorzędowy:</u> • progresja choroby, • czas do progresji choroby, • odpowiedź na leczenie wg PSA, • czas do wystąpienia ≥ 50% zmniejszenia</p>



leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

	mediana 21,8 miesiąca (zakres 2,4; 50 miesięcy).	orchidektomii, a leczenie podtrzymujące zależało od decyzji badacza. Leki zabronione to: wszystkie formy terapii hormonalnej.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba neutrofilów <math>\geq 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}</math> (norma 1,5-7,5 <math>\times 10^3</math>),</li> <li>• liczba płytek krwi <math>\geq 150 \times 10^3/\mu\text{l}</math> (norma 140-450 <math>\times 10^3</math>),</li> <li>• stężenie hemoglobiny <math>\geq 9</math> g/dl (norma 12-18),</li> <li>• prawidłowa czynność wątroby i serca,</li> <li>• status sprawności wg ECOG w zakresie 0-2.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inny nowotwór złośliwy w historii w ciągu 5 lat,</li> <li>• przerzuty do mięszu mózgu,</li> <li>• wcześniejsza immunoterapia, chemioterapia lub jednoczesne stosowanie egzogennych kortykosteroidów.</li> </ul> <u>Liczebność grup:</u> N = 119 (ITT) n = 56 (MIT+PRE) n = 63 (PRE).	stężenia PSA, • odpowiedź obiektywna, • czas trwania odpowiedzi, • przeżycie całkowite, <u>Bezpieczeństwo.</u>
<b>Tannock 1996</b> <u>Źródło finansowania:</u> Lederle Laboratories, Division of Cyanamid Canada, Inc.	Badanie III fazy, narodowe (Kanada), wielośrodkowe (11), prospektywne, dwuramienne, w układzie równoległym, z randomizacją, otwarte. <u>Typ hipotezy:</u> <i>superiority.</i> <u>Skala Jadad:</u> 1/5 punktów. <u>Okres obserwacji:</u> brak danych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>MIT+PRE</b> (12 mg/m<sup>2</sup> pc. i.v. + 5 mg 2xdziennie p.o.),</li> <li>• <b>PRE</b> (5 mg 2xdziennie p.o.).</li> </ul> Chemioterapia była podawana w 3 tygodniowych cyklach, jeśli liczba białych krwinek $> 3 \times 10^9/\text{l}$ , granulocytów $> 1,5 \times 10^9/\text{l}$ i płytek krwi $> 100 \times 10^9/\text{l}$ . W przypadku innych wartości tych parametrów chemioterapia była wstrzymywana do uzyskania takich wartości. Chorzy kontynuowali stosowanie terapii mającej na celu supresję androgenów (orchidektomia, agoniści LHRH, estrogen, cyproteron); stosowanie samego flutamidu nie było uznawane za wystarczające do uzyskania odpowiedniej supresji androgenowej (po zakończeniu stosowania flutamidu chorzy byli obserwowani przez $\geq 4$ tygodnie przed włączeniem do badania). Pacjenci kontynuowali stosowanie środków przeciwbólowych, dawkowanie było dostosowywane, aby uzyskać optymalną kontrolę bólu. Prochlorperazyna była zalecana jako lek przeciwwymiotny; deksametazon i inne steroidy nie były stosowane. Modyfikowano dawki MIT – zmniejszono o 2 mg/m <sup>2</sup> , jeśli nadir liczby granulocytów $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ lub płytek krwi $< 50 \times 10^9/\text{l}$ ; jeśli nadir liczby granulocytów $> 1,0 \times 10^9/\text{l}$ lub płytek krwi $> 100 \times 10^9/\text{l}$ , przy jednoczesnej niskiej niehematologicznej toksyczności, dawka leku była zwiększana o 2 mg/m <sup>2</sup> w następnym cyklu.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• objawowy gruczolakorak gruczołu krokowego z przerzutami, oporny na leczenie hormonalne,</li> <li>• ból jako jeden z objawów,</li> <li>• progresja choroby pomimo standardowej terapii hormonalnej,</li> <li>• status sprawności wg ECOG <math>\leq 3</math>,</li> <li>• oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> miesiące,</li> <li>• zdolność do samodzielnego wypełniania skal oceniających ból i jakość życia,</li> <li>• liczba granulocytów <math>&gt; 1,5 \times 10^9/\text{l}</math>,</li> <li>• liczba płytek krwi <math>&gt; 150 \times 10^9/\text{l}</math>,</li> <li>• liczba białych krwinek <math>&gt; 3,0 \times 10^9/\text{l}</math>,</li> <li>• stężenie bilirubiny <math>&lt; 54 \mu\text{mol/l}</math>,</li> <li>• stężenie testosteronu <math>&lt; 3,5 \text{ nmol/l}</math>.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowotwór złośliwy w historii (z wyjątkiem nowotworu skóry innego niż czerniak),</li> <li>• wcześniejsza chemioterapia lub leczenie raka kortykosteroidami,</li> <li>• radioterapia w poprzednim miesiącu lub leczenie izotopem strontu (<sup>89</sup>Sr) w ciągu ostatnich 2 miesięcy,</li> <li>• przeciwwskazania do stosowania prednizonu, takie jak aktywny wrzód trawienny,</li> <li>• niekontrolowana niewydolność serca lub aktywne zakażenie.</li> </ul> <u>Liczebność grup:</u> N = 161 (ITT)	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• palacja objawów bólowych.</li> </ul> <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 50\%</math> redukcja zużycia środków przeciwbólowych bez zwiększonej intensywności bólu, utrzymująca się w 2 kolejnych pomiarach w odstępie <math>\geq 3</math> tygodni,</li> <li>• czas trwania odpowiedzi,</li> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• jakość życia.</li> </ul> <u>Bezpieczeństwo.</u>

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

		Chorzy nieodpowiadający na leczenie lub wykazujący progresję objawów po $\geq 6$ tygodniach stosowania PRE (grupa kontrolna) mieli wprowadzany dodatkowo MIT. Aby uchronić chorych przed kardiotoksycznym działaniem MIT, w przypadku otrzymania łącznej dawki tego leku w wysokości $140 \text{ mg/m}^2$ , pomimo utrzymującej się odpowiedzi na leczenie, wycofywano go, pozostawiając chorych na terapii PRE.	n = 80 (MIT+PRE) n = 81 (PRE).	
<b>CALGB 9182</b> (Kantoff 1999) <u>Źródło finansowania:</u> Immunex (częściowo).	Badanie III fazy, narodowe (USA), wieloośrodkowe, prospektywne, dwuramienne, w układzie równoległym, z randomizacją, otwarte. <u>Typ hipotezy:</u> superiority. <u>Skala Jadad:</u> 2/5 punktów. <u>Okres leczenia:</u> mediana 5 cykli leczenia MIT.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>MIT+HYD</b> (<math>14 \text{ mg/m}^2</math> pc. i.v. co 3 tygodnie + <math>40 \text{ mg/dziennie}</math>: <math>30 \text{ mg}</math> rano i <math>10 \text{ mg}</math> wieczorem, co 3 tygodnie),</li> <li>• <b>HYD</b> (<math>40 \text{ mg/dziennie}</math>: <math>30 \text{ mg}</math> rano i <math>10 \text{ mg}</math> wieczorem, co 3 tygodnie).</li> </ul> <p>Modyfikacja dawek leków była dozwolona w celu kontroli hematologicznych działań niepożądanych. Stosowanie czynników stymulujących hematopoezę było ograniczane. Chorzy otrzymujący HYD w monoterapii nie mogli otrzymywać leczenia MIT (cross over), jednak dopuszczano leczenie alternatywną chemioterapią po wystąpieniu progresji choroby. Stosowanie HYD kontynuowano do momentu progresji choroby lub niepowodzenia leczenia (sugerowano stosowanie aż do zgonu). Stosowanie czynników wzrostowych było odradzane. Nie było możliwości przejścia na MIT lub DOX w przypadku chorych z grupy leczonej samym HYD.</p>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z przerzutowym nowotworem gruczołu krokowego opornym na leczenie hormonalne,</li> <li>• chorzy po nie więcej niż jednej terapii hormonalnej z progresją choroby stwierdzoną przed włączeniem do badania,</li> <li>• prawidłowa czynność wątroby, nerek i szpiku kostnego,</li> <li>• kontynuowanie terapii agonistami LHRH u chorych niepoddanych orchidektomii.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie podano.	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite.</li> </ul> <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja choroby,</li> <li>• czas do progresji choroby,</li> <li>• niepowodzenie leczenia,</li> <li>• czas do niepowodzenia leczenia,</li> <li>• całkowita odpowiedź,</li> <li>• częściowa odpowiedź,</li> <li>• stabilna choroba,</li> <li>• odsetek chorych z <math>\geq 50\%</math> i <math>\geq 80\%</math> redukcją stężenia PSA względem wartości wyjściowych, odnotowane między 4. a 8. tygodniem okresu obserwacji,</li> <li>• jakość życia.</li> </ul> <u>Bezpieczeństwo.</u>

\*publikacja w postaci abstraktu, \*\* w regionach, w których nie wprowadzono do obrotu prednizonu można było podawać prednizolon, ABI+PRE – abirateron w skojarzeniu z prednizonem, PLC+PRE – placebo w skojarzeniu z prednizonem, KAB+PRE – kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem, MIT+PRE – mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem, PRE – prednizon, MIT+HYD – mitoksantron w skojarzeniu z hydrokortyzonem, HYD – hydrokortyzon, DOX – dokсорubicyna, LHRH – hormon uwalniający hormon luteinizujący, p.o. – doustnie, i.v. – dożylnie, GGN – górna granica normy, ALT – aminotransferaza alaninowa, AST - aminotransferaza asparaginianowa, ASCO – American Society of Clinical Oncology, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, RECIST – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, ITT – analiza zgodna z intencją leczenia.

**Tabela 16. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.**

Punkt końcowy	Wg badania COU-AA-301
przeżycie całkowite (OS – overall survival)	czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
czas do progresji PSA wg kryteriów PCWG (TTPP – time to prostate-specific antigen progression)	<p>czas do wystąpienia progresji PSA, którą określano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów, u których poziom PSA nie zmniejszał się jako 25% wzrost ponad wartość wyjściową, przy bezwzględnym wzroście o <math>\geq 5</math> ng/ml potwierdzonym w kolejnym pomiarze,</li> <li>• u pacjentów, u których poziom PSA zmniejszył się, ale nie spełniono kryteriów odpowiedzi (PSA <math>\leq 50\%</math>) jako 25% wzrost poziomu PSA w stosunku do wartości wyjściowej, przy minimalnym wzroście 5 ng/ml, który potwierdzono,</li> <li>• gdy osiągnięto <math>\geq 50\%</math> spadek poziomu PSA, jako wzrost o 50% ponad wartość początkową przy minimalnej 5ng/ml).</li> </ul>
przeżycie wolne od progresji choroby na podstawie kryteriów radiologicznych (PFS – progression-free survival)	ocenę badacza wykonywano na podstawie progresji miękkiej tkanki (wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST [wyjściowo węzeł chłonny $\geq 2.0$ cm uznano za docelową zmianę chorobową] lub progresji wg zdjęcia kości pokazującego $\geq 2$ nowe zmiany patologiczne niezwiązane z gwałtownym wzrostem stężenia testosteronu (tumor flare).
wskaźnik odpowiedzi na leczenie wg PSA (PSA response rate)	proporcja pacjentów ze zmniejszającym się stężeniem PSA o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowych, który potwierdzono po $\geq 4$ tygodniach w dodatkowej ocenie PSA.
czas do wystąpienia pierwszych zdarzeń związanych z układem kostnym (TSRE – time to first skeletal-related event)	czas do wystąpienia zdarzenia, które obejmowały wszelkie złamania patologiczne, wystąpienie ucisku rdzenia kręgowego, radioterapię paliatywną kośćca (palliative radiation to bone) oraz operacje na kościach.
paliacja objawów bólowych (pain intensity palliation)	$\geq 30\%$ redukcja wyniku uzyskiwanego w ocenie stopnia nasilenia najgorszego bólu według skali BPI-SF, odnotowana w ostatnich 24 godzin obserwacji w dwóch, kolejnych pomiarach wykonanych w odstępie $\geq 4$ tygodni w stosunku do wartości wyjściowych, bez zwiększenia dawki stosowanych środków przeciwbólowych. Do oceny włączano tylko pacjentów z wyjściowym wynikiem bólu $\geq 4$ punktów i u których wykonano $\geq 1$ pomiar.
progresja nasilenia bólu (pain intensity progression)	o $\geq 30\%$ wzrost nasilenia bólu w dwóch, kolejnych pomiarach bez spadku wyniku stosowania środków przeciwbólowych lub $\geq 30\%$ wzrost wyniku stosowania środków przeciwbólowych.
paliacja wpływu bólu na codzienną aktywność (pain interference palliation)	średnie zmniejszenie o $\geq 1,25$ punktu w ocenie wpływ bólu na codzienną aktywność w porównaniu do wartości wyjściowych w dwóch, kolejnych pomiarach. Do oceny włączano tylko pacjentów z wyjściowym średnim wynikiem bólu $\geq 4$ punktów i u których wykonano $\geq 1$ pomiar.
progresja wpływu bólu na codzienną aktywność (pain interference progression)	wzrost o $\geq 1,25$ punktu w średnim wyniku oceniającym wpływ bólu na codzienną aktywność w dwóch, kolejnych pomiarach.
czas do paliacji bólu (TPI – time to palliation of pain intensity, TPF – time to palliation of pain interference)	czas od randomizacji do otrzymania pierwszych danych, które spełniały kryteria paliacji nasilenia bólu lub wpływu bólu na codzienną aktywność.
czas do progresji bólu (TPPI – time to progression of pain intensity, TPPF – time to progression of pain interference)	czas od randomizacji do otrzymania pierwszych danych, które spełniały kryteria progresji nasilenia bólu lub wpływu bólu na codzienną aktywność.
trwanie paliacji objawów bólowych (DPIP – duration of pain intensity palliation)	czas od zarejestrowania pierwszego dnia paliacji do pierwszego dnia progresji; wyniki dla pacjentów bez progresji ucinano w ostatnim dniu braku progresji.
nasilenie zmęczenia (fatigue intensity)	wynik najgorszego poziomu zmęczenia (znużenie, zmęczenie) w czasie ostatnich 24 godzin (w obrębie 3 pozycji kwestionariusza) na skali od 0 do 10.
wpływ zmęczenia na codzienną aktywność (fatigue interference)	średni wynik wszystkich pozycji dotyczących wpływu na codzienną aktywność (kwestionariusz BFI pozycje 4A przez 4F), którego ocena obejmuje 6 domen, w tym ogólną aktywność, nastrój, zdolność do chodzenia, pracę (zarówno poza domem, jak i normalne obowiązki), związki i radość życia.
poprawa/progresja w nasileniu zmęczenia (improvement/progression of fatigue intensity)	wynik dotyczący nasilenia zmęczenia spadał/wzrastał o $\geq 2$ punkty w stosunku do wartości wyjściowych w $\geq 2$ kolejnych pomiarach (w odstępach 4 tygodniowych). Do oceny w poprawie nasilenia zmęczenia włączano tylko pacjentów z wyjściowym istotnym klinicznie zmęczeniem, tj. $\geq 5$ punktami.

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

poprawa/progresja we wpływie zmęczenia na codzienną aktywność ( <i>improvement/progression of fatigue interference</i> )	spadek/wzrost o $\geq 1,25$ punkty w stosunku do wartości wyjściowych w średniej BFI skali wpływu zmęczenia na codzienną aktywność w $\geq 2$ kolejnych pomiarach (w odstępach 4 tygodniowych). Do oceny w poprawie zmęczenia na codzienną aktywność włączano tylko pacjentów z wyjściowym istotnym klinicznie zmęczeniem, tj. $\geq 5$ punktami.
---	---

Tabela 17. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych].

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używane w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Skala <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG)	Skala określa stopień sprawności chorego. Składa się z sześciu stopni, od 0 do 5, gdzie 0 określa stan pełnej aktywności, bez objawów choroby, natomiast stopień 5 to zgon.	Jest to jedno z najczęściej stosowanych narzędzi do oceny stanu sprawności pacjentów.
Kwestionariusz <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> (BPI-SF)	Przedmiotowym kwestionariuszem mierzono objawy bólowe w skali od 0 do 10 punktów, gdzie wynik $\geq 4$ punktów wskazywał na obecność istotnego klinicznie bólu. Kwestionariusz ten zawiera głównie dwa elementy, oceniające stopień nasilenia bólu (w momencie oceny, najgorszego, najmniejszego oraz jego średniej z określonego okresu) i jego wpływu na codzienną aktywność chorego (odnośnie nastroju, chodzenia i innych aktywności, pracy, funkcjonowania społecznego, relacji z innymi i spania).	Często stosowany zwalidowany kwestionariusz, charakteryzujący się prostotą i zadowalającymi własnościami psychometrycznymi.
Kwestionariusz <i>Brief Fatigue Inventory</i> (BFI)	Kwestionariusz oceniający zmęczenie u chorych na raka w skali od 0 do 10. Składa się z 3 pytań oceniających ciężkość zmęczenia (gdzie 0 oznacza brak zmęczenia, a 10 – tak, źle, jak tylko można sobie wyobrazić) i 6 pytań oceniających wpływ zmęczenia na nastrój pacjenta i jego społeczno-fizyczne funkcjonowanie (gdzie 0 oznaczało nie przeszkadza, a 10 – całkowicie wpływa).	To standardowy, solidny instrument do szybkiej oceny zmęczenia przez pacjentów chorych na raka, który jest istotnie skorelowany z innymi, zwalidowanymi kwestionariuszami mierzącymi ten objaw.
<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI-CTCAE)	Kryteria zgrupowano poprzez najwyższy poziom w hierarchii słownika MedDRA, czyli <i>System Organ Class</i> (klasy identyfikowano pod względem anatomicznym lub fizjologicznym układów, etiologii lub celu). Każde zdarzenie niepożądane jest przypisane 5 punktowej skali ciężkości, gdzie 1 oznacza łagodne objawy, a 5 – zgon związany z leczeniem.	Najczęściej stosowane kryteria do oceny ciężkości zdarzeń niepożądanych.

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad oraz szczegółowo omówiono elementy ich metodyki.

#### Badanie COU-AA-301:

- proces randomizacji blokowej przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu internetowego (IWRS – *interactive web-based response system*), w wyniku którego chorych przydzielano do grupy z octanem abirateronu lub placebo w stosunku 2:1. W procesie randomizacji wykorzystano stratyfikację chorych ze względu na: ich wyjściowy status sprawności wg ECOG (0 lub 1 vs 2), liczbę wcześniejszych schematów chemioterapii (1 vs 2), rodzaj progresji choroby (w ocenie PSA vs radiologiczna – bez względu na stężenie PSA), największy wynik oceny stopnia nasilenia bólu wg skali BPI-SF (0-3 [brak klinicznie istotnego bólu] vs 4-10 [obecność klinicznie istotnego bólu]).
- podwójne zaślepienie (dodatkowo placebo dopasowano do octanu abirateronu pod względem koloru i kształtu) wykonano zgodnie z protokołem (do momentu wystąpienia progresji choroby). Z powodu dużej skuteczności ocenianej interwencji wykazanej w analizie wstępnej Niezależna Komisja ds. Monitorowania Danych zaleciła zniesienie zaślepienia i zmianę protokołu badania, co umożliwiło pacjentom pozostającym w grupie placebo otrzymywanie terapii octanem abirateronu, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów (*cross-over*). Ponadto w  $\frac{3}{4}$  ośrodków uczestniczących w opisywanej próbie klinicznej wprowadzono także zaślepienie wyników wszystkich pomiarów i danych wprowadzanych do bazy danych.



leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

- ogółem 1 195 chorych uczestniczyło w badaniu, w tym 797 – w grupie z octanem abirateronu i 398 – w kontrolnej. Autorzy tej próby nie odnotowali istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych pomiędzy porównanymi grupami. Mediana wieku chorych w obu grupach wyniosła 69 lat (zakres 39-95 lat dla całej populacji), a prawie co trzeci (28%) chory był w wieku  $\geq 75$  lat. Pełną sprawność lub obecność objawów choroby powodujących niewielkie ograniczenie aktywności przy zachowaniu zdolności do wykonywania lekkiej pracy (odpowiednio 0 lub 1 według skali ECOG) obserwowano u 90% pacjentów, natomiast pozostałe 10% chorych charakteryzowało się większym ograniczeniem sprawności, ECOG = 2 (widoczne objawy choroby, konieczność pozostania w łóżku przez  $< 50\%$  czasu w ciągu dnia, zdolność do wykonywania wszystkich osobistych czynności, ale niezdolność do pracy). W obu grupach ok. 70% pacjentów było leczonych wcześniej 1 schematem chemioterapii, a ok. 30% osób – 2 schematami.
- analizę skuteczności przeprowadzono na populacji ITT (wszyscy chorzy poddani randomizacji), a analizę bezpieczeństwa wśród pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leków.
- w ramach oceny głównego punktu końcowego autorzy badania zaplanowali przeprowadzenie dwóch analiz – głównej w momencie odnotowania 797 zgonów i wstępnej (*interim*) zaplanowanej po wystąpieniu 67% oczekiwanych przypadków zgonów. Wyniki analizy wstępnej opisano w publikacji de Bono 2011, a analizy końcowej m.in. w publikacjach: Fizazi 2012 (abstrakt Scher 2011), Logothetis 2012 (abstrakt Logothetis 2011) i Sternberg 2012. Wyniki końcowe badania zanotowano po wystąpieniu 775 zgonów, czyli o ok. 3% zdarzeń mniej niż określono w protokole, autorzy niniejszej publikacji uznali tę różnicę za prawdopodobnie wpływającą w znikomym stopniu na całkowite efekty. Warto zaznaczyć, jest fakt, iż wyniki z analizy końcowej zebrano przez odśledzeniem i procedurą *cross-over*, czyli przejściem pacjentów z placebo do octanu abirateronu.
- w analizie końcowej odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie w grupie octanu abirateronu i grupie placebo był zbliżony do siebie odpowiednio: 46% vs 45% z powodu progresji choroby, 12% vs 12% w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych czy też 6% vs 5% innych powodów.

Należy mieć na uwadze, że ok. 11% pacjentów włączonych do badania charakteryzowała się 2 stopniem sprawności wg ECOG, natomiast jednym z kryterium włączenia do projektu programu lekowego jest stan sprawności 0-1 wg WHO (co odpowiada klasyfikacji ECOG). W badaniu przeprowadzono analizę w podgrupach (m.in. dla 0-1 i 2 stanu sprawności) tylko dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Ponadto w próbie klinicznej trochę inaczej określono progresję choroby (w zależności od utrzymującego lub zmniejszającego się poziomu PSA, jako wzrost 25% lub 50% ponad wartość początkową, przy minimalnej wartości 5 ng/ml, potwierdzony w kolejnym pomiarze lub wystąpienie objawów w ocenie radiologicznej) niż w projekcie programu lekowego (3 kolejne wzrosty stężenia PSA oznaczone w  $\geq 1$  tygodniowych odstępach z udowodnionymi 2 wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowych, przy nominalnej wartości stężenia PSA  $> 2$  ng/ml lub wystąpienie objawów progresji zmian w badaniach obrazowych).

W publikacjach nie podano informacji o rasie włączanych do badania pacjentów. Nie było ono prowadzone w polskich ośrodkach (Europa: Austria, Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Irlandia, Hiszpania, Wielka Brytania, Węgry, Ameryka Północna: Kanada, USA oraz Australia). Dawkowanie leków w próbie klinicznej było zgodne z ChPL Zytiga, a postępowanie diagnostyczno-lecznicze nie odbiegało w istotny sposób od obecnej praktyki klinicznej.

#### Badanie TROPIC:

- randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1 w oparciu o komputerowo generowany schemat alokacyjny za pomocą interaktywnego systemu głosowego. Zastosowano metodę alokacji dynamicznej w celu uniknięcia różnic w leczeniu między poszczególnymi ośrodkami. W procesie randomizacji wykorzystano stratyfikację ze względu na stan sprawności wg ECOG (0-1 vs 2) i mierzalność choroby (tak vs nie).
- pacjenci i lekarze nie byli zaślepieni, technikę tę zastosowano jedynie dla zespołu analizującego wyniki.
- do badania włączono 755 mężczyzn, w tym 377 do grupy mitoksantronu i 378 do kabazytakselu. Wg autorów badania obie grupy pacjentów były dobrze zbalansowane pod kątem wyjściowej charakterystyki demograficznej, klinicznej i wcześniejszego leczenia. Mediana wieku w obu grupach chorych wyniosła ok. 67-68 lat, z czego ok. 18-19% było w wieku  $\geq 75$  lat. W większości pacjenci byli rasy białej ok. 83-84% (ok. 7-8% Azjaci, 5% Afroamerykanie i 3-4% inni). 84% pacjentów w grupie kabazytakselu i 87% w grupie mitoksantronu otrzymało wcześniej 1 schemat docetakselu, 14% vs 11% chorych – 2 schematy, a 2% vs 2% – więcej niż 2 schematy. W obu

- grupach 99% pacjentów poddano wcześniejszej terapii hormonalnej (lub analogicznej orchideoktomii), z wyjątkiem 2 pacjentów w grupie z kabazytaksemem.
- po włączeniu do badania 59 chorych wprowadzono zmianę protokołu (na podstawie powstających wytycznych klinicznych zalecających 12 tygodniowe leczenie przed dopasowaniem terapii opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami) polegającą na wykluczeniu pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej docetaksel w skumulowanej dawce  $< 225 \text{ mg/m}^2$ .
  - 76% osób w grupie kabazytakselu otrzymało  $\geq 90\%$  zaplanowanej dawki leku w porównaniu do 81% w grupie mitoksantronu. Według protokołu, przejście chorych na kabazytaksel nie było dozwolone dla grupy mitoksantronu, choć 44 (12%) chorych w tej grupie otrzymało leki wiążące tubulinę w przypadku progresji choroby.
  - analizę skuteczności klinicznej wykonano w obrębie populacji ITT (wszyscy pacjenci poddani randomizacji), a analizę bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leków. 7 pacjentów z grupy kabazytakselu i 6 chorych z grupy mitoksantronu nie otrzymało zaplanowanej interwencji ( $< 2\%$  w każdej grupie).
  - okres obserwacji trwał do wystąpienia zgonu lub daty odcięcia danych do analizy, czyli do 25.09.2009 r. Pacjenci w grupie kabazytakselu byli leczeni dłużej (mediana 6 cykli) niż w grupie mitoksantronu (mediana 4 cykli) i częściej kończyli terapię w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 28% vs 12%).
  - 70% pacjentów z grupy kabazytakselu i 86% chorych z grupy mitoksantronu przerwało leczenie z powodu m.in. wystąpienia progresji choroby (odpowiednio: 48% vs 71%), zdarzeń niepożądanych (odpowiednio: 18% vs 8%), na żądanie (odpowiednio 2% vs 5%).

#### Badania Berry 2002, Tannock 1996, CALGB 9182:

- w powyższych badaniach przeprowadzono randomizację w stosunku 1:1, jednak nie opisano szczegółowo tego procesu. W dwóch badaniach podano informacje o wykonanej stratyfikacji. W badaniu CALGB 9182 na początku próby zastosowano stratyfikację ze względu na stopień sprawności (0 lub 1 vs 2) oraz status choroby (mierzalna w dwóch wymiarach vs mierzalna w jednym wymiarze), a po włączeniu do badania 60 chorych uwzględniono trzeci czynnik, tj. liczbę wcześniejszych terapii hormonalnych (1 vs  $\geq 2$ ), było to związane z modyfikacją kryteriów włączenia w celu wzięcia pod uwagę także chorych, którzy byli leczeni  $> 1$  terapią hormonalną. Z kolei w publikacji Tannock 1996 wykorzystano stratyfikację pod kątem stopnia sprawności wg ECOG (0, 1 vs 2, 3).
- w żadnym z badań nie wykonano zaślepienia.
- jedynie w badaniu CALGB 9182 podano informację o przepływie chorych – 4 pacjentów (2 z każdej grupy) nie otrzymało żadnej dawki leku, ponadto 4 chorych (1 z grupy mitoksantronu i 3 z hydrokortyzonu) nie spełniło kryteriów włączenia do badania (uwzględniono ich w analizie przeżycia).
- do badań włączono pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, u których wystąpiła progresja choroby pomimo zastosowanej wcześniej terapii hormonalnej, jednak **nie otrzymywali wcześniej docetakselu**. W związku z czym pacjenci ci nie odpowiadali kryteriom przyjętym w AKL wnioskodawcy – populacja chorych z zaawansowanym rakiem prostaty, opornym na kastrację, u których wystąpiła progresja choroby i którzy leczeni byli wcześniej docetakselem, jednak badania te uwzględniono, aby można było domknąć sieć i wykonać porównanie pośrednie octanu abirateronu z kabazytaksemem. Dodatkowo pacjenci w badaniu Berry 2002 charakteryzowali się 0-2 stopniem sprawności wg ECOG (w tym ok. 99% miało status 0-1), w CALGB 9182: 0-1 (ok. 86%), a w Tannock 1996:  $\leq 3$  (w tym ok. 62% miało status 0-1). Mediana wieku pacjentów w poszczególnych badaniach była podobna i wynosiła około 70 lat (zakres: 49-90 lat). Należy mieć na uwadze, że w badaniu Berry 2002 oceniano populację chorych bez objawów choroby z dobrym statusem sprawności oraz niższym w porównaniu do pozostałych badań stężeniem PSA (mediana stężenia 3 do 4-krotnie mniejsza niż w pozostałych próbach), co sugeruje mniejsze obciążenie chorobą w tej populacji, a w konsekwencji może przekładać się na lepsze wyniki oceny skuteczności stosowanego leczenia niż w pozostałych dwóch badaniach.
- badaniach Berry 2002 i Tannock 1996 nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych. Natomiast w próbie CALGB 9182 zanotowano istotną różnicę ( $p = 0,01$ ) między analizowanymi grupami pod względem odsetka chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie progesteronami.
- najliczniejsza była próba kliniczna CALGB 9182, do której włączono 242 chorych (119 w grupie otrzymującej mitoksantron+hydrokortyzon vs 123 – hydrokortyzon), natomiast w badaniu Berry

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

- 2002 analizowano 119 osób (56 w grupie mitoksantron+prednizon vs 63 – prednizon), a w próbie Tannock 1996 – 161 (80 w grupie mitoksantron+prednizon vs 81 – prednizon).
- łącznie badania oceniały 522 chorych, z których 136 pacjentów otrzymywało mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem, 119 – mitoksantron w skojarzeniu z hydrokortyzonem, 144 – prednizon, a 123 – hydrokortyzon.
  - w żadnym z badań nie podano informacji na temat stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich (*compliance*).
  - w badaniach Berry 2002 i CALGB 9182 chorzy przydzielone do grup z określoną interwencją, nie mieli możliwości jej zmiany po rozpoczęciu terapii (w badaniu CALGB 9182 u pacjentów przyjmujących hydrokortyzon dopuszczano możliwość leczenia alternatywną chemioterapią po wystąpieniu progresji choroby). Natomiast w próbie Tannock 1996 pacjenci nieodpowiadający na leczenie lub wykazujący progresję objawów po  $\geq 6$  tygodniach stosowania prednizonu (grupa kontrolna) mieli wprowadzany dodatkowo mitoksantron.
  - w badaniu Tannock 1996 w analizie skuteczności uwzględniono wszystkich chorych poddanych randomizacji, w próbie CALGB 9182 do analizy włączano pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, natomiast w badaniu Berry 2002 w analizie skuteczności uwzględniono dane od 119 z 120 chorych (dla 1 pacjenta wyniki nie były dostępne).
  - we wszystkich badaniach przedstawiono dane o przeżyciu całkowitym chorych. Tylko w badaniu CALGB 9182 stanowił on główny punkt końcowy (czas od momentu randomizacji do wystąpienia zgonu, a dla żyjących pacjentów dane ucinano).
  - w badaniu Tannock 1996 nie podano okresu obserwacji, w publikacji Berry 2002 wynosił on mediana 21,8 miesięcy, a w próbie CALGB 9182 poinformowano o okresie leczenia, który wynosił mediana 5 cykli mitoksantronem.
  - w próbie klinicznej Tannock 1996, aby uchronić chorych przed kardiotoksycznym działaniem mitoksantronu, w przypadku otrzymania łącznej dawki tego leku w wysokości  $140 \text{ mg/m}^2$ , pomimo utrzymującej się odpowiedzi na leczenie, wycofywano go, pozostawiając chorych na terapii prednizonem.

Jakość i metodykę badań obserwacyjnych opisano również szczegółowo. Oceniono je w skali NICE: Danila 2010: 7/8 punktów (brak informacji o ciągłości procesu rekrutacji pacjentów) i Efsthathiou 2012: 6/8 punktów (brak informacji o ciągłości procesu rekrutacji pacjentów, było prowadzone w 1 ośrodku badawczym). Były to prospektywne badania bez grupy kontrolnej, do którego włączono podobną liczbę pacjentów, tj.: 58 (Danila 2010) i 57 chorych (Efsthathiou 2012). Oba badania obejmowały dorosłych pacjentów z potwierdzonym przerzutowym rakiem gruczołu krokowego postępującym pomimo kastracji, z progresją choroby po zastosowaniu  $\leq 2$  schematów chemioterapii, przy czym wymagano, aby jeden z nich był z udziałem docetakselu (Danila 2010) lub leku z grupy taksanów (Efsthathiou 2011 – 79% chorych otrzymywało docetaksel). W każdym z badań dawkowanie leków było zgodne z ChPL Zytiga. W badaniu Danila 2010 octan abirateronu mógł być podawany chorym do 12 cykli leczenia (lub dłużej w zależności od decyzji lekarza), a w Efsthathiou 2012 – do momentu progresji klinicznej (ogółem mediana czasu trwania leczenia wyniosła 233 dni, tj. 7,6 miesięcy, zakres: 28-945+ dni [95% CI: 196; 400 dni]). W badaniu Danila 2010 w celu kontroli działań niepożądanych stosowano dodatkowo leczenie w postaci antagonistów receptora mineralokortykoidowego takich jak eplerenon. Natomiast w próbie Efsthathiou 2012 dozwolone było kontynuowanie terapii bisfosfonianami, ale pod warunkiem, że została ona rozpoczęta wcześniej niż 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników, w związku z faktem, iż pochodziły one z 1 RCT porównującego ocenianą interwencję z komparatorem (placebo+prednizon) oraz 2 nierandomizowanych badań bez grupy kontrolnej. Jakościowa synteza wyników była czytelna, przejrzysta i kompletna. Wynik badań przedstawiono zarówno w tabelach, jak i formie opisowej.

Dodatkowo przeprowadzono metaanalizę sieciową dla porównania analizowanej technologii z aktywnym komparatorem (kabazytaksem+kortykosteroidy). Badania włączone do niniejszego porównania analizowano pod względem heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej. W wyniku czego zdecydowano o możliwości wykonania porównania pośredniego tylko dla przeżycia całkowitego, które było oceniane we wszystkich badaniach i w większości z nich było pierwszorzędnym punktem końcowym, z wyjątkiem publikacji Tannock 1996 i Berry 2002, w których wiarygodność statystyczna dla tego efektu klinicznego mogła być mniejsza (badania ukierunkowano na wykrycie różnic dla pierwszorzędnymi punktami końcowymi, którymi były odpowiednio: odpowiedź paliatywna oraz czas do niepowodzenia leczenia). Nie można było przeprowadzić porównania

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

pośredniego dla innych efektów, z powodu np. różniących się definicji punktów końcowych czy też małej ilości zdarzeń w poszczególnych badaniach. W związku z czym zdecydowano o wykonaniu zbiorczego zestawienia celem ogólnego porównania trendu w przeżyciu bez progresji oraz wybranych zdarzeń niepożądanych dla octan abirateronu+prednizon vs placebo+prednizon (badanie COU-AA-301) i kabazytaksel+prednizon vs mitoksantron+prednizon (badanie TROPIC).

Analitik AOTM stwierdził błąd w ekstrakcji danych odnośnie występowania duszności w 4 stopniu toksyczności. Autorzy AKL wnioskodawcy podali, że w żadnej z grup nie obserwowano występowania zdarzenia niepożądanego w tym stopniu ciężkości, natomiast zgodnie z publikacją de Bono 2011 raportowano go u 2 pacjentów w każdej grupie. Jest to błąd, który nie wpływa na wyniki z AKL wnioskodawcy (różnice pomiędzy grupami nieistotne statystycznie – patrz tab. 21 niniejszej AWA).

Ograniczenia autorów AKL wnioskodawcy:

- „brak badań RCT bezpośrednio porównujących abirateron z innymi lekami stosowanymi w terapii raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, w szczególności z docetaksem oraz kabazytaksem uznany za komparator w niniejszej analizie, co spowodowało konieczność wykonania porównania pośredniego, które samo w sobie charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością wyników;
- brak badań RCT dla docetakselu w docelowej populacji chorych (po niepowodzeniu chemioterapii z udziałem docetakselu) uniemożliwił wykonanie porównania pośredniego z abirateronem, w przypadku mitoksantronu również nie odnaleziono takich publikacji – dostępne badania we wcześniejszej linii nie wykazały wpływu tej interwencji na przeżycie całkowite, zostały uwzględnione celem zamknięcia sieci porównania pośredniego, ponadto w badaniu *Berry 2002*, oceniającym mitoksantron w skojarzeniu z kortykosteroidami w porównaniu do kortykosteroidów uwzględniono chorych bez objawów klinicznych, w przeciwieństwie do pozostałych dwóch badań przedstawiających to porównanie, co jednak nie przekładało się znacząco na wyniki porównania pośredniego z uwagi na fakt, że metaanaliza tych badań dała wartość hazardu względnego zgonu zbliżoną do 1;
- w badaniach RCT przedstawiających ocenę efektywności leków będących komparatorami w porównaniu pośrednim definiowano inne punkty końcowe niż w badaniu z abirateronem, więc niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego dla przeżycia bez progresji, a jedynie dla przeżycia całkowitego.”

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

#### **Abirateron+prednizon vs placebo+prednizon – porównanie bezpośrednie**

Poniżej przedstawiono informacje z AKL wnioskodawcy i publikacji opublikowanych po dacie złożenia przedmiotowego wniosku. Niniejsze dane dotyczą badania COU-AA-301 w medianie 12,8 miesiąca (publikacja de Bono 2011) i 20,2 miesiąca obserwacji (publikacja Fizazi 2012, Logothetis 2012 i Sternberg 2012). Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności [wg tab. 21-24 AKL wnioskodawcy, publikacji de Bono 2011, Fizazi 2012, Logothetis 2012].**

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji - mediana [miesiące]	ABI+PRE		PLC+PRE		HR (95% CI)
			n/N	Mediana (95% CI) [miesiące]	n/N	Mediana (95% CI) [miesiące]	
OS	Fizazi 2012	20,2	bd/797	15,8	bd/398	11,2	<b>0,74 (0,64; 0,86)</b>
	de Bono 2011	12,8	333/797	14,8	219/398	10,9	<b>0,65 (0,54; 0,77)<sup>A</sup></b>
PFS (ocena radiologiczna)	Fizazi 2012	20,2	bd/797	5,6	bd/398	3,6	<b>0,66 (0,58; 0,76)</b>
	de Bono 2011	12,8	bd/797	5,6	bd/398	3,6	<b>0,67 (0,59; 0,78)</b>
TTPP	Fizazi 2012	20,2	bd/797	8,5	bd/398	6,6	<b>0,63 (0,52; 0,78)</b>
	de Bono 2011	12,8	bd/797	10,2	bd/398	6,6	<b>0,58 (0,46; 0,73)</b>
TSRE	Logothetis 2012	20,2	bd/797	25,0	bd/398	20,3	<b>bd, p=0001</b>
	de Bono 2011	12,8	bd/797	9,9	bd/398	4,9	<b>bd, p=0,0006<sup>B</sup></b>
TPI	Logothetis 2012	20,2	157/349	5,6 (3,7; 9,2)	47/163	13,7 (5,4; no)	<b>1,67 (1,20; 2,34)</b>
	Logothetis 2011	12,8	155/349	169 (113; 302) <sup>C</sup>	44/163	312 (165; 450) <sup>C</sup>	<b>bd, p=0,001</b>
TPF	Logothetis 2012	20,2	134/223	1,0 (0,9; 1,9)	38/100	3,7 (2,7; no)	<b>1,89 (1,31; 2,74)</b>
	Logothetis 2011	12,8	132/223	31 (28; 58) <sup>C</sup>	38/100	113 (82; 135) <sup>C</sup>	<b>bd, p=0,0009</b>



leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

TPPI	Logothetis 2012	20,2	bd	7,4 (5,6; 10,2)	bd	4,7 (3,0; 7,4)	<b>0,72 (0,56; 0,92)</b>
	Logothetis 2011	12,8	bd/349	225 (171; 315) <sup>C,D</sup>	bd/163	142 (91; 253) <sup>C,D</sup>	<b>bd, p=0,0056</b>
TPPF	Logothetis 2012	20,2	bd	9,3 (7,4; 12,3)	bd	4,6 (2,8; 6,5)	<b>0,65 (0,51; 0,83)</b>
	Logothetis 2011	12,8	bd/223	282 (225; 392) <sup>C,D</sup>	bd/100	139 (85; 197) <sup>C,D</sup>	<b>bd, p=0,0019</b>
DPIP	Logothetis 2012	20,2	bd	4,2 (3,0; 4,9)	bd	2,1 (1,4; 3,7)	<b>bd, p=0,0056</b>
TIFI	Stenberg 2012	20,2	223/384	59 <sup>C</sup>	75/186	194 <sup>C</sup>	<b>1,39 (1,07; 1,82)</b>
TIFF	Stenberg 2012	20,2	104/189	57 <sup>C</sup>	35/92	113 <sup>C</sup>	1,39 (0,94; 2,07)
TIP	Stenberg 2012	20,2	186/786	232 <sup>C,D</sup>	100/389	139 <sup>C,D</sup>	<b>0,70 (0,55; 0,90)</b>
TIF	Stenberg 2012	20,2	176/782	281 <sup>C,D</sup>	100/389	139 <sup>C,D</sup>	<b>0,65 (0,51; 0,84)</b>

<sup>A</sup> HR=0,66 (95% CI: 0,55; 0,78) dla analizy skorygowanej o czynniki stratyfikacyjne (stan sprawności ECOG, poziom bólu, liczba wcześniejszych schematów chemioterapii, rodzaj progresji choroby), <sup>B</sup> wynik z abstraktu Logothetis 2011, <sup>C</sup> dane wyrażone w dniach, <sup>D</sup> 25 percentyl (95% CI), bd – brak danych, OS – przeżycie całkowite, PSF – przeżycie wolne od progresji choroby, TTPP – czas do progresji wg PSA, TSRE – czas do wystąpienia pierwszych zdarzeń związanych z układem kostnym, TPI – czas do palacji nasilenia bólu, TPF – czas do palacji wpływu bólu na codzienną aktywność, TPPI – czas do progresji nasilenia bólu, TPPF – czas do progresji wpływu bólu na codzienną aktywność, DPIP – trwanie palacji nasilenia bólu, TIFI – czas do poprawy nasilenia zmęczenia, TIFF – czas do poprawy wpływu zmęczenia na codzienną aktywność, TIP – czas do progresji nasilenia zmęczenia, TIF – czas do progresji wpływu zmęczenia na codzienną aktywność.

W badaniu COU-AA-301 w trakcie okresu obserwacji zarówno mediana 12,8 miesiąca, jak i 20,2 miesiąca wykazano, że zastosowanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do placebo z prednizonem **istotnie statystycznie wydłuża medianę czasu: przeżycia całkowitego<sup>2</sup>, przeżycia wolnego od progresji (ocena radiologiczna), do wystąpienia progresji PSA, do wystąpienia pierwszych zdarzeń związanych z układem kostnym, do progresji nasilenia bólu, do progresji wpływu bólu na codzienną aktywność oraz skracą medianę czasu: do palacji nasilenia bólu, do palacji wpływu bólu na codzienną aktywność**. Dodatkowo w dłuższym okresie obserwacji (mediana 20,2 miesiąca) wykazano, że oceniana interwencja w porównaniu z kontrolą **znamiennie statystycznie wydłuża medianę: trwania palpacji nasilenia bólu, do progresji nasilenia zmęczenia i do progresji wpływu zmęczenia na codzienną aktywność, a także skracą medianę czasu: do poprawy w nasileniu zmęczenia**. Pomędzy ww. grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie czasu do poprawy we wpływie zmęczenia na codzienną aktywność.

Wpływ octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do placebo z prednizonem na istotnie statystycznie zmniejszanie ryzyka zgonu dla obu okresów obserwacji potwierdzono w wieloczynnikowej analizie skorygowanej o stratyfikacyjne czynniki (tj.: stan sprawności wg ECOG: 0-1 vs 2, ból: obecny vs brak, liczbę wcześniejszych schematów chemioterapii: 1 vs 2, progresję choroby: wg stężenia PSA vs wg oceny radiologicznej, a także wszystkie ww. czynniki) oraz w analizie w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie parametrów wejściowych do badania (tj. stan sprawności 0-1 wg ECOG; poziom bólu wg BPI: <4 pkt. i ≥4 pkt.; 1 wcześniejszy schemat chemioterapii; progresja choroby wg stężenia PSA i wg oceny radiologicznej; wiek: <65 lat, ≥65 lat i ≥ 75 lat, brak przerzutów do trzewi; stężenie dehydrogenazy mleczanowej powyżej i poniżej mediany; stężenie fosfatazy zasadowej powyżej mediany, z wyjątkiem stanu sprawności 2 wg ECOG, dla którego nie osiągnięto istotności statystycznej w obu okresach obserwacji oraz 2 wcześniejszych schematów chemioterapii<sup>3</sup>; obecności przerzutów do trzewi; poziomu PSA powyżej i poniżej<sup>4</sup> mediany; stężenia fosfatazy zasadowej poniżej mediany; regionu geograficznego: Ameryka Północna i inny w krótszym okresie obserwacji, natomiast w dłuższym okresie obserwacji nie osiągnięto istotności statystycznej dla 2 wcześniejszych schematów chemioterapii, obecności przerzutów do trzewi, stężenia fosfatazy zasadowej poniżej mediany oraz innego regionu geograficznego).

<sup>2</sup> Interpretując wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w okresie obserwacji 20,2 miesiąca należy mieć na uwadze, że nie osiągnięto zakładanej liczby zgonów (patrz pkt. 3.3.1.4. niniejszej AWA).

<sup>3</sup> W krótszym okresie obserwacji różnice w wynikach znajdowały się na granicy istotności statystycznej.

<sup>4</sup> W dłuższym okresie obserwacji różnice w wynikach znajdowały się na granicy istotności statystycznej.

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności [wg tab. 25-28 AKL wnioskodawcy i publikacji de Bono 2011, Fizazi 2012, Logothetis 2012].

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji - mediana [m-ce]	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)	
			ABI+PRE	PLC+PRE			
Odpowiedź z PSA	(ogólnie) <sup>A</sup>	de Bono 2011	12,8	299 <sup>C</sup> /788 (38,0)	40 <sup>C</sup> /393 (10,1)	3,73 (2,76; 5,08) <sup>C</sup>	4 (4; 5) <sup>C</sup>
	(potwierdzona w kolejnym pomiarze) <sup>B</sup>	Fizazi 2012	20,2	235/797 (29,5)	22/398 (5,5)	5,33 (3,53; 8,12) <sup>D</sup>	5 (4; 6) <sup>D</sup>
		de Bono 2011	12,8	229 <sup>C</sup> /788 (29,1)	22 <sup>C</sup> /393 (5,5)	5,19 (3,44; 7,91) <sup>C</sup>	5 (4; 6) <sup>C</sup>
Odpowiedź obiektywna (wg RECIST)		Fizazi 2012	20,2	118/797 (14,8)	13/398 (3,3)	4,53 (2,62; 7,90) <sup>D</sup>	9 (7; 12) <sup>D</sup>
		de Bono 2011	12,8	55/392 (14,0)	5/181 (2,8)	5,1 (2,1; 12,5) <sup>C</sup>	9 (7; 15) <sup>C</sup>
Odpowiedź w ocenie objawów bólowych	Palpacja objawów bólowych	Logothetis 2012	20,2	157/349 (45)	47/163 (28,8)	1,56 (1,20; 2,05) <sup>D</sup>	7 (5; 14) <sup>D</sup>
		de Bono 2011	12,8	155/349 <sup>D</sup> (44,4)	44/163 <sup>D</sup> (27,0)	1,65 (1,26; 2,19) <sup>C</sup>	6 (4; 12) <sup>C</sup>
	Paliacja wpływu bólu na codzienną aktywność	Logothetis 2012	20,2	134/223 (60,1)	38/100 (38,0)	1,58 (1,22; 2,10) <sup>D</sup>	5 (4; 10) <sup>D</sup>
		Logothetis 2011	12,8	132/223 (59,2) <sup>D</sup>	38/100 (38,0) <sup>D</sup>	1,56 (1,20; 2,07) <sup>C</sup>	5 (4; 11) <sup>C</sup>
Odpowiedź w ocenie objawów zmęczenia	Poprawa w nasileniu zmęczenia	Stenberg 2012	20,2	223/384 (58,1)	75/186 (40,3)	1,44 (1,19; 1,76) <sup>E</sup>	6 (4; 12) <sup>E</sup>
	Poprawa we wpływie zmęczenia na codzienną aktywność	Stenberg 2012	20,2	104/189 (55,0)	35/92 (38,0)	1,45 (1,10; 1,96) <sup>E</sup>	6 (4; 23) <sup>E</sup>

<sup>A</sup> ≥ 50% redukcja stężenia PSA względem wartości wyjściowych, <sup>B</sup> ≥ 50% redukcja stężenia PSA względem wartości wyjściowych, potwierdzona w kolejnym pomiarze wykonanym po ≥ 4 tygodniach, <sup>C</sup> obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów AKL wnioskodawcy, <sup>D</sup> dane z abstraktu Logothetis 2011, <sup>E</sup> oszacowano na podstawie dostępnych danych przez analityka AOTM (StatsDirect).

W badaniu COU-AA-301 zarówno w okresie obserwacji mediana 12,8 miesiąca, jak i 20,2 miesiąca wykazano, że stosowanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do placebo z prednizonem wiązało się z **istotnie statystycznie częstszym wystąpieniem: odpowiedzi PSA** (ogólnie i potwierdzonej w kolejnym pomiarze), **odpowiedzi obiektywnej** (wg oceny RECIST) i **odpowiedzi w ocenie objawów bólowych** (paliacji objawów bólowych i paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność). Dodatkowo w dłuższym okresie obserwacji (mediana 20,2 miesiąca) wykazano **znamiennie statystycznie częstsze występowanie: poprawy nasilenia zmęczenia i poprawy wpływu zmęczenia na codzienną aktywność** w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z kontrolą.

W niniejszej AWA nie opisano wyników dotyczących skuteczności klinicznej octanu abirateronu+pednizon z badania Danila 2010 i Efstathiou 2012 z uwagi na niską jakość niniejszych dowodów naukowych.

#### **Abirateron+kortykosteroidy vs kabazytaksel+kortykosteroidy – porównanie pośrednie**

Poniżej przedstawiono wyniki hazardu względnego wystąpienia zgonu dla porównania octanu abirateronu z kabazytakselem. Niniejszy punkt końcowy był podobnie definiowany we wszystkich włączonych do niniejszego porównania badaniach. Zastosowany model metaanalizy sieciowej pozwolił także na oszacowanie wyników dla porównania ww. substancji czynnych z samymi kortykosteroidami oraz mitoksantronem w skojarzeniu z kortykosteroidami.

W analizie głównej wykorzystano dane dotyczące hazardów względnych zgonu z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji w poszczególnych badaniach, nawet jeżeli były dostępne w postaci abstraktu. Natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono wyniki z pełno tekstowych publikacji oraz wyniki dla pacjentów, którzy otrzymali po jednym schemacie chemioterapii. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności [wg tab. 51-53 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Analiza główna		Analiza wrażliwości	
		Publikacja	HR (95% CI)	Publikacja	HR (95% CI)
OS	ABI+PRE vs KOR	Scher 2011 <sup>A</sup>	<b>0,74 (0,64; 0,86)</b>	de Bono 2011	<b>0,66 (0,55; 0,79)<sup>C</sup>/ 0,63 (0,51; 0,78)<sup>D</sup></b>
	KAB+KOR vs MIT+KOR	Oudard 2010	<b>0,72 (0,61; 0,85)</b>	TROPIC	<b>0,70 (0,59; 0,83)<sup>C</sup>/ 0,67 (0,55; 0,82)<sup>D</sup></b>
	ABI+KOR vs MIT+KOR	-	<b>0,75 (0,59; 0,95)</b>	-	<b>0,67 (0,51; 0,86)<sup>C</sup>/ 0,64 (0,48; 0,84)<sup>D</sup></b>
	KAB+KOR vs KOR	-	<b>0,72 (0,56; 0,92)</b>	-	<b>0,70 (0,54; 0,90)<sup>C</sup>/ 0,67 (0,50; 0,88)<sup>D</sup></b>
	MIT+KOR vs KOR	Collins 2007 <sup>B</sup>	1,00 (0,82; 1,20) <sup>B</sup>	Collins 2007 <sup>B</sup>	1,00 (0,82; 1,20) <sup>B,C</sup> / 1,00 (0,82; 1,20) <sup>D</sup>
	ABI+KOR vs KAB+KOR	-	1,05 (0,77; 1,38)	-	0,96 (0,70; 1,29) <sup>C</sup> / 0,96 (0,67; 1,34) <sup>D</sup>

<sup>A</sup> wynik z abstraktu jest zgodny z tym z pełnotekstowej publikacji Fizazi 2012, <sup>B</sup> dana wyliczona przez autorów raportu NICE na podstawie pierwotnych danych z badań Berry 2002, Tonnock 1996, CALGB 9182, odpowiednio 1,13 (95% CI: 0,75; 1,70), 0,91 (95% CI: 0,69; 1,19), 1,05 (95% CI: 0,74; 1,49), <sup>C</sup> wyniki z pełno tekstowych publikacji, <sup>D</sup> wyniki dla podgrupy pacjentów, którzy otrzymali po 1 schemacie chemioterapii.

**Terapia octanem abirateronu w skojarzeniu z kortykosteroidami oraz leczenie kabazytaksem w skojarzeniu z kortykosteroidami w porównaniu do mitoksantronu w skojarzeniu z kortykosteroidami w znamieny sposób zmniejszają ryzyko wystąpienia zgonu w danym punkcie czasowym o ponad 20%. Podobne znamienne statystycznie wyniki odnotowano porównując octan abirateronu w skojarzeniu z kortykosteroidami oraz kabazytaksel w skojarzeniu z kortykosteroidami z terapią samymi kortykosteroidami.**

Ryzyko wystąpienia zgonu w danym punkcie czasowym było nieco wyższe w przypadku zastosowania octanu abirateronu+kortykosteroidy w porównaniu do kabazytakselu+kortykosteroidy: HR = 1,05 (95% CI: 0,78; 1,39), jednak różnice te nie były znamienne statystycznie, przez co nie można wnioskować na temat różnic pomiędzy tymi interwencjami.

W AKL wnioskodawcy podano także zestawienie wyników dla przeżycia wolnego od progresji choroby dla porównań octan abirateronu+prednizon vs placebo+prednizon (badanie COU-AA-301) i kabazytaksel+prednizon vs mitoksantron+prednizon (badanie TROPIC), którego nie przedstawiono w niniejszej AWA (brak możliwości wnioskowania o skuteczności ocenianej technologii w porównaniu z kabazytaksem).

## 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

**Abirateron+prednizon vs placebo+prednizon – porównanie bezpośrednie**

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa [wg tab. 29-36 AKL wnioskodawcy, publikacji de Bono 2011, Fizazi 2012 i abstraktu Saad 2011].

Punkt końcowy	Okres obserwacji: 12,8 miesiący (mediana)				Okres obserwacji: 20,2 miesiący (mediana)				
	n (%)		RR (95% CI) <sup>A</sup>	NNT (95% CI) <sup>A</sup>	n (%)		RR (95% CI) <sup>C</sup>	NNT (95% CI) <sup>C</sup>	
	ABI+PRE N=791	PLC+PRE N=394			ABI+PRE N=791	PLC+PRE N=394			
Zgon w okresie 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki	87 <sup>A</sup> (11)	51 <sup>A</sup> (13)	0,85 (0,62; 1,18)	-	bd	bd	-	-	
Zgon w wyn ku zdarzeń niepożądanych	95 <sup>A</sup> (12)	59 <sup>A</sup> (15)	0,80 (0,60; 1,09)	-	105 (13)	61 (16)	0,86 (0,64; 1,15)	-	
Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z sercem	9 <sup>A</sup> (1,1)	5 <sup>A</sup> (1,3)	0,90 (0,32; 2,54)	-	9 (1)	5 (1)	0,90 (0,32; 2,54)	-	
Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	150 <sup>A</sup> (19)	91 <sup>A</sup> (23)	0,82 (0,65; 1,04)	-	<b>105 (13)</b>	<b>71 (18)</b>	<b>0,74 (0,56; 0,97)</b>	<b>22 (11;232)</b>	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	bd	bd	-	-	610 (77)	305 (77)	1,00 (0,94; 1,07)	-	
Zdarzenia niepożądane związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów - ogółem	<b>435<sup>A</sup> (55)</b>	<b>169<sup>A</sup> (43)</b>	<b>1,28 (1,13; 1,46)</b>	<b>9 (6; 17)</b>	bd	bd	-	-	
Zmęczenie	ogółem	346 (44)	169 (43)	1,02 (0,89; 1,17)	-	372 (47)	174 (44)	1,06 (0,93; 1,22)	-
	3 stopnia toksyczności	64 (8)	36 (9)	0,89 (0,60; 1,31)	-	70 (9)	38 (10)	0,92 (0,63; 1,34)	-
	4 stopnia toksyczności	2 (0,3) <sup>A</sup>	3 (1)	0,33 (0,07; 1,66)	-	2 (0,3) <sup>C</sup>	3 (0,8) <sup>C</sup>	0,33 (0,07; 1,66)	-
Ból pleców	ogółem	233 (30)	129 (33)	0,90 (0,75; 1,08)	-	262 (33)	141 (36)	0,93 (0,79; 1,09)	-
	3 stopnia toksyczności	<b>44 (6)</b>	<b>37 (9)</b>	<b>0,59 (0,39; 0,90)</b>	<b>27 (14; 136)</b>	53 (7)	39 (10)	0,68 (0,46; 1,00)	-
	4 stopnia toksyczności	3 (0,4) <sup>A</sup>	1 (0,3) <sup>A</sup>	1,49 (0,22; 10,42)	-	3 (0,4) <sup>C</sup>	1 (0,3) <sup>C</sup>	1,49 (0,22; 10,42)	-
Nudności	ogółem	233 (30)	124 (32)	0,94 (0,78; 1,12)	-	258 (33)	130 (33)	0,99 (0,83; 1,18)	-
	3 stopnia toksyczności	12 (2)	10 (3)	0,60 (0,27; 1,34)	-	16 (2)	11 (3)	0,72 (0,35; 1,52)	-
	4 stopnia toksyczności	1 (0,1) <sup>A</sup>	0 (0)	1,50 (0,12; 18,17)	-	1 (0,1) <sup>C</sup>	0 (0)	1,50 (0,12; 18,17)	-
Zaparcia	ogółem	206 (26)	120 (31)	0,86 (0,71; 1,04)	-	223 (28)	126 (32)	0,88 (0,74; 1,06)	-
	3 stopnia toksyczności	8 (1)	4 (1)	1,0 (0,32; 3,10)	-	10 (1)	4 (1)	1,25 (0,42; 3,74)	-
	4 stopnia toksyczności	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-
Ból kości	ogółem	194 (25)	110 (28)	0,88 (0,72; 1,08)	-	216 (27)	117 (30)	0,92 (0,76; 1,11)	-
	3 stopnia toksyczności	42 (5)	25 (6)	0,84 (0,52; 1,35)	-	49 (6)	27 (7)	0,90 (0,58; 1,42)	-
	4 stopnia toksyczności	2 (0,3) <sup>A</sup>	4 (1)	0,25 (0,05; 1,16)	-	2 (0,3) <sup>C</sup>	4 (1)	0,25 (0,05; 1,16)	-
Zapalenie stawów	ogółem	215 (27)	89 (23)	1,20 (0,97; 1,50)	-	<b>239 (30)</b>	<b>95 (24)</b>	<b>1,25 (1,02; 1,54)</b>	<b>17 (9; 148)</b>

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

	3 stopnia toksyczności	33 (4)	16 (4)	1,03 (0,58; 1,83)	-	40 (5)	17 (4)	1,17 (0,68; 2,03)	-
	4 stopnia toksyczności	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-
Biegunka	ogółem	139 (18)	53 (14)	1,31 (0,98; 1,75)	-	<b>156 (20)</b>	<b>58 (15)</b>	<b>1,34 (1,02; 1,77)</b>	<b>20 (11; 275)</b>
	3 stopnia toksyczności	5 (1)	5 (1)	0,50 (0,16; 1,60)	-	8 (1)	5 (1)	0,80 (0,28; 2,31)	-
	4 stopnia toksyczności	0 (0)	0 (0)	-	-	1 (0,1) <sup>C</sup>	0 (0)	1,50 (0,12; 18,17)	-
Wymioty	ogółem	168 (21)	97 (25)	0,86 (0,69; 1,08)	-	191 (24)	101 (26)	0,94 (0,77; 1,16)	-
	3 stopnia toksyczności	13 (2)	11 (3)	0,59 (0,27; 1,28)	-	20 (3)	12 (3)	0,83 (0,42; 1,66)	-
	4 stopnia toksyczności	1 (0,1) <sup>A</sup>	0 (0)	1,50 (0,12; 18,17)	-	1 (0,1) <sup>C</sup>	0 (0)	1,50 (0,12; 18,17)	-
Ból brzucha	ogółem	95 (12)	44 (11)	1,08 (0,77; 1,51)	-	102 (13)	47 (12)	1,08 (0,79; 1,50)	-
	3 stopnia toksyczności	16 (2)	6 (2)	1,33 (0,54; 3,27)	-	18 (2)	8 (2)	1,12 (0,50; 2,51)	-
	4 stopnia toksyczności	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-
Zakażenie dróg moczowych	ogółem	<b>91 (12)</b>	<b>28 (7)</b>	<b>1,62 (1,09; 2,43)</b>	<b>23 (14; 123)</b>	<b>105 (13)</b>	<b>29 (7)</b>	<b>1,80 (1,23; 2,67)</b>	<b>17 (11; 45)</b>
	3 stopnia toksyczności	<b>17 (2)</b>	<b>2 (0,5)<sup>A</sup></b>	<b>4,23 (1,10; 16,43)</b>	<b>61 (34; 603)</b>	12 (2)	3 (0,8) <sup>C</sup>	1,99 (0,61; 6,55)	-
	4 stopnia toksyczności	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-
Hematuria	ogółem	65 (8)	31 (8)	1,04 (0,70; 1,57)	-	73 (9)	34 (9)	1,07 (0,73; 1,58)	-
	3 stopnia toksyczności	11 (1)	8 (2)	0,61 (0,26; 1,42)	-	12 (2)	9 (2)	0,66 (0,29; 1,53)	-
	4 stopnia toksyczności	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-
Duszności	ogółem	102 (13)	46 (12)	1,10 (0,80; 1,53)	-	116 (15)	49 (12)	1,18 (0,87; 1,61)	-
	3 stopnia toksyczności	8 (1)	7 (2)	0,57 (0,22; 1,50)	-	12 (2)	7 (2)	0,85 (0,35; 2,09)	-
	4 stopnia toksyczności	2 (0,3) <sup>B</sup>	2 (0,5) <sup>B</sup>	0,50 (0,09; 2,82) <sup>C</sup>	-	2 (0,3) <sup>C</sup>	2 (0,5) <sup>C</sup>	0,50 (0,09; 2,82)	-
Astenia	ogółem	104 (13)	52 (13)	1,00 (0,73; 1,36)	-	122 (15)	54 (14)	1,13 (0,84; 1,52)	-
	3 stopnia toksyczności	18 (2)	7 (2)	1,28 (0,55; 2,97)	-	26 (3)	7 (2)	1,85 (0,83; 4,14)	-
	4 stopnia toksyczności	0 (0)	1 (0,3) <sup>A</sup>	0,17 (0,01; 2,02)	-	0 (0)	1 (0,3) <sup>C</sup>	0,17 (0,01; 2,02)	-
Gorączka	ogółem	71 (9)	53 (9)	1,01 (0,69; 1,49)	-	80 (10)	36 (9)	1,11 (0,77; 1,61)	-
	3 stopnia toksyczności	3 (0,4) <sup>A</sup>	5 (1)	0,30 (0,08; 1,13)	-	3 (0,4) <sup>C</sup>	5 (1)	0,30 (0,08; 1,13)	-
	4 stopnia toksyczności	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-
Ból	ogółem	<b>13 (2)</b>	<b>19 (5)</b>	<b>0,34 (0,17; 0,67)</b>	<b>32 (18; 88)</b>	38 (5)	21 (5)	0,90 (0,54; 1,51)	-
	3 stopnia toksyczności	5 (1)	6 (2)	0,42 (0,14; 1,27)	-	7 (0,9) <sup>C</sup>	7 (2)	0,50 (0,18; 1,35)	-
	4 stopnia toksyczności	0 (0)	1 (0,3) <sup>A</sup>	0,16 (0,01; 2,02)	-	0 (0)	1 (0,3) <sup>C</sup>	0,16 (0,01; 2,02)	-
Ból w kończynach	ogółem	134 (17)	79 (20)	0,84 (0,66; 1,09)	-	156 (20)	82 (21)	0,95 (0,75; 1,21)	-
	3 stopnia toksyczności	<b>18 (2)</b>	<b>20 (5)</b>	<b>0,45 (0,24; 0,83)</b>	<b>36 (18; 159)</b>	23 (3)	20 (5)	0,57 (0,32; 1,02)	-
	4 stopnia toksyczności	1 (0,1) <sup>A</sup>	0(0)	1,50 (0,12; 18,17)	-	1 (0,1) <sup>C</sup>	0 (0)	1,50 (0,12; 18,17)	-

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

Uścisk rdzenia kręgowego <sup>D</sup>	3. lub 4. stopnia toksyczności	24 <sup>A</sup> (3)	20 <sup>A</sup> (5)	0,60 (0,34; 1,06)	-	bd	bd	-	-
Niedokrwistość	ogółem	178 (23)	104 (26)	0,85 (0,69; 1,05)	-	198 (25)	110 (28)	0,90 (0,74; 1,10)	-
	3 stopnia toksyczności	51 (6)	23 (6)	1,10 (0,69; 1,78)	-	53 (7)	26 (7)	1,02 (0,65; 1,60)	-
	4 stopnia toksyczności	8 (1)	6 (2)	0,66 (0,24; 1,82)	-	9 (1)	6 (2)	0,75 (0,28; 2,01)	-
Trombocytopenia	ogółem	28 (4)	13 (3)	1,07 (0,60; 2,03)	-	30 (4)	15 (4)	1,00 (0,55; 1,82)	-
	3 stopnia toksyczności	8 (1)	1 (0,3) <sup>A</sup>	3,98 (0,65; 24,51)	-	8 (1)	1 (0,3) <sup>C</sup>	3,99 (0,65; 24,52)	-
	4 stopnia toksyczności	3 (0,4) <sup>A</sup>	1 (0,3) <sup>A</sup>	1,49 (0,22; 10,42)	-	3 (0,4) <sup>C</sup>	1 (0,3) <sup>C</sup>	1,49 (0,22; 10,42)	-
Neutropenia	ogółem	7 (1)	1 (0,3) <sup>A</sup>	3,49 (0,56; 21,70)	-	8 (1)	2 (0,5) <sup>C</sup>	1,99 (0,48; 8,27)	-
	3 stopnia toksyczności	1 (0,1) <sup>A</sup>	1 (0,3) <sup>A</sup>	0,50 (0,05; 4,77)	-	1 (0,1) <sup>C</sup>	1 (0,3) <sup>C</sup>	0,50 (0,05; 4,77)	-
	4 stopnia toksyczności	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-
Leukopenia <sup>D</sup>	3. lub 4. stopnia toksyczności	166 <sup>A</sup> (21)	91 <sup>A</sup> (23)	0,91 (0,73; 1,14)	-	bd	bd	-	-
Gorączka neutropeniczna	ogółem	bd	bd	-	-	3 (0,4) <sup>C</sup>	0 (0)	3,49 (0,33; 37,24)	-
	3 stopnia toksyczności	bd	bd	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-
	4 stopnia toksyczności	bd	bd	-	-	3 (0,4) <sup>C</sup>	0 (0)	3,49 (0,33; 37,24)	-
Zaburzenia czynności wątroby	ogółem	82 (10)	32 (8)	1,28 (0,87; 1,89)	-	89 (11)	35 (9)	1,27 (0,88; 1,84)	-
	3 stopnia toksyczności	25 (3)	10 (3)	1,25 (0,61; 2,53)	-	28 (4)	11 (3)	1,27 (0,65; 2,49)	-
	4 stopnia toksyczności	2 (0,3) <sup>A</sup>	2 (0,5) <sup>A</sup>	0,50 (0,09; 2,82)	-	2 (0,3) <sup>C</sup>	3 (0,8) <sup>C</sup>	0,67 (0,14; 3,34)	-
Zwiększenie aktywności AspAT	3. lub 4. stopnia toksyczności	11 <sup>A</sup> (1,4)	6 <sup>A</sup> (1,6)	0,91 (0,35; 2,37)	-	bd	bd	-	-
Zwiększenie aktywności AIAT	3. lub 4. stopnia toksyczności	8 <sup>A</sup> (1,0)	4 <sup>A</sup> (1,1)	1,00 (0,32; 3,10)	-	bd	bd	-	-
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	4. stopnia toksyczności	2 <sup>A</sup> (0,3)	2 <sup>A</sup> (0,5)	0,50 (0,09; 2,82)	-	bd	bd	-	-
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej <sup>D</sup>	3. lub 4. stopnia toksyczności	<b>142<sup>A</sup> (18)</b>	<b>51<sup>A</sup> (13)</b>	<b>1,39 (1,04; 1,87)</b>	<b>20 (11; 177)</b>	bd	bd	-	-
Zatrzymanie płynów i obrzęki	ogółem	<b>241 (31)</b>	<b>88 (22)</b>	<b>1,36 (1,11; 1,69)</b>	<b>13 (8; 36)</b>	<b>261 (33)</b>	<b>94 (24)</b>	<b>1,38 (1,13; 1,70)</b>	<b>11 (7; 28)</b>
	3 stopnia toksyczności	16 (2)	4 (1)	1,99 (0,71; 5,66)	-	18 (2)	4 (1)	2,24 (0,80; 6,30)	-
	4 stopnia toksyczności	2 (0,3) <sup>A</sup>	0 (0)	2,49 (0,22; 27,7)	-	2 (0,3) <sup>C</sup>	0 (0)	2,49 (0,22; 27,7)	-
Hipokaliemia	ogółem	<b>135 (17)</b>	<b>33 (8)</b>	<b>2,04 (1,43; 2,93)</b>	<b>12 (9; 22)</b>	<b>143 (18)</b>	<b>36 (9)</b>	<b>1,98 (1,41; 2,80)</b>	<b>12 (8; 21)</b>
	3 stopnia toksyczności	<b>27 (3)</b>	<b>3 (1)</b>	<b>4,48 (1,46; 13,86)</b>	<b>38 (24; 107)</b>	<b>31 (4)</b>	<b>3 (0,8)<sup>C</sup></b>	<b>5,15 (1,69; 15,80)</b>	<b>32 (21; 72)</b>
	4 stopnia toksyczności	3 (0,4)	0 (0)	3,49 (0,33; 37,26)	-	4 (0,5) <sup>C</sup>	0 (0)	4,48 (0,43; 46,78)	-
Nadciśnienie	ogółem	77 (10)	31 (8)	1,24 (0,83; 1,84)	-	88 (11)	32 (8)	1,37 (0,94; 2,02)	-
	3 stopnia toksyczności	10 (1)	1 (0,3) <sup>A</sup>	4,98 (0,83; 30,15)	-	10 (1)	1 (0,3) <sup>C</sup>	4,98 (0,83; 30,15)	-



leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

	4 stopnia toksyczności	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-
Zaburzenia serca <sup>E</sup>	ogółem	106 (13)	42 (11)	1,26 (0,90; 1,76)	-	126 (16)	46 (12)	1,36 (1,00; 1,87)	-
	3 stopnia toksyczności	26 (3)	7 (2)	1,85 (0,83; 4,14)	-	<b>32 (4)</b>	<b>7 (2)</b>	<b>2,28 (1,04; 5,02)</b>	<b>45 (25; 759)</b>
	4 stopnia toksyczności	7 (1)	2 (0,5) <sup>A</sup>	1,74 (0,41; 7,36)	-	9 (1)	2 (0,5) <sup>C</sup>	2,24 (0,55; 9,18)	-
Zaburzenia serca - tachykardia	1 lub 2 stopnia toksyczności	24 <sup>A</sup> (3)	8 <sup>A</sup> (2)	1,94 (0,69; 3,24)	-	bd	bd	-	-
Zaburzenia serca – migotanie przedsionków	≤3 stopnia toksyczności	16 <sup>A</sup> (2)	4 <sup>A</sup> (1)	1,99 (0,71; 5,66)	-	bd	bd	-	-
Redukcja dawki abirateronu/placebo ogółem		28 (3,5)	5 (1,3)	<b>2,79 (1,12; 6,96)</b>	<b>45 (25; 294)</b>	bd	bd	-	-
Redukcja dawki abirateronu/placebo z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych lub hospitalizacji		2 (0,3)	0 (0)	2,49 (0,22; 27,72)	-	73 (9)	28 (7)	1,30 (0,56; 1,97)	-
Redukcja dawki abirateronu/placebo z powodu zdarzeń niepożądanych lub toksyczności		13 (1,6)	1 (0,3)	<b>6,48 (1,09; 38,61)</b>	<b>72 (39; 811)</b>	bd	bd	-	-
Redukcja dawki abirateronu/placebo – wznowienie wyjściowego dawkowania		13 (1,6)	3 (0,8)	2,16 (0,67; 7,04)	-	bd	bd	-	-
Redukcja dawki prednizonu ogółem		26 (3,3)	4 (1)	<b>3,11 (1,14; 8,53)</b>	<b>47 (27; 292)</b>	bd	bd	-	-
Redukcja dawki prednizonu z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych		1 (0,1)	0 (0)	1,50 (0,12; 18,17)	-	bd	bd	-	-
Redukcja dawki prednizonu z powodu zdarzeń niepożądanych lub toksyczności		13 (1,6)	1 (0,3)	<b>6,48 (1,09; 38,61)</b>	<b>72 (39; 811)</b>	bd	bd	-	-
Redukcja dawki prednizonu z innych powodów		11 (1,4)	2 (0,5)	2,74 (0,69; 10,99)	-	bd	bd	-	-
Redukcja dawki prednizonu – wznowienie wyjściowego dawkowania		1 (0,1)	1 (0,3)	0,50 (0,05; 4,77)	-	bd	bd	-	-

<sup>A</sup> obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów AKL wnioskodawcy, <sup>B</sup> dane wg publikacji de Bono 2011, autorzy AEK wnioskodawcy podali, że nie zgłoszono występowania tego zdarzenia niepożądanego w 4 stopniu toksyczności w żadnej grupie, <sup>C</sup> obliczono na podstawie dostępnych danych przez analityka AOTM (StatsDirect), <sup>D</sup> wyniki z abstraktu Saad 2011, <sup>E</sup> obejmowały chorobę niedokrwienną serca, częstoskurcz komorowy lub wielokomorowy, niewydolność serca i objawy lub wyn ki testów laboratoryjnych prawdopodobnie związane z arytmia.

W badaniu COU-AA-301 w medianie obserwacji 12,8 miesięcy stosowanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do placebo z prednizonem wiązało się ze **znamiennie statystycznie większą częstością** występowania: **zdarzeń niepożądanych związanych z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów ogółem, zatrzymania płynów i obrzęków w organizmie ogółem, hipokaliemii ogółem i 3 stopnia toksyczności, zakażeń dróg moczowych ogółem i 3 stopnia toksyczności, zwiększonej aktywności fosfatazy alkalicznej 3 lub 4 stopnia toksyczności, redukcji dawki leków ogółem, redukcji dawki leków z powodu zdarzeń niepożądanych lub toksyczności, a także mniejszą częstością** występowania: **bólu ogółem, bólu pleców 3 stopnia toksyczności i bólu w kończynach 3 stopnia toksyczności.**

Pomiędzy grupami nie wykazano istotnie statystycznych różnic odnośnie: zgonów w okresie 30 dni po podaniu ostatniej dawki leków, zgonów w wyniku zdarzeń niepożądanych, zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z sercem, zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zmęczenia ogółem, 3 i 4 stopnia toksyczności, nudności ogółem, 3 i 4 stopnia toksyczności, wymiotów ogółem, 3 i 4 stopnia toksyczności, zaparc ogółem i 3 stopnia toksyczności, biegunki ogółem i 3 stopnia toksyczności, bólu brzucha ogółem i 3 stopnia toksyczności, bólu kości ogółem, 3 i 4 stopnia toksyczności, bólu pleców ogółem i 4 stopnia toksyczności, bólu w kończynach ogółem i 4 stopnia toksyczności, bólu 3 i 4 stopnia toksyczności, ucisku rdzenia kręgowego, zapalenia stawów ogółem i 3 stopnia toksyczności, hematurii ogółem i 3 stopnia toksyczności, duszności ogółem, 3 i 4 stopnia toksyczności, astenii ogółem, 3 i 4 stopnia toksyczności, gorączki ogółem i 3 stopnia toksyczności, niedokrwistości ogółem, 3 i 4 stopnia toksyczności, trombocytopenii ogółem, 3 i 4 stopnia toksyczności, neutropenii ogółem i 3 stopnia toksyczności, leukopenii 3 lub 4 stopnia toksyczności, zaburzeń czynności wątroby ogółem, 3 i 4 stopnia toksyczności, zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej 3 lub 4 stopnia toksyczności, zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej 3 lub 4 stopnia toksyczności, zwiększenia aktywności aminotransferaz 4 stopnia toksyczności, zatrzymania płynów i obrzęków 3 i 4 stopnia toksyczności, hipokaliemii 4 stopnia toksyczności, zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami pracy serca ogółem, 3 i 4 stopnia toksyczności, nadciśnienia tętniczego ogółem i 3 stopnia toksyczności, tachykardii 1 lub 2 stopnia toksyczności, migotania przedsionków  $\leq$  3 stopnia toksyczności, a także redukcji dawki leków z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych lub hospitalizacji i wznowienia wyjściowego dawkowania po wcześniejszej redukcji dawek leków.

W żadnej z grup nie obserwowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 4 stopniu toksyczności, tj.: zaparc, biegunki, bólu brzucha, zapalenia stawów, zakażeń dróg moczowych, hematurii, gorączki, neutropenii, nadciśnienia.

W medianie obserwacji 20,2 miesiąca stosowanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do placebo z prednizonem wiązało się ze **znamiennie statystycznie większą częstością** występowania: **zapalenia stawów ogółem, biegunki ogółem, zakażeń dróg moczowych ogółem, zatrzymania płynów i obrzęków ogółem, hipokaliemii ogółem i 3 stopnia toksyczności i zaburzeń serca 3 stopnia toksyczności, a także mniejszą częstością** występowania: **zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.**

Pomiędzy grupami nie wykazano istotnie statystycznych różnic odnośnie: zgonów w wyniku zdarzeń niepożądanych, zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z sercem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zmęczenia ogółem, 3 i 4 stopnia toksyczności, bólu pleców ogółem, 3 i 4 stopnia toksyczności, nudności ogółem, 3 i 4 stopnia toksyczności, zaparcia ogółem i 3 stopnia toksyczności, wymiotów ogółem, 3 i 4 stopnia toksyczności, bólu brzucha ogółem i 3 stopnia toksyczności, hematurii ogółem i 3 stopnia toksyczności, duszności ogółem, 3 i 4 stopnia toksyczności, astenii ogółem, 3 i 4 stopnia toksyczności, gorączki ogółem i 3 stopnia toksyczności, bólu ogółem, 3 i 4 stopnia toksyczności, bólu w kończynach ogółem, 3 i 4 stopnia toksyczności, niedokrwistości ogółem, 3 i 4 stopnia toksyczności, trombocytopenii ogółem, 3 i 4 stopnia toksyczności, neutropenii ogółem i 3 stopnia toksyczności, gorączki neutropenicznej ogółem i 4 stopnia toksyczności, bólu kości ogółem, 3 i 4 stopnia toksyczności, zaburzeń czynności wątroby ogółem, 3 i 4 stopnia toksyczności, nadciśnienia ogółem i 3 stopnia toksyczności, zaburzeń serca ogółem i 4 stopnia toksyczności, zapalenia stawów 3 stopnia toksyczności, biegunka 3 i 4 stopnia toksyczności, zakażenia dróg moczowych 3 i 4 stopnia toksyczności, zatrzymania płynów i obrzęków 3 i 4 stopnia toksyczności, hipokaliemii 4 stopnia toksyczności oraz redukcji dawki leków z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych lub hospitalizacji.

W żadnej z grup nie zanotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 4 stopniu toksyczności, tj.: zaparc, zapalenie stawów, ból brzucha, zakażenie dróg moczowych, hematurii, gorączki, neutropenii, nadciśnienia i w 3 stopniu toksyczności: gorączki neutropenicznej

W badaniu Danila 2010 (II fazy) u 58 pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację i niepowodzeniem  $\leq$  2 schematów chemioterapii (w tym 1 zawierał docetaksel), którym podawano octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem obserwowano zdarzenia niepożądane 1 stopnia

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

toksyczności: nudności (14%), biegunki (9%), hipokaliemię (5%), zaparcia (5%); 1. i 2. stopnia toksyczności: obrzęk obwodowy (odpowiednio: 7% i 2%), wymioty (9% i 3%), zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej (5% i 5%), zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej (3% i 2%), duszności (3% i 7%), nadciśnienie tętnicze (2% i 2%); 1., 2. i 3. stopnia toksyczności: zmęczenie (odpowiednio: 16%, 16% i 2%), a także ogółem: ucisk rdzenia kręgowego (3%).

W badaniu Efstathiou 2012 (prospektywne bez grupy kontrolnej, jednośrodkowe) u 57 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do szpiku kostnego po progresji choroby po podaniu 2 rodzajów chemioterapii opartej na taksanach (78% osób otrzymywało docetaksel) leczonych octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem raportowano zdarzenia niepożądane 3 stopnia toksyczności: hiperglikemię (5%), zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych (4%), nadciśnienie tętnicze (2%), hipokaliemię (2%). U 86% osób leczenie przedwcześnie zakończono, w tym u 4% z powodu zdarzeń niepożądanych.

Wg ChPL Zytiga najczęstsze działania niepożądane ( $\geq 1/10$ ) to: obrzęk obwodowy, hipokaliemia, nadciśnienie tętnicze i infekcje dróg moczowych.

W AKL wnioskodawcy podano także zestawienie wyników dla wybranych zdarzeń niepożądanych dla porównania octan abirateronu+prednizon vs placebo+prednizon (badanie COU-AA-301) i kabazytaksel+prednizon vs mitoksantron+prednizon (badanie TROPIC), którego nie przedstawiono w niniejszej AWA (brak możliwości wnioskowania o skuteczności ocenianej technologii w porównaniu z kabazytakselem).

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W AKL wnioskodawcy przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania octanu abirateronu odnalezione na stronach internetowych FDA i EMA (data wyszukiwania: 03.07.2012 r.). Podano, że nie odnaleziono żadnych danych na stronie internetowej URPL.

Na stronie FDA poinformowano, że do najczęściej występujących działań niepożądanych (u  $\geq 5\%$  chorych w badaniach klinicznych) w terapii produktem leczniczym Zytiga należą: opuchlizna stawów, uczucie dyskomfortu w mięśniach lub stawach, hipokaliemia, obrzęk, uderzenia gorąca (z ang. *hot flush*), nadciśnienie, zaburzenia rytmu serca, biegunka, niestrawność, zakażenie dróg oddechowych, kaszel, zakażenie dróg moczowych, częste oddawanie moczu i nykturia.

Dodatkowo u chorych otrzymujących zalecane dawki octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w badaniach klinicznych obserwowano objawy niewydolności kory nadnerczy następujące po przerwaniu codziennego podawania glikokortykosteroidów lub występujące z powodu zakażenia albo sytuacji stresowych. Stwierdzano także zaburzenia elektrolitowe – najczęściej hipokaliemię i hipofosfatemię. Z kolei zwiększona aktywność enzymów ALT i AST, urosepsa i niewydolność serca były najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia terapii octanem abirateronu.

Na stronie EMA podano działania niepożądane opisane powyżej w ChPL Zytiga. Dodatkowo poinformowano, że do najczęstszych zdarzeń niepożądanych raportowanych podczas leczenia octanem abirateronu należały: nieprawidłowe wartości badań diagnostycznych (34,3% chorych), zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji (26,8%) oraz zaburzenia serca (13,6%) (*European database of suspected adverse drug reaction report system Eudra Vigilance* prowadzony przez EMA).

Ponadto analityk AOTM przeprowadził wyszukiwanie dodatkowych informacji, związanych z oceną bezpieczeństwa niniejszej technologii medycznej, opublikowanych po dacie złożenia przedmiotowego wniosku (URPL, EMA, FDA). W wyniku, którego na stronie FDA odnaleziono następujące dane:

- 1) do działań niepożądanych dodano złamania (lipiec 2012 r.),
- 2) należy unikać podawania produktu Zytiga z substratami CYP2D6, które mają niski indeks terapeutyczny. Jeśli nie można zastosować alternatywnego leczenia, zaleca się ostrożność i rozważenie redukcji dawki substratu CYP2D6 (wrzesień 2012 r.),
- 3) do najczęstszych działań niepożądanych ( $\geq 5\%$ ), oprócz ww. zawartych w AKL wnioskodawcy, włączono: złamania, a infekcje dróg oddechowych zamieniono na zakażenia górnych dróg oddechowych (wrzesień 2012 r.),
- 4) zaktualizowano najczęstsze zdarzenia niepożądane ( $\geq 10\%$ ), do których zaliczono: zmęczenie, opuchliznę stawów lub dyskomfort, obrzęki, uderzenia gorąca, biegunki, wymioty, kaszel, nadciśnienie, duszności, infekcje układu moczowego i słuchania (grudzień 2012 r.),
- 5) dodano najczęściej występujące nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych ( $> 20\%$ ), tj.: anemia, podwyższona fosfataza zasadowa, hipertriglicydemia, limfopenia, hipercholesterolemia, hiperglikemia, podwyższona ALT i AST, hipofosfatemia oraz hipokaliemia (grudzień 2012 r.).

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem AKL wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

Do AKL wnioskodawcy włączono 4 opracowania wtórne (Beltran 2011, Sonpavde 2011, Pagliarulo 2010 (przeglądy systematyczne) oraz Connock 2011 (raport oceniający ERG). Dodatkowo analityk AOTM uwzględnił 3 odnalezione przeglądy systematyczne: Agarwal 2012, Cersosimo 2012, Nandha 2012. W związku z faktem, iż wyniki z ww. opracowań oparto głównie na danych z badania COU-AA-301 (RCT III fazy) są one zgodne ze sobą oraz z wnioskami autorów AKL wnioskodawcy.

Do AKL wnioskodawcy włączono także badanie pierwotne: COU-AA-301 (1 RCT) oceniające octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do placebo w skojarzeniu z prednizonem, a w celu wykonania porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa) pomiędzy octanem abirateronu a kabazytaksem również badania: TROPIC (1 RCT) oceniające kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z mitoksantronem w skojarzeniu z prednizonem, Berry 2002, Tannock 1996, CALGB 9182 (3 RCT) oceniające mitoksantron w skojarzeniu z kortykosteroidami w porównaniu z samymi kortykosteroidami. Ponadto uwzględniono badania: Danila 2010 i Efsthathiou 2012 (badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej). Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

#### Analiza skuteczności klinicznej:

W badaniu COU-AA-301 wykazano, że zastosowanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do placebo z prednizonem **istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia: zgonu, progresji radiologicznej, progresji PSA, progresji objawów bólowych** (tj. progresji nasilenia bólu i progresji wpływu bólu na codzienną aktywność), **progresji objawów zmęczenia** (tj. progresji nasilenia zmęczenia, progresji wpływu zmęczenia na codzienną aktywność) oraz **zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia: odpowiedzi PSA** (ogólnej i potwierdzonej w kolejnym pomiarze), **odpowiedzi obiektywnej** (wg RECIST), **odpowiedzi w ocenie objawów bólowych** (tj. paliacji objawów bólowych i paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność), **odpowiedzi w ocenie objawów zmęczenia** (tj. poprawy w nasileniu zmęczenia i poprawy wpływu zmęczenia na codzienną aktywność). W grupie badanej interwencji w porównaniu z kontrolną wykazano również **znamiennie statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszych zdarzeń związanych z układem kostnym oraz trwania palpacji nasilenia bólu** oraz nieistotne statystycznie różnice odnośnie czasu do poprawy we wpływie zmęczenia na codzienną aktywność.

Wyniki porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa) wykazały brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy octanem abirateronu a kabazytaksem odnośnie przeżycia całkowitego. Należy mieć na uwadze, że 3 badania włączone do niniejszego porównania (Berry 2002, Tannock 1996, CALGB 9182) obejmowały populację, która nie do końca odpowiadała kryteriom przyjętym w AKL wnioskodawcy, ponieważ pacjenci nie przyjmowali wcześniej terapii docetaksel. Ponadto charakteryzowały się niską jakością (1-2/5 punktów wg Jadad).

Analiza bezpieczeństwa: W badaniu COU-AA-301 w medianie obserwacji 12,8 miesięcy stosowanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do placebo z prednizonem wiązało się z **istotnie statystycznym wzrostem ryzyka występowania: zdarzeń niepożądanych związanych z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów ogółem, zatrzymania płynów i obrzęków w organizmie ogółem, hipokaliemii ogółem i 3 stopnia toksyczności, zakażeń dróg moczowych ogółem i 3 stopnia toksyczności, zwiększonej aktywności fosfatazy alkalicznej 3 lub 4 stopnia toksyczności, redukcji dawki leków ogółem i redukcji dawki leków z powodu zdarzeń niepożądanych lub toksyczności, a także mniejszym ryzykiem występowania: bólu ogółem, bólu pleców 3 stopnia toksyczności i bólu w kończynach 3 stopnia toksyczności.**

Pomiędzy grupami nie wykazano istotnie statystycznych różnic odnośnie: zgonów (w okresie 30 dni po podaniu ostatniej dawki leków, w wyniku zdarzeń niepożądanych lub z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z sercem), zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, a także zdarzeń występujących ogółem, w 3 i 4 stopniu toksyczności, tj.: zmęczenia, nudności, wymiotów, bólu kości, duszności, astenii, niedokrwistości, trombocytopenii, zaburzeń czynności wątroby, zaburzeń pracy serca, ogółem i w 3 stopniu toksyczności: zaparcie, biegunki, bólów brzucha, zapalenia stawów, hematurii, gorączki, neutropenii, nadciśnienia tętniczego; ogółem i w 4 stopniu toksyczności: bólu pleców, bólu w kończynach; w 4 stopniu toksyczności: zwiększenia aktywności aminotransferaz, hipokaliemii; w 3 i 4 stopniu toksyczności: bólu, zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, zatrzymania płynów i obrzęków, leukopenii; w 1 i 2 stopniu toksyczności: tachykardii, w ≤ 3 stopniu toksyczności: migotania przedsionków, a także ucisku rdzenia kręgowego, redukcji dawki leków z



leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych lub hospitalizacji i wznowienia wyjściowego dawkowania po wcześniejszej redukcji dawek leków.

W medianie obserwacji 20,2 miesiąca stosowanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z placebo z prednizonem wiązało się ze **znamiennie statystycznie większym ryzykiem występowania: zapalenia stawów ogółem, biegunki ogółem, zakażeń dróg moczowych ogółem, zatrzymania płynów i obrzęków ogółem, hipokaliemii ogółem i 3 stopnia toksyczności, zaburzeń serca 3 stopnia toksyczności, a także mniejszym ryzykiem: zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.**

Pomiędzy grupami nie wykazano istotnie statystycznych różnic odnośnie: zgonów (w wyniku zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z sercem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem), zdarzeń niepożądanych ogółem, w 3 i 4 stopniu toksyczności, tj.: zmęczenia, bólu pleców, bólu kości, bólu, bólu w kończynach, nudności, wymiotów, duszności, astenii, niedokrwistości, trombocytopenii, zaburzeń czynności wątroby, ogółem i w 3 stopniu toksyczności: zaparcie, bólu brzucha, hematurii, gorączki, neutropenii, nadciśnienia, ogółem i w 4 stopniu toksyczności: gorączki neutropenicznej, zaburzeń serca, w 3 stopniu toksyczności: zapalenia stawów, w 4 stopniu toksyczności: hipokaliemii, w 3 i 4 stopniu toksyczności: biegunki, zakażenia dróg moczowych, zatrzymania płynów i obrzęków oraz redukcji dawki leków z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych lub hospitalizacji.

W badaniach obserwacyjnych po podaniu octanu abirateronu+prednizon raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z układem pokarmowym (nudności, biegunki, zaparcia, wymioty), zaburzeniami wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej) oraz hipokaliemię, obrzęk obwodowy, nadciśnienie tętnicze, duszności, zmęczenie, ucisk rdzenia kręgowego w 1 i/lub 2 stopniu toksyczności oraz zmęczenie, hiperglikemię, hipokaliemię, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, nadciśnienie tętnicze w 3 stopniu toksyczności.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 1/10$ ) wg ChPL Zytiga były: obrzęk obwodowy, hipokaliemia, nadciśnienie tętnicze i infekcje dróg moczowych.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku wyszukiwania badań ekonomicznych analityk AOTM odnalazł raport oceniający Connock 2011, który włączono do niniejszej AWA. Pozostałe odnalezione publikacje były dostępne jedynie w postaci abstraktów, w związku z czym nie opisano ich.

Tabela 22. Opublikowane analizy ekonomiczne [odnalezione przez analityków AOTM]

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Connock 2011  Źródła finansowania: program NIHR HTA.	Wielka Brytania	Octan abirateronu z prednizonem vs placebo z prednizonem (porównanie główne) oraz mitoksantron z/bez prednizonu (porównanie dodatkowe)	Analiza użyteczności kosztów. Perspektywa płatnika publicznego i społeczna. Horyzont czasowy: 10 lat. Źródło danych o skuteczności: przegląd systematyczny (badanie de Bono 2011, TROPIC). Dyskontowanie: 3,5% koszty i wyniki zdrowotne.	Wniosek: ICUR dla porównania octan abirateronu z prednizonem vs placebo z prednizonem wyniósł 60 292 £/QALY (dla populacji ITT) i 52 851 £/QALY (dla subpopulacji po 1 cyklu chemioterapii), podczas gdy mitoksantron z/bez prednizonu został zdominowany przez ocenianą interwencję.

Odnaleziony raport Connock 2011 cechował się podobną metodyką jak analiza wykonana przez wnioskodawcę. Wskaźnik ICUR dla porównania octanu abirateronu z prednizonem vs placebo wyniósł 60 292 £/QALY (dla populacji ITT).

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena efektywności kosztów produktu leczniczego Zytiga (octan abirateronu) stosowanego w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC, z ang. metastatic castration-resistant prostate cancer) po niepowodzeniu uprzedniej chemioterapii docetakselem, w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej.

#### Technika analityczna

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

Techniką analityczną wybraną w analizie podstawowej jest analiza kosztów-użyteczności (ang. Cost-Utility Analysis, CUA). Jako, że dodatkową miarę wyniku zdrowotnego stanowiły uzyskane lata życia, równolegle wykonano analizę kosztów-efektywności (ang. Cost-Effectiveness Analysis, CEA).

### **Porównywane interwencje**

Produkt leczniczy Zytiga zawierający substancję czynną octan abirateronu jest wskazany do leczenia, w skojarzeniu z glikokortykosteroidem (prednizonem lub prednizolonem), opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Zalecana dawka wynosi 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę.

Komparator dla octanu abirateronu (stosowanego w skojarzeniu z glikokortykosteroidem – prednizonem lub prednizolonem) stanowi wyłączone leczenie objawowe (BSC), obejmujące stosowanie glikokortykosteroidów, paliatywnej radioterapii, antybiotyków, leków przeciwbólowych oraz innej terapii wspomagającej wg zapotrzebowania chorego. Rozważany komparator odzwierciedla istniejącą praktykę w Polsce.

### **Perspektywa**

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz wspólnej (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy)

### **Horyzont czasowy**

Analizę przeprowadzono w 10 letnim horyzoncie czasowym. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany horyzontu czasowego do 20,2 miesiąca.

### **Dyskontowanie**

W analizie podstawowej przyjęto roczną stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości uwzględniono następujące warianty dyskontowania:

- koszty i wyniki zdrowotne: 5%;
- koszty: 5%, wyniki zdrowotne: 0%;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

### **Koszty**

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika w związku z leczeniem opornego na kastrację, przerzutowego raka gruczołu krokowego. Nie zidentyfikowano niemedycznych kosztów bezpośrednich oraz kosztów pośrednich związanych z rozważanym problemem zdrowotnym.

W analizie uwzględniono następujące koszty: koszty nabycia i podania interwencji; koszty diagnostyki i monitorowania leczenia; koszty dalszej chemioterapii u części chorych (po progresji choroby) oraz stosowania G-CSF; koszty leczenia objawowego, terapii towarzyszącej, wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji w podziale na okres przed (PFS) i po (PPS) wystąpieniu progresji, w oparciu o przeprowadzone badanie ankietowe zużycia zasobów w Polsce; koszty opieki terminalnej w schyłkowej fazie życia

### **Model**

Wykorzystany model farmakoekonomiczny został stworzony w programie Microsoft Excel. Analizę wykonano w oparciu o dostarczony model farmakoekonomiczny kosztów-użyteczności, udostępniony przez podmiot odpowiedzialny, dostosowany do warunków polskich w zakresie oceny kosztów i zużytych zasobów. W jego adaptacji do warunków polskich wykorzystano dane uzyskane od polskich ekspertów klinicznych [REDACTED]

Otrzymany model jest modelem kohortowym (homogeniczna kohorta wyjściowa, brak uwzględnienia indywidualnych charakterystyk) oraz deterministycznym (brak rozkładów prawdopodobieństw parametrów modelu). Jest to progresywny model trójstanowy (ze stanami: PFS – okres wolny od progresji, PPS – okres po wystąpieniu progresji oraz zgon).





leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

	(wartości w przeliczeniu na 3-tygodniowy cykl modelu)	sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. (MZ 28/06/2012)
Koszt wizyty monitorującej w programie	104 zł; częstotliwość wizyt – co 2 tyg. przez pierwsze 3 mies., następnie raz w miesiącu	Obliczone na podstawie Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia: Nr 34/2012/DGL; Nr 28/2012/DGL; Nr 27/2012/DGL; Nr 26/2012/DGL; Nr 11/2012/DSOZ; Nr 81/2011/DSOZ; Nr 79/2011/DSOZ; Nr 72/2011/DSOZ; Nr 52/2011/DSOZ. Przyjęto cenę punktu w przypadku świadczeń szpitalnych - 52 PLN, natomiast dla substancji czynnych stosowanych w ramach programów lekowych i w chemioterapii – 10 PLN
Koszty diagnostyki w programie	2 558 zł (perspektywa wspólna, perspektywa NFZ)	
Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia wyłącznie objawowego	55,84 zł (perspektywa wspólna, perspektywa NFZ) (wartość w przeliczeniu na 3-tygodniowy cykl modelu)	
Koszty leczenia objawowego w stanie wolnym od progresji choroby (PFS)	886 zł (perspektywa wspólna); 881 zł (perspektywa NFZ) (wartość w przeliczeniu na 3-tygodniowy cykl modelu)	
Koszty w stanie po wystąpieniu progresji (PPS), z uwzględnieniem ewentualnego dalszego aktywnego leczenia (chemioterapii docetakselem) po progresji	1 200 zł (perspektywa wspólna); 1 192 zł (perspektywa NFZ) (wartości w przeliczeniu na 3-tygodniowy cykl modelu)	
Koszt opieki terminalnej	1 633 zł (perspektywa wspólna, perspektywa NFZ); (koszt jednorazowy)	

Autorzy analizy przeprowadzili walidację wewnętrzną z zastosowaniem standardowych procedur – testowania wyników przy użyciu skrajnych i zerowych wartości oraz analizy kodu programu. W celu wykonania walidacji konwergencji wykonano wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych oceniających efektywność kosztów octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację RGK. Autorzy analizy nie odnaleźli opublikowanych badań farmakoekonomicznych oceniających efektywność kosztową octanu abirateronu w przedmiotowym wskazaniu.

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

- „W modelu kosztów-użyteczności jako przybliżenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) przyjęto krzywą czasu do zakończenia leczenia. Założenie to przyjęto z uwagi na fakt, że w praktyce klinicznej progresję ocenia się wielowymiarowo, a nie w oparciu o pojedyncze kryteria (radiologiczne, biochemiczne czy paliacyjne). Uznano zatem, że moment zakończenia leczenia stanowi bardziej obiektywną miarę progresji odpowiadającą rzeczywistej praktyce”.
- „Porównawcza analiza abirateronu z powtórzną terapią docetakselem nie była możliwa z uwagi na brak wiarygodnych, pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych, dowodów skuteczności docetakselu w drugiej linii chemioterapii mCRPC”.
- „Użyteczność w okresie wolnym od progresji choroby oszacowano pośrednio poprzez mapowanie jakości życia zależnej od zdrowia mierzonej specyficznym kwestionariuszem FACT-P na skalę użyteczności; z drugiej strony ocenę HRQoL przeprowadzano w ramach badania rejestracyjnego dla abirateronu (COU-AA-301) w populacji ściśle odpowiadającej rozważanemu problemowi zdrowotnego”.

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Na komparator wybrane zostało BSC.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Analiza użyteczności kosztów (miara efektu zdrowotnego: QALY) oraz efektywności kosztów (miara efektu zdrowotnego: LYG)
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Perspektywa NFZ oraz wspólna.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Analizę przeprowadzono w 10 letnim horyzoncie czasowym. Biorąc pod uwagę krótki oczekiwany czas przeżycia chorych z zaawansowanym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego po niepowodzeniu terapii docetakselem taki horyzont można uznać za dożywotni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Nie stwierdzono błędów przy adaptacji modelu do warunków polskich przez autorów analizy.

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu w AOTM, poprzez:

1. sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
2. sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
3. sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym
4. sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej zostały opisane bardzo dobrze, w stopniu wystarczająco dokładnym, aby zweryfikować ich wiarygodność. Nie stwierdzono błędów mających znaczący wpływ na wynik analizy. Nie stwierdzono pominięcia istotnych parametrów w analizie wrażliwości.

Należy mieć na uwadze, iż w procesie dostosowywania analiz do rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w przekazanych uzupełnieniach autorzy analizy oszacowali cenę progową dla nowego proggu opłacalności tylko w analizie podstawowej, nie aktualizując cen progowych w analizie wrażliwości. Taka aktualizacja została przekazana osobnym pismem dotyczącym przekazania zacierzonych analiz.



leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Cena zbytu netto produktu leczniczego Zytiga (120 tabletek × 250 mg), przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY przy zastosowaniu octanu abirateronu jako terapii dodanej do BSC (prednizonu) jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto per capita (105 801 zł/QALY), wynosi:

[REDACTED]

[REDACTED]



4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [wg Tab. 31-34 AE Wnioskodawcy]

Parametr	Wariant analizy wrażliwości	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY] BSC	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa [zł]
Wariant podstawowy						
Populacja						
Przeżycie całkowite (OS)						
Przeżycie wolne od progresji (PFS)						
Użyteczność						
Koszty						
Horyzont						
Dyskontowanie						
Wariant podstawowy						
Populacja						
Przeżycie całkowite (OS)						
Przeżycie wolne od progresji (PFS)						
Użyteczność						

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

Koszty							
Horyzont							
Dyskontowanie							
Wariant podstawowy							
Populacja							
Przeżycie całkowite (OS)							
Przeżycie wolne od progresji (PFS)							
Użyteczność							
Koszty							
Horyzont							
Dyskontowanie							
Wariant podstawowy							
Populacja							
Przeżycie całkowite (OS)							

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

Przeżycie wolne od progresji (PFS)								
Użyteczność								
Koszty								
Horyzont								
Dyskontowanie								





## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet płatnika jest ocena przyszłych wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku finansowania leku Zytiga® (abirateron) ze środków budżetowych w ramach programu leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) po niepowodzeniu chemioterapii docetakselem.



#### Populacja i wielkość sprzedaży

Rozważano trzy warianty populacyjne: podstawowy (realistyczny), minimalny i maksymalny, różniące się prognozowaną liczebnością populacji objętej programem. Jako miarę efektu terapeutycznego programu przyjęto zyskane lata życia i lata życia bez progresji choroby. Obliczenia wykonano w arkuszu programu Microsoft Excel 2010.

#### Populacja docelowa programu lekowego

Wg programu leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z zastosowaniem produktu leczniczego Zytiga®, populację docelową będą stanowić pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: rozpoznany histologicznie RGK, RGK w stadium oporności na kastrację, progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, stan sprawności 0-2 według klasyfikacji WHO, wiek powyżej 18. roku życia.

Z uwagi na brak dostępu do danych NFZ dotyczących liczby osób otrzymujących leczenie z zastosowaniem docetakselu we wskazaniu raka gruczołu krokowego (kod ICD 10: C61) w Polsce, autorzy BIA skalkulowali populację docelową chorych kwalifikujących się do dalszego leczenia po uprzedniej chemioterapii docetakselem w oparciu o dane epidemiologiczne oraz opinie polskich ekspertów uczestniczących w przeprowadzonym na potrzeby analizy badaniu ankietowym [redacted]

Szacowanie rocznej liczebności populacji docelowej przeprowadzono w 3 etapach:

- Roczna zapadalność na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC)





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- Oszacowanie odsetka i rocznej liczby pacjentów uprzednio leczonych docetakselem, którzy kwalifikowaliby się do terapii II rzutu z zastosowaniem octanu abirateronu.

[Redacted text block]

Tabela 31. Liczebności populacji docelowej, wariant podstawowy [wg Tab. 1 analizy BIA wnioskodawcy]

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

**Warianty populacyjne analizy**

[Redacted text]

**Roczna liczebność populacji obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana**

[Redacted text]

**Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**

[Redacted text]

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

[Redacted text]

**Aktualne i prognozowane udziały poszczególnych schematów terapii**

**Scenariusz istniejący (aktualny)**

Strukturę stosowania poszczególnych strategii terapii II-liniowej mCRPC po niepowodzeniu docetakselu zaczerpnięto z oszacowań polskich ekspertów klinicznych, uzyskanych w ramach przeprowadzonej ankiety, w odpowiedzi na pytanie [Redacted]

[Redacted] (autorzy analizy uzasadnili takie podejście brakiem dostępu do danych Narodowego Funduszu Zdrowia).

[Redacted text]

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)



Tabela 33. Częstość stosowania poszczególnych metod leczenia II-liniowego mCRPC w warunkach polskich wg opinii ekspertów.



W scenariuszu istniejącym założono także, że względne udziały poszczególnych strategii leczenia II linii mCRPC utrzymają się na stałym poziomie w kolejnych latach horyzontu. W praktyce, w świetle art. 70 ustawy refundacyjnej z dnia 12 maja 2011 r., świadczenia chemioterapii niestandardowej będą realizowane na dotychczasowych zasadach nie dłużej niż do dnia 31 grudnia 2013 r. Oznacza to, że w scenariuszu aktualnym, zakładającym brak finansowania octanu abirateronu w ramach programu lekowego, ewentualna refundacja leku Zytiga® będzie odbywać się na nowych warunkach począwszy od drugiego roku rozważanego horyzontu. Biorąc pod uwagę nieznany na chwilę obecną i trudny do przewidzenia przyszły sposób refundacji leków aktualnie dostępnych w chemioterapii niestandardowej, konserwatywne założenie braku zmian pozycji rynkowych poszczególnych leków w rozważanym okresie wydaje się akceptowalne.

**Scenariusz nowy (prognozowany)**

W scenariuszu nowym założono, że wszyscy chorzy kwalifikujący się do leczenia octanem abirateronu w ramach programu lekowego w danym roku otrzymają leczenie z jego udziałem (100% rozważanej populacji).

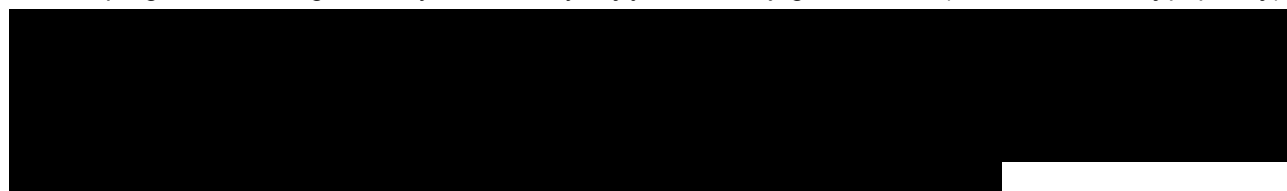


Tabela 34. Oszacowanie udziałów poszczególnych metod leczenia II linii mCRPC w scenariuszach: istniejącym i nowym [wg Tab. 4 analizy BIA wnioskodawcy]

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

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

\* Suma aktualnych udziałów abirateronu i kabazytakselu, zgodnie z założeniem zaprzestania finansowania kabazytakselu i przejmowania jego udziałów przez abirateron.



### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ). Nie uwzględniono perspektywy kosztów świadczeniodawcy z uwagi na brak współpłacenia pacjenta za wnioskowaną technologię.

### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, począwszy od 1 stycznia 2013 roku.

### Kluczowe założenia

W **scenariuszu istniejącym** założono brak finansowania leczenia octanem abirateronu w ramach programu lekowego. Udziały poszczególnych metod leczenia II rzutu mCRPC w scenariuszu istniejącym odzwierciedlają istniejącą praktykę, zgodnie z którą octan abirateronu stosowany jest w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych. W scenariuszu uwzględniono następujące strategie leczenia mCRPC po niepowodzeniu chemioterapii docetakselem (wskazane przez polskich ekspertów): leczenie wyłącznie objawowe (BSC), docetaksel (powtórne zastosowanie), mitoksantron i octanem abirateronu (wszystkie w skojarzeniu z glikokortykosteroidem

**Scenariusz nowy** przewiduje sytuację, w której zostaje podjęta decyzja o refundacji octanu abirateronu w ramach wnioskowanego programu lekowego. Autorzy BIA założyli, że zwiększenie dostępności do leczenia preparatem Zytiga® poprzez systemowe finansowanie w programie spowoduje całkowite przejmowanie przez octan abirateronu udziałów dotychczas stosowanych w rozważanym wskazaniu metod leczenia.

Wydatki całkowite ponoszone przez płatnika w porównywanych scenariuszach, jak również dodatkowe wydatki związane z realizacją scenariusza nowego, przedstawiono w populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia abirateronu, która w przypadku realizacji scenariusza nowego zostanie objęta programem lekowym z zastosowaniem preparatu Zytiga®.

Założono, że w przypadku wydania decyzji o objęciu leku Zytiga® refundacją ze środków publicznych, zostanie utworzona nowa, odrębna grupa limitowa obejmująca niniejszą substancję czynną.

Strukturę stosowania poszczególnych strategii terapii II-liniowej mCRPC po niepowodzeniu docetakselu autorzy analizy BIA zaczerpnęli z oszacowań polskich ekspertów klinicznych, uzyskanych w ramach przeprowadzonej ankiety, w odpowiedzi na pytanie

Do obliczeń wykorzystano średnie z wartości podanych przez ekspertów.

### Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych ponoszonych przez płatnika:

- koszty leków stosowanych w II linii leczenia mCRPC (octan abirateronu, docetaksel, mitoksantron, prednizon)

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

- koszty podania leków
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w okresie trwania leczenia II linii
- koszty leczenia działań niepożądanych
- koszty dodatkowe związane ze stosowaniem chemioterapii (profilaktyka pierwotna neutropenii z gorączką z zastosowaniem G-CSF).

Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń NFZ publikowanych na stronach internetowych NFZ w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń MZ. Wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o umowach NFZ ze świadczeniodawcami. Obowiązująca w 2012 roku cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych wynosi 52 zł, natomiast dla substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii obowiązują ceny zgodnie z obwieszczeniem MZ. Wycenę punktu rozliczeniowego w pozostałych zakresach świadczeń obliczono w oparciu o dane pochodzące z wybranych ośrodków ze wszystkich województw.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztów leczenia jednego chorego z zastosowaniem poszczególnych strategii leczenia mCRPC po niepowodzeniu pierwotnej chemioterapii docetakselem.

Tabela 35. Zestawienie kosztów poszczególnych strategii w przeliczeniu na jednego pacjenta [wg Tab. 22 analizy BIA wnioskodawcy]


### Ograniczenia według wnioskodawcy

Autorzy analizy nie wskazali żadnych ograniczeń

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowania oparto na jedynie dwóch opiniach eksperckich (oszacowania eksperckie może być obarczone znacznym stopniem niepewności, zwłaszcza, gdy ośrodki reprezentowane przez ekspertów nie odzwierciedlają realnych standardów leczenia w skali całego kraju)
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Horyzont wynosił 2 lata
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość	TAK	Zgodne (aktualne na dzień złożenia wniosku)

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?		
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak komentarza
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Otrzymano dane od NFZ określające liczbę pacjentów, u których zastosowano octan abirateronu w 2012 r. bez określenia konkretnego wskazania a jedynie ze stwierdzeniem iż są to pacjenci z rozpoznaniem C 61. Określona populacja wynosi 219 pacjentów.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak komentarza
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	-	Nie dotyczy
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak komentarza
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak komentarza

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej [wg analizy BIA wnioskodawcy]

Populacja	Roczna liczba pacjentów



Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [wg Tab. 26, 27 analizy BIA wnioskodawcy]



[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]





leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

**Scenariusz nowy** przewiduje sytuację, w której zostaje podjęta decyzja o refundacji octanu abirateronu w ramach wnioskowanego programu lekowego. Założenia dotyczące przejęcia udziałów przez octan abirateronu pozostały takie same jak w analizie BIA wnioskodawcy, tzn. Zytiga przejmie 100% udziału w rynku.

**Tabela 45. Zakładane udziały oraz liczba pacjentów leczonych poszczególnymi schematami w scenariuszu nowym. [obliczenia AOTM]**

Schemat leczenia	Rok 1 (2013)		Rok 2 (2014)	
	Udziały [%]	Liczba pacjentów	Udziały [%]	Liczba pacjentów
Leczenie wyłącznie objawowe (BSC)	0%	0	0%	0
Docetaksel (reterapia)	0%	0	0%	0
Mitoksantron	0%	0	0%	0
Octan abirateronu	100%	775	100%	
Łącznie	100%	775	100%	

W związku ze zmianami cen leków w Obwieszczeniach MZ, zaktualizowano ceny wszystkich leków, w oparciu o aktualne Obwieszczenie MZ z dnia 22 lutego 2013 r.:

Ponadto zaktualizowano koszt 1 cyklu leczenia mitoksantronem (wartość punktowa spadła z 78,7159 do 64,0519 wg Zarządzenia Prezesa NFZ 18/2013/DGL), aktualna wartość to 807,3614 zł (poprzednio 992,20 zł).

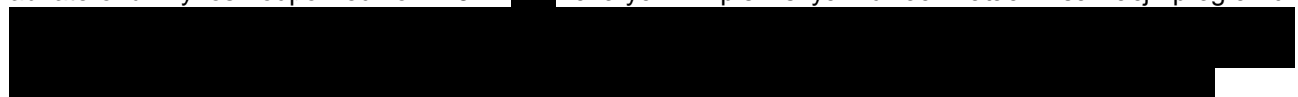
### Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzonej w horyzoncie dwuletnim z perspektywy płatnika publicznego.

**Tabela 46. Przewidywane koszty budżetu NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa.**

	Rok 1	Rok 2
<b>Scenariusz istniejący</b>		
<i>w tym: wydatki na refundację leku Zytiga w scenariuszu istniejącym</i>		
<b>Scenariusz nowy</b>		
<i>w tym: wydatki na refundację leku Zytiga w scenariuszu nowym</i>		
<b>Dodatkowe wydatki płatnika</b>		
<i>w tym: dodatkowe wydatki na refundację leku Zytiga</i>		
<b>Scenariusz istniejący</b>		
<i>w tym: wydatki na refundację leku Zytiga w scenariuszu istniejącym</i>		
<b>Scenariusz nowy</b>		
<i>w tym: wydatki na refundację leku Zytiga w scenariuszu nowym</i>		
<b>Dodatkowe wydatki płatnika</b>		
<i>w tym: dodatkowe wydatki na refundację leku Zytiga</i>		

W podstawowym wariantcie populacyjnym, prognozowana liczba pacjentów objętych leczeniem octanem abirateronu wynosi odpowiednio **775** i [redacted] chorych w pierwszych dwóch latach realizacji programu.



**Tabela 47. Przewidywane koszty budżetu NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym – scenariusz maksymalny.**

	Rok 1	Rok 2
<b>Scenariusz istniejący</b>		
<i>w tym: wydatki na refundację leku Zytiga w scenariuszu istniejącym</i>		
<b>Scenariusz nowy</b>		
<i>w tym: wydatki na refundację leku Zytiga w scenariuszu nowym</i>		
<b>Dodatkowe wydatki płatnika</b>		
<i>w tym: dodatkowe wydatki na refundację leku Zytiga</i>		
<b>Scenariusz istniejący</b>		
<i>w tym: wydatki na refundację leku Zytiga w scenariuszu istniejącym</i>		
<b>Scenariusz nowy</b>		
<i>w tym: wydatki na refundację leku Zytiga w scenariuszu nowym</i>		
<b>Dodatkowe wydatki płatnika</b>		
<i>w tym: dodatkowe wydatki na refundację leku Zytiga</i>		

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

Tabela 48. Przewidywane koszty budżetu NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym – scenariusz minimalny.

	Rok 1	Rok 2
<b>Scenariusz istniejący</b>		
w tym: wydatki na refundację leku Zytiga w scenariuszu istniejącym		
<b>Scenariusz nowy</b>		
w tym: wydatki na refundację leku Zytiga w scenariuszu nowym		
<b>Dodatkowe wydatki płatnika</b>		
w tym: dodatkowe wydatki na refundację leku Zytiga		
<b>Scenariusz istniejący</b>		
w tym: wydatki na refundację leku Zytiga w scenariuszu istniejącym		
<b>Scenariusz nowy</b>		
w tym: wydatki na refundację leku Zytiga w scenariuszu nowym		
<b>Dodatkowe wydatki płatnika</b>		
w tym: dodatkowe wydatki na refundację leku Zytiga		

#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

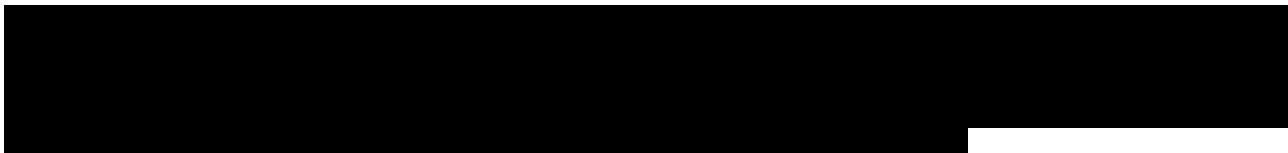
Celem analizy była ocena wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem leku Zytiga® (abirateron) ze środków budżetowych w ramach programu leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu.

W analizie oszacowano prognozowane wydatki płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Zytiga® w ramach programu lekowego w terapii chorych z opornym na kastrację przerzutowym rakiem gruczołu krokowego z progresją w trakcie lub po wcześniejszej chemioterapii opartej na docetakselu (scenariusz nowy) i porównano je z istniejącą praktyką, tj. sytuacją braku realizacji programu lekowego z udziałem octanu abirateronu (scenariusz istniejący).

Jedynym zastrzeżeniem, dotyczącym BIA wnioskodawcy jest metoda szacowania populacji docelowej i udziału poszczególnych terapii w oparciu o opinie ekspertów (jedynie dwóch ekspertów), autorzy analizy uzasadnili takie podejście brakiem dostępu do danych NFZ. Taka liczba ekspertów może nie być wystarczająca do określenia rzeczywistych wartości odnoszących się zarówno do populacji jak i udziału poszczególnych terapii, stąd wyniki analizy BIA mogą być obarczone błędem niedoszacowania lub przeszacowania.



6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisów programu lekowego.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę






## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 50. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Polska Unia Onkologii (PUO), Polska, 2011	Rak gruczołu krokowego	Nie opisano.	Octan abirateronu zalecany jako jedna z opcji leczenia w przedmiotowym wskazaniu, wskazuje się na pozytywne efekty biorąc pod uwagę czas przeżycia oraz jakość życia.
Prescrire, Francja, 2012	Abirateron po niepowodzeniu terapii przeciwnowotworowej- czteromiesięczna przewaga w przeżyciu	Rekomendacja wydana zgodnie ze standardami metodologicznymi Prescrire na podstawie systematycznego przeglądu dostępnych danych naukowych.	Znane ryzyko terapii octanem abirateronu wydaje się być akceptowalne względem jego skuteczności. Efekty niepożądane mogą być poważne, ale dopuszczalne przy utrzymaniu stałej kontroli. Skojarzenie octanu abirateronu z prednizolonem zmniejsza, ale nie redukuje, niektóre z efektów niepożądanych.
European Association of Urology (EAU), Europa, 2013	Wytyczne dotyczące raka gruczołu krokowego	Kategoria A - rekomendacja wydana na podstawie dobrej jakości badania klinicznego i zgodności służącej opracowaniu zaleceń, w tym co najmniej 1 RCT.	Octan abirateronu jest jedną z opcji z wyboru w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z nawrotem po I linii chemioterapii opartej na docetakselu (A).
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), USA, 2013	Praktyczne wytyczne kliniczne we wskazaniu nowotworu gruczołu krokowego	Kategoria 1- rekomendacja wydana na podstawie dowodów naukowych o wysokiej wiarygodności oraz jednomyślnego stanowiska Rady NCCN.	Abirateron na równi z enzalutamidem i kabazytaksemem rekomendowany jako jedna z opcji leczenia w przedmiotowym wskazaniu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące wnioskowanego leku (polską, francuską, amerykańską oraz europejską). Każda z nich rekomenduje octan abirateronu jako opcja w terapii w przedmiotowym wskazaniu. Prescrire (Francja) podkreśla przy tym konieczność utrzymywania stałej i dokładnej kontroli nad pacjentem w celu monitorowania skutków niepożądanych terapii. Aby je zredukować zalecane jest skojarzenie octanem abirateronu z prednizolonem.

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia, 2012	Ponowna ocena octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizolonem/ prednizolonem w terapii opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z	<u>Rekomendacja:</u> Komisja rekomenduje włączenie octanu abirateronu refundacji we wskazaniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych, u których nie

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

	przerzutami u dorosłych, u których nie powiodło się leczenie docetakselem	powiodło się leczenie docetakselem ze względu na oporność lub nietolerancję, którzy mają 0-2 stopień sprawności wg. WHO. Refundowany abirateron nie może być podawany w skojarzeniu z chemioterapią. <u>Uzasadnienie:</u> Abirateron nie jest gorszy pod względem skuteczności od jego komparatora- kabazytakselu, ma on także lepszy profil bezpieczeństwa oraz dogodniejszą drogę podania (doustna), co powinno być uwzględnione w negocjacjach cenowych. ICER, mimo obniżenia wskaźnika, jest wciąż zbyt wysoki i waha się od 45,000 do 75,000\$ (w porównaniu do 105,000-200,000\$ za QALY w poprzedniej ocenie <sup>1</sup> ). Komisja twierdzi jednak, że w analizie wnioskodawcy istnieją pewne przeszacowania, które w rzeczywistości mogą obniżyć koszty terapii.
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Wielka Brytania, 2012	Octan abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, poprzednio leczonego na podstawie schematu opartego na docetakselu	<u>Rekomendacja:</u> Octan abirateronu w skojarzeniu z prednizolem lub prednizolonem jest rekomendowany jako opcja w terapii przedmiotowego wskazania w drugiej linii, tylko w przypadku, gdy: •choroba nie ustępuje po jednej terapii docetakselem, oraz •producent leku zapewni go ze zniżką uwzględnioną w schemacie dostępu do terapii. Pacjenci, którzy nie spełniają wyżej wymienionych kryteriów, a wcześniej leczeni byli octanem abirateronu, mają możliwość kontynuowania terapii aż do momentu, gdy pacjent i lekarz prowadzący uznają, że należy ją zakończyć. <u>Uzasadnienie:</u> dostępne dowody świadczą o klinicznej efektywności octanu abirateronu w drugiej linii leczenia opornego na kastrację raka prostaty. Komisja uważa, że realny ICER jest wyższy od oszacowanego przez producenta, ale nie przekracza £50,000 za 1 QALY. Octan abirateronu, ze względu na to, że jest lekiem doustnym nadającym się do zażycia w domu oraz powodujący niewiele skutków ubocznych, został uznany za przełom w leczeniu. Octan abirateronu spełnia kryteria uznania go za wydłużające życie leczenie paliatywne.
East Lancashire Medicine Management Board, (ELMMB), Wielka Brytania, 2012	Octan abirateronu w skojarzeniu z prednizolonem jako opcja leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych	<u>Rekomendacja:</u> Octan abirateronu w skojarzeniu z prednizolem lub prednizolonem jest rekomendowany jako opcja leczenia w przedmiotowym wskazaniu <u>Uzasadnienie:</u> brak
Scottish medicine Consortium (SMC), Szkocja, Wielka Brytania, 2012	Ponowna ocena octanu abirateronu (Zytiga®)	<u>Rekomendacja:</u> Octan abirateronu jest rekomendowany do ograniczonego stosowania w przedmiotowym wskazaniu. Ograniczenie odnosi się do pozwolenia na terapię octanem abirateronu tylko dla pacjentów, którzy wcześniej poddani byli tylko jednemu cyklowi leczenia przez chemioterapię. <u>Uzasadnienie:</u> Komisja uzgodniła, że stosunkowo wysoki koszt za jedno QALY (od £22,000 do £46,421 w zależności od rodzaju porównywanej terapii) jest do zaakceptowania ze względu na spodziewane korzyści wynikające z wydłużenia życia oraz podniesienia jego jakości.

<sup>1</sup>Ocena z Listopada 2011 roku- negatywna opinia Komisji odnośnie zastosowania terapii abirateronem w przedmiotowym wskazaniu;

Odnaleziono cztery rekomendacje zalecające finansowanie ze środków publicznych substancji czynnej octan abirateronu w przedmiotowym wskazaniu (australijską i 3 brytyjskie). Wszystkie organizacje rekomendują refundację wnioskowanego leku ze środków publicznych w drugiej linii leczenia. Decyzja jest uzasadniana wysoką skutecznością połączoną z istotnym wzrostem jakości życia chorego (dogodny sposób podania oraz minimalizacja zdarzeń niepożądanych).

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

**Tabela 52. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące produktu Zytiga® stosowanego w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel- podsumowanie**

Rodzaj rekomendacji	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
Kliniczne	Polska	PUO, 2011	+			-



leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)


[Redacted text block]

## 11. Opinie ekspertów




### Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 54. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Zytiga (octan abirateronu) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>W populacji chorych na opornego na kastrację raka stercza (CRPC) z progresją po chemioterapii zawierającej docetaksel dostępne opcje leczenia były jak dotąd ograniczone. Jedynym lekiem o udowodnionym wpływie na wydłużenie czasu przeżycia w tej populacji był kabazytaksel, którego stosowanie związane jest z szeregiem poważnych (typowych dla chemioterapii) objawów niepożądanych. Dodatkowo, lek ten nie jest w Polsce refundowany, a więc jest praktycznie niedostępny.</p> <p>Wyniki badania z udziałem abirateronu u chorych z progresją po chemioterapii wykazały, że jego stosowanie (w porównaniu do samych kortykosteroidów) pozwala na znamienne i klinicznie znaczące wydłużenie czasu przeżycia (wydłużenie mediany czasu przeżycia o prawie 4 miesiące, obniżenie ryzyka zgonu o 35%), przy bardzo niewielkiej toksyczności leczenia (łączna liczna objawów niepożądanych była identyczna w grupie leczonej abirateronem i placebo)</p>	<p>Bardzo wysoki koszt leczenia – przewyższający wiele innych wydłużających czas przeżycia technologii (jak np. trastuzumab)</p>	<p>Uważam, że abirateron powinien być dostępny dla polskich chorych wg kryteriów opisanych w programie lekowym (sam program w mojej opinii wymaga drobnych modyfikacji), ale wskazane byłoby obniżenie kosztu leku dla polskiego podatnika</p>
	Leczenie raka gruczołu krokowego z	Brak argumentów „przeciw”.	Stanowisko podobne jak

<sup>5</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

## leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

	<p>przerzutami w stadium opornym na hormonoterapię jest trudnym zagadnieniem leczniczym. Wdrożenie terapii cytotoksycznej - chemioterapii jest jedynym sposobem postępowania w przypadkach występowania znacznych dolegliwości bólowych, szybko pogarszających jakość życia u tych pacjentów. Stosunkowo efektywne programy lecznicze oparte na docetakselu nie zawsze osiągają efekt zmniejszenia dolegliwości czy zahamowania progresji choroby. Również nie zawsze mogą być kontynuowane ze względu na ich toksyczność i objawy uboczne. Zastosowanie u takich chorych octanu abirateronu, powoduje spadek PSA u 50% po uprzednim stosowaniu docetakselu, zmniejsza dolegliwości bólowe, wydłuża czas do progresji PSA i do radiologicznej. Lek jest dobrze tolerowany, częstość występowania działań niepożądanych jest porównywalne do placebo, a zastosowanie leku wydłuża przeżycie o 4 mc-e i zmniejsza ryzyko zgonu o 35%.</p>		<p>przedstawione w kolumnie „Argumenty za finansowaniem”</p>
	<p>W Polsce około 40 tys. mężczyzn jest leczonych hormonalnie z powodu raka gruczołu krokowego w tym większość paliatywnie. u wszystkich chorych z rozsiałym rakiem stercza leczonych ablacją hormonalną dochodzi w ciągu 2-3 lat do progresji choroby i pojawienia się raka opornego na kastrację i tym samym progresji choroby. stosowane dotychczas postępowanie lecznicze u chorych z rakiem opornym na kastrację zapewnia tylko krótkotrwałą remisję i nie wpływa na przeżycie całkowite. brak jest w Polsce leków mogących mieć zastosowanie u chorych z utrzymującą się lub pojawiającą się opornością na kastrację po zastosowaniu leków I-go rzutu (kortykoidy, mitoksantron, ketokonazol, docetaksel)</p>	<p>---</p>	<p>Lek Zytiga (abirateron) winien być finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego u chorych z rozsiałym rakiem stercza opornym na kastrację po nieskutecznej terapii docetaksemem.</p>
	<p>Octan abirateronu jest jednym z kilku leków, które w badaniach klinicznych III fazy znamienne wydłużyły czas przeżycia całkowitego chorych na opornego na kastracja raka gruczołu krokowego po niepowodzeniu leczenia docetaksemem. Do tej pory zarejestrowano tylko 2 z nich - lek cytotoksyczny - kabazytaksel oraz lek hormonalny - octan abirateronu. W badaniu rejestracyjnym octan abirateronu stosowany po niepowodzeniu chemioterapii docetaksemem znamienne zwiększył medianę czasu przeżycia całkowitego (o 4 mies.) oraz znamienne zmniejszył ryzyko progresji biochemicznej i radiologicznej. Działania niepożądane związane ze stosowaniem octanu abirateronu nie występowały wyraźnie częściej w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. W porównaniu do drugiego zarejestrowanego aktualnie leku - kabazytakselu, octan abirateronu charakteryzuje się podobną aktywnością kliniczną oraz zdecydowanie lepszym profilem bezpieczeństwa. Octan abirateronu to aktualnie najbezpieczniejszy, zarejestrowany przez EMA lek w terapii zaawansowanego, opornego na kastrację i docetaksel raka gruczołu krokowego.</p>	<p>Brak danych dotyczących jakości życia z badania rejestracyjnego dla octanu abirateronu stosowanego po niepowodzeniu chemioterapii docetaksemem.</p>	<p>Uważam finansowanie octanu abirateronu w leczeniu chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po niepowodzeniu chemioterapii docetaksemem za uzasadnione. Pomimo braku danych na temat jakości życia chorych w badaniu III fazy de Bono i wsp. Badanie III fazy obejmujące chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, którzy nie byli wcześniej leczeni docetaksemem wykazało, że jakość życia pacjentów leczonych octanem abirateronu była znamienne lepsza niż leczonych placebo (Ryan CJ NEJM 2012),</p>

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

Wszyscy eksperci stoją na stanowisku, iż lek Zytiga powinien być finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego. Eksperti zwracają jednocześnie uwagę na wysoki koszt terapii oraz brak danych dotyczących jakości życia.

### Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W procesie oceny leku Zytiga Agencja wystąpiła z prośbą o stanowisko do organizacji pacjentów. W poniższej tabeli znajdują się otrzymana opinia.

Tabela 55. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów.

Przedstawiciel organizacji reprezentującej pacjentów	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDAKTOWANE]	Zytiga (octan abirateronu) jest nową terapią stosowaną w leczeniu pacjentów chorych na raka prostaty opornego na kastrację z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii. Pacjenci z nawrotem choroby nowotworowej po chemioterapii w zasadzie oczekują na zgon. Komfort umierania poprawiają sobie jedynie stosując silne leki przeciwbólowe. Znaczne wydłużenie przeżycia pacjentów na tym etapie choroby powoduje stosowanie leku Zytiga, wprowadzając chorobę w stan remisji bez większych skutków ubocznych. Lek ten jest w postaci tabletek (leczenie doustne), co stanowi dodatkowy atut szczególnie w porównaniu z chemioterapią.	---	Octan abirateronu to nowa technologia, której innowacyjny mechanizm działania polega na tym, że blokuje syntezę testosteronu niezależnie od miejsca jego wytwarzania, także w komórkach nowotworowych. Zalety terapeutyczne tego leku wymienione w punkcie 1a (kolumna „argumenty za”) dają gwarancje skutecznego pokonania raka z którym nie radzi sobie chemioterapia. Jest duże zainteresowanie pacjentów lekiem octanem abirateronu ze względu na skuteczne działanie, łatwo go stosować bo są to tabletki i nie wymaga pobytu w szpitalu w czasie terapii.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek o objęcie refundacją dotyczy leku Zytiga (octan abirateronu) tabl. 250 mg, 120 szt. kod EAN: 590990896363 w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61).

Aktualnie octan abirateronu jest finansowany w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. AOTM dwukrotnie oceniała świadczenie opieki zdrowotnej „podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Rekomendacja Prezesa AOTM z 2012 r. nie rekomendowała usuwania niniejszej technologii medycznej z aktualnego sposobu finansowania (do czasu uruchomienia odpowiedniego programu lekowego), podobnie jak ta z 2013 r. (pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny leku do poziomu nieprzekraczającego proggu opłacalności).

### Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego to złośliwy nowotwór wywodzący się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego

W Polsce rak ten plasuje się na 2. miejscu wśród zachorowań na nowotwory złośliwe i stanowi 12,7% wszystkich nowotworów.

Wybór metody leczenia zależy od zaawansowania choroby, stanu ogólnego i wieku pacjenta.

U chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (dawniej – hormonoopornego) z przerzutami stosuje się paliatywną chemioterapię oraz radioterapię przerzutów. Przyjmuje się, żeby w trakcie chemioterapii kontynuować wcześniej rozpoczęte leczenie hormonalne analogiem LHRH. W Europie w ramach chemioterapii paliatywnej stosuje się: mitoksantron, docetaksel, kabazytaksel i octan abirateronu. Celem leczenia jest wydłużenie czasu przeżycia (np. docetaksel, kabazytaksel, octan abirateronu) i zmniejszenie dolegliwości bólowych (mitoksantron, docetaksel, abirateron).

Osoby z nowotworem zaawansowanym z rozsiewem przeżywają średnio 1-3 lata.



## Alternatywne technologie medyczne

Wybrane przez autorów AKL wnioskodawcy technologie alternatywne dla octanu abirateronu są stosowane w ocenianym wskazaniu, zgodnie ze standardami i wytycznymi praktyki klinicznej, a także finansowane w przedmiotowym lub szerszym wskazaniu w Polsce.

Wytyczne kliniczne polskie (PUO 2011, CMKP 2009) i zagraniczne (NCCN 2013, EAU 2013, Prescrire 2012, CaUA 2010) zalecają stosowanie kabazytakselu lub docetakselu (po uzyskaniu dobrej odpowiedzi w I linii leczenia), dodatkowo w zagranicznych zaleceniach wymieniono także: mitoksantron (NCCN 2013, Prescrire 2012, CaUA 2010), antyandrogeny, np. flutamid (ESMO 2010) i enzalutamid (NCCN 2013).

Eksperti kliniczni, do których AOTM wystąpiła z prośbą o opinię, jako komparatory, które mogą zastąpić oceniany lek wskazali: MDV3100 – antyandrogen, kabazytaksel, manipulacje hormonalne, leczenie paliatywne przeciwbólowe, brak aktywnego leczenia lub obserwację, jako technologie aktualnie stosowane w przedmiotowym wskazaniu w Polsce: brak aktywnego leczenia, kabazytaksel, mitoksantron, ponowne leczenie docetakselem, jako technologie najtańszą: obserwację lub brak aktywnego leczenia, a jako technologie zalecaną w wytycznych klinicznych – kabazytaksel i ponowne leczenie docetakselem.

Antyandrogeny np. enzalutamid (wcześniej MDV3100) znajduje się w trakcie rejestracji centralnej w leczeniu mężczyzn z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, po wcześniejszej chemioterapii opartej na docelakselu, natomiast flutamid stosuje się w hormonoterapii raka gruczołu krokowego, w związku z czym nie stanowią komparatorów dla ocenianej technologii.

Podsumowując, analityk AOTM, uważa że autorzy AKL wnioskodawcy poprawnie wybrali technologie alternatywne dla octanu abirateronu w przedmiotowym wskazaniu.

## Skuteczność kliniczna

Celem AKL wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

Do AKL wnioskodawcy włączono 4 opracowania wtórne (Beltran 2011, Sonpavde 2011, Pagliarulo 2010 (przeglądy systematyczne) oraz Connock 2011 (raport oceniający ERG). Dodatkowo analityk AOTM uwzględnił 3 odnalezione przeglądy systematyczne: Agarwal 2012, Cersosimo 2012, Nandha 2012. W związku z faktem, iż wyniki z ww. opracowań oparto głównie na danych z badania COU-AA-301 (RCT III fazy) są one zgodne ze sobą oraz z wnioskami autorów AKL wnioskodawcy.

Do AKL wnioskodawcy włączono także badanie pierwotne: COU-AA-301 (1 RCT) oceniające octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do placebo w skojarzeniu z prednizonem, a w celu wykonania porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa) pomiędzy octanem abirateronu a kabazytakselem również badania: TROPIC (1 RCT) oceniające kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z mitoksantronem w skojarzeniu z prednizonem, Berry 2002, Tannock 1996, CALGB 9182 (3 RCT) oceniające mitoksantron w skojarzeniu z kortykosteroidami w porównaniu z samymi kortykosteroidami. Ponadto uwzględniono badania: Danila 2010 i Efsthathiou 2012 (badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej). Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### Analiza skuteczności klinicznej:

W badaniu COU-AA-301 wykazano, że zastosowanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do placebo z prednizonem **istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia: zgonu, progresji radiologicznej, progresji PSA, progresji objawów bólowych** (tj. progresji nasilenia bólu i progresji wpływu bólu na codzienną aktywność), **progresji objawów zmęczenia** (tj. progresji nasilenia zmęczenia, progresji wpływu zmęczenia na codzienną aktywność) oraz **zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia: odpowiedzi PSA** (ogólnej i potwierdzonej w kolejnym pomiarze), **odpowiedzi obiektywnej** (wg RECIST), **odpowiedzi w ocenie objawów bólowych** (tj. paliacji objawów bólowych i paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność), **odpowiedzi w ocenie objawów zmęczenia** (tj. poprawy w nasileniu zmęczenia i poprawy wpływu zmęczenia na codzienną aktywność). W grupie badanej interwencji w porównaniu z kontrolną wykazano również **znamiennie statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszych zdarzeń związanych z układem kostnym oraz trwania palpacji nasilenia bólu** oraz nieistotne statystycznie różnice odnośnie czasu do poprawy we wpływie zmęczenia na codzienną aktywność.

Wyniki porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa) wykazały brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy octanem abirateronu a kabazytakselem odnośnie przeżycia całkowitego. Należy mieć na uwadze, że 3 badania włączone do niniejszego porównania (Berry 2002, Tannock 1996, CALGB 9182) obejmowały populację, która nie do końca odpowiadała kryteriom przyjętym w AKL wnioskodawcy, ponieważ pacjenci nie przyjmowali wcześniej terapii docetakselem. Ponadto charakteryzowały się niską jakością (1-2/5 punktów wg Jadad).

## Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy

### Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu COU-AA-301 w medianie obserwacji 12,8 miesięcy stosowanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do placebo z prednizonem wiązało się z **istotnie statystycznym wzrostem ryzyka występowania: zdarzeń niepożądanych związanych z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów ogółem, zatrzymania płynów i obrzęków w organizmie ogółem, hipokaliemii ogółem i 3 stopnia toksyczności, zakażeń dróg moczowych ogółem i 3 stopnia toksyczności, zwiększonej aktywności fosfatazy alkalicznej 3 lub 4 stopnia toksyczności, redukcji dawki leków ogółem i redukcji dawki leków z powodu zdarzeń niepożądanych lub toksyczności, a także mniejszym ryzykiem występowania: bólu ogółem, bólu pleców 3 stopnia toksyczności i bólu w kończynach 3 stopnia toksyczności.**

Pomiędzy grupami nie wykazano istotnie statystycznych różnic odnośnie: zgonów (w okresie 30 dni po podaniu ostatniej dawki leków, w wyniku zdarzeń niepożądanych lub z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z sercem), zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, a także zdarzeń występujących ogółem, w 3 i 4 stopniu toksyczności, tj.: zmęczenia, nudności, wymiotów, bólu kości, duszności, astenii, niedokrwistości, trombocytopenii, zaburzeń czynności wątroby, zaburzeń pracy serca, ogółem i w 3 stopniu toksyczności: zaparcie, biegunki, bólów brzucha, zapalenia stawów, hematurii, gorączki, neutropenii, nadciśnienia tętniczego; ogółem i w 4 stopniu toksyczności: bólu pleców, bólu w kończynach; w 4 stopniu toksyczności: zwiększenia aktywności aminotransferaz, hipokaliemii; w 3 i 4 stopniu toksyczności: bólu, zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, zatrzymania płynów i obrzęków, leukopenii; w 1 i 2 stopniu toksyczności: tachykardii, w  $\leq 3$  stopniu toksyczności: migotania przedsionków, a także ucisku rdzenia kręgowego, redukcji dawki leków z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych lub hospitalizacji i wznowienia wyjściowego dawkowania po wcześniejszej redukcji dawek leków.

W medianie obserwacji 20,2 miesiąca stosowanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z placebo z prednizonem wiązało się ze **znamiennie statystycznie większym ryzykiem występowania: zapalenia stawów ogółem, biegunki ogółem, zakażeń dróg moczowych ogółem, zatrzymania płynów i obrzęków ogółem, hipokaliemii ogółem i 3 stopnia toksyczności, zaburzeń serca 3 stopnia toksyczności, a także mniejszym ryzykiem: zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.**

Pomiędzy grupami nie wykazano istotnie statystycznych różnic odnośnie: zgonów (w wyniku zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z sercem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem), zdarzeń niepożądanych ogółem, w 3 i 4 stopniu toksyczności, tj.: zmęczenia, bólu pleców, bólu kości, bólu, bólu w kończynach, nudności, wymiotów, duszności, astenii, niedokrwistości, trombocytopenii, zaburzeń czynności wątroby, ogółem i w 3 stopniu toksyczności: zaparcie, bólu brzucha, hematurii, gorączki, neutropenii, nadciśnienia, ogółem i w 4 stopniu toksyczności: gorączki neutropenicznej, zaburzeń serca, w 3 stopniu toksyczności: zapalenia stawów, w 4 stopniu toksyczności: hipokaliemii, w 3 i 4 stopniu toksyczności: biegunki, zakażenia dróg moczowych, zatrzymania płynów i obrzęków oraz redukcji dawki leków z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych lub hospitalizacji.

W badaniach obserwacyjnych po podaniu octanu abirateronu+prednizon raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z układem pokarmowym (nudności, biegunki, zaparcia, wymioty), zaburzeniami wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej) oraz hipokaliemię, obrzęk obwodowy, nadciśnienie tętnicze, duszności, zmęczenie, ucisk rdzenia kręgowego w 1 i/lub 2 stopniu toksyczności oraz zmęczenie, hiperglikemię, hipokaliemię, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, nadciśnienie tętnicze w 3 stopniu toksyczności.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 1/10$ ) wg ChPL Zytiga były: obrzęk obwodowy, hipokaliemia, nadciśnienie tętnicze i infekcje dróg moczowych.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

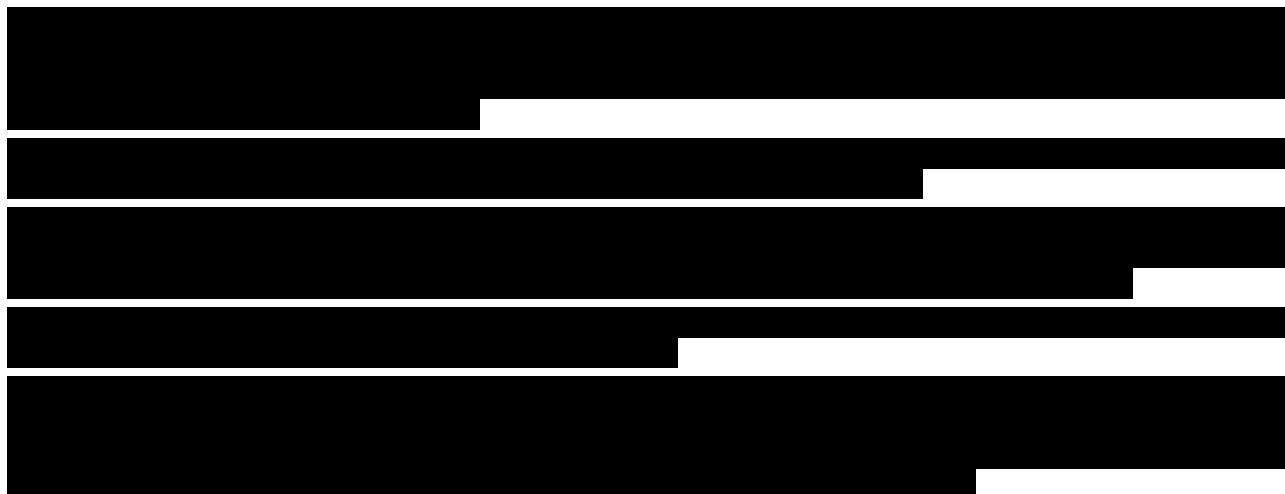
Celem analizy była ocena efektywności kosztów produktu leczniczego Zytiga (octan abirateronu) stosowanego w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami po niepowodzeniu uprzedniej chemioterapii docetakselem, w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej w 10 letnim horyzoncie czasowym. Wykonano analizę użyteczności kosztów oraz dodatkowo analizę efektywności kosztów. Interwencją do której porównywano lek Zytiga było BSC (prednizon).



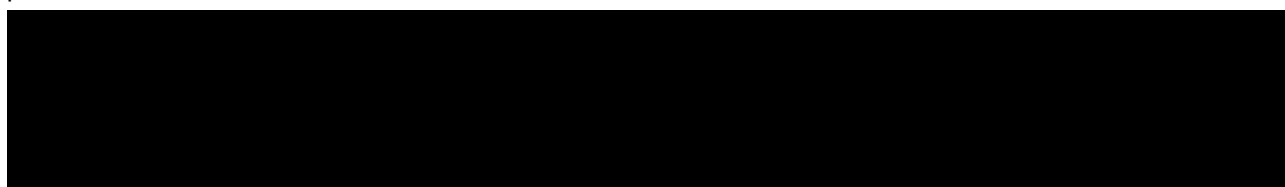
### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem leku Zytiga® (abirateron) ze środków publicznych w ramach programu leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu.

W analizie oszacowano prognozowane wydatki płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Zytiga® w ramach programu lekowego w terapii chorych z opornym na kastrację przerzutowym rakiem gruczołu krokowego z progresją w trakcie lub po wcześniejszej chemioterapii opartej na docetakselu (scenariusz nowy) i porównano je z istniejącą praktyką, tj. sytuacją braku realizacji programu lekowego z udziałem octanu abirateronu (scenariusz istniejący).



Jedynym zastrzeżeniem, dotyczącym BIA wnioskodawcy jest metoda szacowania populacji docelowej i udziału poszczególnych terapii w oparciu o opinie ekspertów (jedynie dwóch ekspertów), autorzy analizy uzasadnili takie podejście brakiem dostępu do danych NFZ. Taka liczba ekspertów może nie być wystarczająca do określenia rzeczywistych wartości odnoszących się zarówno do populacji jak i udziału poszczególnych terapii, stąd wyniki analizy BIA mogą być obarczone błędem niedoszacowania lub przeszacowania.



leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)



#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



#### Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisów programu lekowego.

#### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące wnioskowanego leku (polską, francuską, amerykańską oraz europejską). Każda z nich rekomenduje abirateron jako opcja w terapii w przedmiotowym wskazaniu. Prescrire (Francja) podkreśla przy tym konieczność utrzymywania stałej i dokładnej kontroli nad pacjentem w celu monitorowania skutków niepożądanych terapii. Aby je zredukować zalecane jest skojarzenie abirateronu z prednizolonem.

Odnaleziono cztery rekomendacje zalecające finansowanie ze środków publicznych substancji czynnej octan abirateronu w przedmiotowym wskazaniu (australijską i 3 brytyjskie). Wszystkie organizacje rekomendują refundację wnioskowanego leku ze środków publicznych w drugiej linii leczenia. Decyzja jest uzasadniana wysoką skutecznością połączoną z istotnym wzrostem jakości życia chorego (dogodny sposób podania oraz minimalizacja zdarzeń niepożądanych).

#### Uwagi dodatkowe

Brak.

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

- Agarwal 2012 Agarwal N., et al., Novel Molecular Targets for the Therapy of Castration-Resistant Prostate Cancer. *EUROPEAN UROLOGY* 61 (2012) 950-960
- AOTM-OT-0380 Zomet ( kwas zoledronowy) w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr: AOTM-OT-0380. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Warszawa, lipiec 2011
- Beltran 2011 Beltran H., et al., New Therapies for Castration-Resistant Prostate Cancer: Efficacy and Safety. *EUROPEAN UROLOGY* 60 (2011) 279-290
- Berry 2002 Berry W, Dakhil S, Modiano M, Gregurich M, Asmar L. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *Journal of Urology* 2002;168(6):2439-2443
- Cersosimo 2012 Cersosimo R.J., New Agents for the Management of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Ann Pharmacother* 2012;46:1518-28
- ChPL Zytiga Charakterystyk Produktu Leczniczego Zytiga (aktualizacja z 25.01.2013 r.) [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002321/WC500112858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf)
- CMKP 2009 Meder J., Aktualne Zasady Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Onkologii, Centrum Kształcenia Podyplomowego, 2009, <http://www.cmkp.edu.pl/dokumenty/aktualne%20zasady%20w%20onkologii.pdf>
- Connock 2011 Connock M, Cummins E, Shyangdan D, Hall B, Grove A, Clarke A. Abiraterone acetate for the treatment of metastatic, castrate-resistant prostate cancer following previous cytotoxic chemotherapy: A Single Technology Appraisal. Warwick Evidence, 2011
- CUA 2010 Saad F., Hotte J., Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer, Canadian Urology Association, *Can Urol Assoc J* 2010;4(6):380-4, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2997826/>
- Danila 2010 Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1496-501
- de Bono 2010 De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, MacHiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, MacKenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial. *The Lancet* 2010;376(9747):1147-1154
- de Bono 2011 De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman Jr OB, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Flechon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(21):1995-2005
- Demkow 2005 Demkow T. Zapobieganie uszkodzeniom tkanki kostnej i jej leczenie u chorych na raka gruczołu krokowego. *Urologia Polska* 2005/58/2.
- Didkowska 2009 Didkowska 2009 - Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2009.
- EAU 2012 Heidenreich A (red.), et al., Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology. 2013 [http://www.uroweb.org/gls/pdf/09\\_Prostate\\_Cancer\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf)
- Efstathiou 2012 Efstathiou, Eleni, Mark Titus, Dimitra Tsavachidou, Vassiliki Tzelepi, Sijin Wen, Anh Hoang, Arturo Molina, et al. „Effects of abiraterone acetate on androgen signaling in castrate-resistant prostate cancer in bone”. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30, nr. 6 (luty 20, 2012): 637-643
- ELMMB 2012 A monthly medicines and prescribing bulletin for healthcare professionals in East Lancashire focusing on new therapies, Issue 123, July 2012 <http://www.elmmb.nhs.uk/search/?q=zytiga>
- EMA Strona internetowa Europejskiej Agencji ds. Leków <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- EPAR 2012 Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające dla leku Zytiga [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002321/WC500112861.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002321/WC500112861.pdf)
- ESMO 2010 Horwich A. et al., Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, European Society for Clinical Oncology, *Annals of Oncology*, May 2012,
- FDA Strona internetowa Food and Drug Administration <http://www.fda.gov/>
- Fizazi 2012 Fizazi K., et al., Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate



		cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study Lancet Oncol 2012; 13: 983–92
Kantoff 1999		Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, Trump D, Winer EP, Vogelzang NJ. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. J Clin Oncol 1999;17(8):2506-2513
KRN		Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii <a href="http://epid.coi.waw.pl/krn/">http://epid.coi.waw.pl/krn/</a>
Krzemieniecki 2012		Krzemieniecki K. Rak gruczołu krokowego. Gajewski P. (red) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2012, str. 2161-2164
Logothetis 2011		Logothetis C, de Bono JS, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate (AA) on pain control and skeletal-related events (SRE) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post docetaxel (D): Results from the COU-AA-301 phase III study. Journal of Clinical Oncology 2011;29(15 Suppl.), abstract no. 4520
Logothetis 2012		Logothetis C.J., et al., Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. Lancet Oncol 2012; 13: 1210–17
MZ 28/06/2012		Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.
Nandha 2012		Nandha R., Abiraterone acetate: A novel drug for castration-resistant prostate carcinoma. Journal of Postgraduate Medicine July 2012 Vol 58 Issue 3
NCCN 2013		Mohler J.M et al., NCCN Prostate Guidelines in Oncology- Prostate Cancer version II.2013, National Comprehensive Cancer Network, 12.04.2012,
NFZ 11/2012		Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
NFZ 26/2012		Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
NFZ 27/2012		Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
NFZ 28/2012		Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
NFZ 34/2012		Zarządzenie Nr 34/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 czerwca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
NFZ 43/2012		Zarządzenie Nr 43/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 lipca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
NFZ 59/2011		Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
NFZ 72/2011		Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
NFZ 79/2011		Zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
NFZ 81/2011		Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
NICE 2011		National Institute for Health and Clinical Excellence. Abiraterone for castration resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen, Technology appraisal guidance 259. Issue date: June 2012, <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13775/59723/59723.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13775/59723/59723.pdf</a>
NICE STA Abiraterone 2012		National Institute for Health and Clinical Excellence. Abiraterone Acetate (Zytiga®) for the Treatment of metastatic castration resistant prostate cancer following previous cytotoxic therapy. A Single Technology Appraisal. NICE, London 2012
NICE STA Cabazitaxel		National Institute for Health and Clinical Excellence. Cabazitaxel for the second-line treatment of metastatic hormone refractory prostate cancer. A Single Technology Appraisal. NICE,



leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)

2011		London 2011
NICE 2006	TA101	National Institute for Health and Clinical Excellence. Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. Costing template for NICE technology appraisal 101. NICE, London 2006
Obwieszczenie MZ 22.02.2013	–	OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. <a href="http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_leki_22022013.pdf">http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_leki_22022013.pdf</a>
Obwieszczenie MZ 24.04.2013 r.	–	OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r. <a href="http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/omz_leki_24042013.pdf">http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/omz_leki_24042013.pdf</a>
Obwieszczenie URPL		Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej <a href="http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf">http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf</a>
Oudard 2011		Oudard SM, De Bono JS, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J, Shen L, Gupta S, Sartor AO. Cabazitaxel plus prednisone/prednisolone significantly increases overall survival compared to mitoxantrone plus prednisone/prednisolone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC) previously treated with docetaxel: final results with updated overall survival of a multinational phase III trial (TROPIC). <i>Annals of Oncology</i> 2010;21(Suppl. 8):viii272, abstract no. 871PD
Pagliariulo 2012		Pagliariulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. <i>Eur. Urol.</i> 2012;61(1):11-25
PBAC 2012		Public Summary Document, Abiraterone, tablet, 250 mg (as acetate), Zytiga®, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, March 2012, <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-03/abiraterone.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-03/abiraterone.pdf</a>
Prescrire 2012		Abiraterone; After prostate cancer treatment failure: 4-month survival advantage, <i>Prescrire International</i> , Volume 21 No 128, June 2012, <a href="http://www.prescrire.org/fr/Search.aspx">http://www.prescrire.org/fr/Search.aspx</a>
PUO 2011		Borówka A., et al. Rak gruczołu krokowego. Krzakowski M. (red) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Tom 1, Polska Unia Onkologii, Via Medica, Gdańsk, 2011 str. 310-325.
RP 27/2012	AOTM	Rekomendacja nr 27/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.
RP 28/2012	AOTM	Rekomendacja nr 28/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 25 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.
Saad 2011		Saad F, de Bono, Haqq CM, et al. Abiraterone Acetate plus low-dose prednisone has a favorable safety profile, improves survival and produces PSA and radiographic responses in metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel-based chemotherapy: results from COU-AA-301, a randomized double-blind, placebo-controlled, phase III study. <i>AUA Annual Meeting</i> 14-19 May 2011, abstract no. 705
Sandblom 2004		Sandblom G, Carlsson P, Sennfalt K, Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. <i>Br J Cancer</i> 2004;90:1163–8.
Scher 2011		Scher HI, Heller G, Molina A, et al. Evaluation of circulating tumor cell (CTC) enumeration as an efficacy response biomarker of overall survival (OS) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Planned final analysis (FA) of COU-AA-301, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of abiraterone acetate (AA) plus low-dose prednisone (P) post docetaxel. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2011;29(18 Suppl.), abstract no. LBA4517
Senkus- Konefka 2007		Senkus-Konefka E, Antoniewicz A, Borkowski A. Zalecenia dotyczące postępowania w raku gruczołu krokowego - konferencja okrągłego stołu. <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2007, tom 3, nr 3, 103-119.
SMC 2012		Re-submission- abiraterone acetate 250mg tablets (Zytiga®) SMC No. (764/12), Scottish Medicine Consortium, 6 July 2012, <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/abiraterone_Zytiga_RESUBMISSION_FINAL">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/abiraterone_Zytiga_RESUBMISSION_FINAL</a>

